

UDK 618.3:616.379-008.64-071

ISSN 035-2899, 39(2014) br.3 p.102-105

SKRINING GESTACIJSKOG DIJABETESA O'SULLIVAN TESTOM

SCREENING OF GESTATIONAL DIABETES BY O'SULLIVAN TEST

Milosava Đelkapić, Božidar Nešević

DOM ZDRAVLJA UŽICE

Sažetak: Gestacijski dijabetes (GD) je bilo koji stepen poremećaja tolerancije glukoze koji je prvi put otkriven u trudnoći. Cilj našeg rada je da se proceni značaj upotrebe skrining testa oralnog opterećenja sa 50g glukoze (O'Sullivan test) u identifikaciji trudnica sa GD. Istraživanjem je obuhvaćeno 234 trudnice, 24-28 nedelja gestacije, podeljene prema starosti u dve grupe. U I grupi je bilo 207 trudnica do 35 godina, a u II grupi 27 trudnica sa 36 i više godina. Glikemija heksokinaza je određivana enzimskom metodom na biohemijskom analizatoru Dimension RxL Max, reagensima firme Siemens. Prosečna vrednost jutarnje glikemije je u prvoj grupi iznosila $4,64 \pm 0,56$ mmol/L, a u II grupi $4,97 \pm 1,17$ mmol/L, što je statistički značajna razlika ($t=2,44$; $p<0,05$). U I grupi je kod 11,6%, a u II grupi kod 14,8% trudnica otkriven GD jutarnjom glikemijom. Prosečna vrednost glikemije 1h nakon opterećenja je iznosila $6,03 \pm 1,47$ u I, i $6,79 \pm 1,94$ mmol/L u II grupi, što je takođe statistički značajna razlika ($t=2,10$; $p<0,05$). Na osnovu skrining testa opterećenja GD je otkriven u I grupi kod 3,9%, a u II grupi kod 10% trudnica. Izvođenje dijagnostičkog testa oralnog opterećenja glukozom je bilo indikovano kod 14,14% u I, i kod 25% u II grupi. U našem istraživanju smo identifikovali trudnice sa GD i ukazali na značaj izvođenja skrining testa kojim se otkriva izvestan broj trudnica sa GD, koje se ne mogu otkriti na osnovu vrednosti jutarnje glikemije.

Cljučne reči: gestacijski dijabetes, hiperglikemija, makrozomija, trudnoća.

Extended summary: Gestational diabetes (GD) is any degree of disorder of glucoses tolerance which is first discovered in pregnancy. According to the recommendation of Study group of the World Health Organisation it is determined as a special kind of diabetes in 1985. Today the prevalence of GD is significantly different in examined population and is between 1% and 14%, and is also different in regions among races. Pregnant women with diabetes are more often with eclampsia, polyhydramnios and Caesarean section, and their foetuses have bigger risk of perinatal morbidity et mortality, macrosomia with partial traumas, neonatal hypoglycaemia and hypobilirubinemia. It's raised perinatal mortality and pregnancy of partial anomalies. For that reason more attention is directed to early diagnostic of diabetes mellitus. The aim of our study was to evaluate the significance of the use of glucose challenge test (GCT-O' Sullivan test) with 50 g glucose, in identifying pregnant women with GD. The research included 234 pregnant women in 24-28 weeks of gestation, divided in two groups according to age. There were 207 pregnant women aged 35 in the first group and 27 pregnant women aged 36 and more in the second group. Glycaemia hexokinase was determined by enzyme method on a Dimension RxL Max biochemical analyzer by reagents of the Siemens Company. The average value of morning glycaemia in the first group was 4.64 ± 0.56 mmol/L, and in the second group it was 4.97 ± 1.17 mmol/L, which was statistically a significant difference ($t=2.44$; $p<0.05$). GD was found by morning glycaemia at 11.6% pregnant women in I group and at 14.8% pregnant women in II group. The average of glycaemia one hour after GCT was 6.03 ± 1.47 mmol/L in I group and 6.79 ± 1.94 mmol/L in II group, which was also a significant difference statistically ($t=2.10$; $p<0.05$). Based on the GCT, GD was detected in 3.9% in I group and in 10% in II group. Diagnostic oral glucose tolerance test was indicated in 14% of pregnant women in I group and in 25% in II group. In our research we identified pregnant women with GD and also showed the importance of performing GCT by means of which a certain number of GD pregnant women can be identified, which otherwise cannot be discovered by morning glycaemia.

Key words: gestational diabetes, hyperglycaemia, macrosomia, pregnancy

UVOD

Gestacijski dijabetes (GD) se definiše kao bilo koji stepen poremećaja tolerancije glukoze koji je prvi put otkriven u trudnoći. Na osnovu preporuka studijske grupe Svetske zdravstvene organiza-

cije, 1985. g. on je izdvojen kao poseban oblik dijabetesa. Danas prevalenca GD značajno varira u zavisnosti od ispitivane populacije i kreće se od 1% do 14% [1]. Bez obzira na to da li je *Diabetes mellitus* (DM) bio prisutan pre koncepcije ili se

Adresa autora: Milosava Đelkapić, Užičke republike 42/3, 31000 Užice, Srbija;

E-mail: mila13@ptt.rs

Rad primljen: 7. 4. 2014. Rad prihvaćen: 16. 7. 2014. Elektronska verzija objavljena: 26. 9. 2014.

www.tmg.org.rs

pojavio u trudnoći, postoji povećan rizik da se jave komplikacije kod majke, kao što su preeklampsija, polihidramnion i završetak porođaja carskim rezom. Kod fetusa se povećava rizik od perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, makrozomije sa traumom na porođaju, neonatalne hipoglikemije i hiperbilirubinemije. Iz tog razloga pažnja se usmerava ka ranom dijagnostikovanju šećerne bolesti, posebno kod trudnica koje spadaju u rizičnu grupu – gojazne, starije od 35 godina, sa sindromom policističnih jajnika, koje su imale veliki broj spontanih pobačaja ili intrauterinu smrt, hipertenziju, GD ili dijabetes u porodici (naročito kod majke), ishranu bogatu zasićenim mastima i koje puše.

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se proceni značaj upotrebe skrining testa oralnog opterećenja sa 50g glukoze (O'Sullivan test) u identifikaciji trudnica sa GD.

MATERIJAL I METODE

Istraživanjem je obuhvaćeno 234 trudnice, 24-28 nedelja gestacije, koje je ginekolog uputio u Službu za laboratorijsku dijagnostiku Doma zdravlja u Užicu na izvođenje oralnog testa opterećenja sa 50g glukoze. Ispitanice smo podelili u dve grupe, na osnovu starosti. U I grupi je bilo 207 trudnica starosti do 35 godina, a u II 27 trudnica sa 36 i više godina. Priprema za testiranje je obuhvatala noćno gladovanje, 8-12h, u toku kojeg nije bilo dozvoljeno konzumiranje slatkih napitaka, voćnih sokova, kafe, gaziranih napitaka, alkoholnih pića, duvana, fizičko opterećenje, a bila je dozvoljena upotreba negazirane vode. Pre izvođenja

testa, pacijentkinje su mirovale 30 minuta. Venepunkcijom, BD (Becton Dickinson) vakutainer sistemom uziman je uzorak krvi koji je posle koagulacije centrifugiran na 3000 obrtaja/min, 10 minuta. U dobijenom serumu je određivana glikemija heksokinaza enzimskom metodom na biohemijskom analizatoru Dimension RxL Max, reagensima firme Siemens. Trudnice sa jutarnjom glikemijom $<5,1$ mmol/L su podvrgnute oralnom opterećenju. Skrining test oralnog opterećenja glukozom (O'Sullivan) je izvođen sa 50g anhidrovane glukoze rastvorene u 300mL vode koju su pacijentkinje pile u trajanju od 5 minuta. Za vreme testa trudnice su mirovale, bile bez fizičke aktivnosti, uzimanja hrane, pića i pušenja, čekale sledeće uzorkovanje krvi nakon 1h. Dobijene podatke smo statistički obradili, a za procenu značajnosti razlike smo koristili Studentov t-test.

REZULTATI

Prosečna starost trudnica u I grupi je iznosila $28,3 \pm 3,7$ g, a u II grupi $38,1 \pm 2,2$ g, što je visoko statistički značajna razlika ($t=13,398$; $p<0,01$). Najmlađa trudnica obuhvaćena ispitivanjem je imala 18, a najstarija 46 godina. Utvrdili smo da je prosečna vrednost jutarnje glikemije u prvoj grupi iznosila $4,64 \pm 0,56$ mmol/L, a u drugoj grupi $4,97 \pm 1,17$ mmol/L, što je statistički značajna razlika ($t=2,44$; $p<0,05$). Na osnovu jutarnje glikemije $\geq 5,1$ mmol/L, u I grupi je kod 24 (11,6%) trudnice otkriven GD, 3 (1,5%) su odbile dalje testiranje, a kod jedne je test prekinut zbog povraćanja (0,5%). U drugoj grupi je kod 4 trudnice (14,8%) otkriven GD jutarnjom glikemijom, a 3 (11,1%) su odbile dalje testiranje (tabela 1).

Tabela 1. Jutarnja glikemija i hiperglikemijski poremećaji kod ispitivanih trudnica

Grupa	n	Jutarnja Glu (mmol/L)	Gestacijski dijabetes Glu $\geq 5,1$ mmol/L	
			n	%
I	207	$4,64 \pm 0,56^*$	24	11,6
II	27	$4,97 \pm 1,17^*$	4	14,8

N – broj ispitanika; grupa I – trudnice starosti ≤ 35 godina; grupa II – trudnice starosti ≥ 36 godina; Glu – glikemija; * – statistički značajna razlika ($p<0,05$).

Oralnom skrining testu opterećenja je podvrgnuto 180 trudnica I grupe i 20 trudnica druge grupe, koje su imale jutarnju glikemiju $<5,1$ mmol/L. Statističkom obradom podataka smo utvrdili da je prosečna vrednost glikemije 1h nakon opterećenja iznosila $6,03 \pm 1,47$ mmol/L u prvoj grupi, a $6,79 \pm 1,94$ mmol/L u drugoj grupi, što je, takođe, statistički značajna razlika ($t=2,10$; $p<0,05$).

U prvoj grupi je skrining testom opterećenja kod 7 trudnica (3,9%) otkriven GD, a kod 26 (14,1%) pozitivan skrining test gde je indikovano izvođenje dijagnostičkog testa opterećenja. U drugoj grupi je skrining testom opterećenja kod 2 trudnice (10%) otkriven GD, a kod 5 (25%) je bio pozitivan skrining test i indikovano izvođenje dijagnostičkog OGTT (tabela 2).

Tabela 2. Oralni test opterećenja sa 50 grama glukoze i hiperglikemijski poremećaji kod ispitivanih trudnica

Grupa	n	Glu u 1h	Gestacijski dijabetes Glu > 9,3		Pozitivan skrining test (Glu >7,5 a <9,3)	
			n	%	n	%
I	180	6,03±1,47*	7	3,9	26	14,1
II	20	6,79±1,94*	2	10,0	5	25,0

N – broj ispitanika; grupa I – trudnice starosti ≤35 godina; grupa II – trudnice starosti ≥ 36godina;

Glu – glikemija u mmol/L; * – statistički značajna razlika (p< 0,05).

DISKUSIJA

U trudnoći se fiziološki dešava niz biohemijskih promena koje mogu doprineti pojavi GD. Sa povećanjem veličine placente povećava se i koncentracija humanog placentalnog laktogena (hPL) u perifernoj krvi. Struktura mu je slična hormonu rasta (96%), pa i njegove metaboličke aktivnosti pojačane lipolize, povećane produkcije glukoze, smanjenog preuzimanja glukoze od tkiva (dijabetogeni efekat) i povećane sinteze proteina (anabolički efekat), podsećaju na dejstva hormona rasta [2]. Trudnoća u pogledu metabolizma liči na gladovanje, jer su glukoza i aminokiseline snižene, a trigliceridi, slobodne masne kiseline i ketoni povišeni. Tako se serumski trigliceridi, holesterol i fosfolipidi i slobodne masne kiseline povećavaju za 40%, a posle noćnog gladovanja dužeg od 12 sati glikemija se može spustiti i na 2,2-2,5 mmol/L, a hidroksibutirat i acetoacetat porasti na nivo dva do četiri puta viši nego kod žena koje nisu trudne. Iz ovog razloga se kod trudnica razvija ketoacidoza bez vidljivih znakova upadljive hiperglikemije. Insulin i glukagon ne prolaze placentalnu barijeru, ali betahidroksibutirat i acetoacetat prolaze i oksiduju se u jetri i mozgu fetusa. Uprkos tome što fetus potražuje glukozu, trudnoća je ipak dijabetogeno stanje zbog nastanka stvarne rezistencije na insulin pod dejstvom hormona placente. Na kraju drugog trimestra trudnoće, osetljivost ćelija masnog i mišićnog tkiva na insulin se smanjuje za oko 50% (slično kao u dijabetesu tip 2), što ima za cilj da potpomogne rast i razvoj ploda. Rezistencija na insulin u normalnoj trudnoći može, takođe, dovesti do pojave GD u žena kod kojih sposobnost izlučivanja insulina nije dovoljna za podmirivanje povećanih zahteva za vreme trudnoće. Trudnoća kod žena sa dijabetesom je udružena sa povećanom perinatalnom smrtnošću (3-5%, prema 1-2% kod žena koje nisu dijabetičarke) i sa većom učestalošću porođajnih anomalija (6-12%, prema ostalim ženama). Povećana proizvodnja glukokortikoida i humanog laktogena u placenti, i rezistencija perifernih tkiva na insulin mogu da utiču na pojavu GD i pogoršanje hiperglikemije i tendencije ka ketozi kod već postojećeg DM [3, 4]. U najčešćoj

endokrinopatiji kod žena u reproduktivnom periodu, sa sindromom policističnih ovarijuma, nema jasnih strukturnih poremećaja insulinskog receptora, smanjenja broja ili promene u vezujućem afinitetu, već je prisutna insulinska rezistencija na postreceptorskom nivou. Rezistencija je, najverovatnije, tkivno specifična i prisutna na nivou jetre, mišića, masnog tkiva, ali ne i u policističnim jajnicima. Kod ovih žena, pored insulinske rezistencije, prisutna je i dislipidemija, hipertenzija, hiperinsulinemija i hiperandrogenemija. Kod žena sa ovim sindromom, stopa intolerancije glukoze dostiže 40%, povišeni su trigliceridi, a gojaznost se ispoljava u preko 50% [5, 6]. Danas u svetu još uvek postoje različite dijagnostičke strategije za skrining i dijagnozu GD. ADA (American Diabetes Association) je 2012. godine usaglasila kriterijume sa International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), internacionalne grupe sa predstavnicima iz različitih udruženja za dijabetes i akušerstvo. Kriterijum za skrining i dijagnozu GD je samo jedna glikemija koja je ≥ od navedenih (našte ≥5,1, nakon 1h OGTT sa 75g glukoze ≥10, nakon 2h ≥ 8,5 mmol/L). Upotrebljava se samo 2h OGTT sa 75 grama glukoze, bez prethodnog izvođenja skrining testa. Američki koledž za akušerstvo i ginekologiju (American College of Obstetricians and Gynecologists) nije prihvatio ove preporuke i ostavio je dijagnostikovanje u dva koraka (1h skrining test sa 50g glukoze, dijagnostički OGTT test sa 100g glukoze) [7]. Naši "Protokoli fetomaternalne medicine" preporučuju za skrining GD određivanje jutarnje glikemije i O'Sullivanov test oralnog opterećenja sa 50g glukoze. Glikemija u 1h nakon opterećenja, >7,5 a <9,3 mmol/L, označava da je test pozitivan i da je potrebno trudnice podvrgnuti dijagnostičkom OGTT testu sa 75g ili 100g glukoze. Kod trudnica sa glikemijom > 9,3 mmol/L u 1h, ne izvodi se dijagnostički OGTT, već se postavlja dijagnoza GD [8]. Zbog razlike u koncentraciji glukoze u venskoj plazmi, serumu i kapilarnoj krvi, preporučuje se uzorkovanje na isti način, jer kombinovanje načina uzorkovanja krvi može dovesti do netačne procene [9]. Pojedini autori, na

osnovu ispitivanja senzitivnosti i specifičnosti testova, smatraju da je skrining test prihvatljiv za skrining GD, ali da ne treba da zameni dijagnostički OGTT, već bi trebalo istražiti mogućnosti kombinovanja dijagnostičkih strategija [10]. Prevalenca GD je u stalnom porastu, različita je po regionima i među rasama, a veća je kod žena starijih od 35 godina, nego kod mlađih od 25 [11]. U Južnoj Aziji se povećala 2,8 puta, u Zapadnoj Evropi 2,2 puta, prema kriterijumima IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group) [12]. U našem smo istraživanju, na osnovu jutarnje glikemije, došli do zaključka da se GD ređe javlja kod žena mlađih od 35 godina (11,6%), nego kod starijih (14,81%). Takođe, i prosečne vrednosti jutarnje glikemije i glikemije u 1h nakon opterećenja značajno su niže kod mlađih od 35 godina. Skrining testom smo identifikovali manje trudnice sa GD (3,9%) i pozitivnim skrining testom (14,1%) kod mlađih od 35 godina, u poređenju sa grupom starijih, gde je kod 10% otkriven GD, a kod 25% je bio pozitivan skrining test. Kurtbas je u svom istraživanju pozitivan skrining test imao kod 19,5% trudnica, a Kafkasli i sar. su utvrdili da trudnice sa pozitivnim skrining testom imaju poremećaj metabolizma ugljenih hidrata, kao i trudnice sa GD, ali u nešto manjoj meri, a da su makrozomija i carski rezovi češći kod trudnica sa pozitivnim skrining testom i GD [13, 14]. I pored toga što skrining test zahteva najmanje vremena koje trudnica treba da provede u laboratoriji, u poređenju sa dijagnostičkim testovima, u našem istraživanju su ga češće odbijale starije trudnice (11,1%), nego mlađe od 35 godina (1,5%). O'Sullivan test se dobro podnosi: zbog povraćanja smo prekinuli izvođenje testa samo kod jedne trudnice. Sve ovo ukazuje na opravdanost izvođenja skrininga, jer na osnovu vrednosti jutarnje glikemije ne otkrivamo jedan broj trudnica koje imaju poremećaj tolerancije glukoze. GD nije od značaja samo za trudnoću u kojoj je otkriven, jer je poznato da žene koje su imale GD u prethodnoj trudnoći imaju i veliki rizik od razvoja gestacijskog dijabetesa u narednim trudnoćama i povećan rizik za javljanje *Diabetes mellitus*a tip 2 kasnije u toku života [15, 16].

ZAKLJUČAK

O'Sullivan test oralnog opterećenja se pokazao kao veoma jednostavan i prihvatljiv za

skrining, jer se njime identifikuju trudnice sa GD, koje se ne otkrivaju na osnovu vrednosti jutarnje glikemije, a kod kojih je neophodna primena preventivnih mera.

LITERATURA

- Lalić N. M, Zamaklar M, Pudar G. i sar. Diabetes mellitus: Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. 2. izmenjeno i dopunjeno izdanje. Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse: Radna grupa za dijabetes. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije 2012.
- Stojanov M. Laboratorijska endokrinologija. 1. izdanje. Beograd: Excelsior, 2004.
- Tietz NW. Osnovi kliničke hemije. 3. izdanje. Beograd: Velarta 1997.
- Ferris TF, Rumboldt Z, Ivančević Ž. Medicinski poremećaji u vrijeme trudnoće. U: Harrison. Principi interne medicine. 1. hrvatsko izdanje. Split: Placebo d.o.o., 1997: 17-21.
- Macut Đ. Metaboličke karakteristike sindroma policističnih ovarijuma. Medicinski glasnik 2010; 15 (33): 7-19.
- Čolak B, Jukić P, Kljajić K, Čolak Z. Metabolička insulinska rezistencija u sindromu policističnih jajnika. Medicus 2004; 13 (2): 77-83.
- Figuerova D, Landon BM, Mele L, Spong YC, Ramin MS, Casey B. et al. Relationship Between 1-Hour Glucose Challenge Test Results and Perinatal Outcomes. Obstet Gynecol 2013; 121 (6): 1241-1247.
- Cvetković M, Ljubić A. Protokoli fetomaternalne medicine. Medicina Moderna, Beograd 2002; 15-17.
- Majkić-Singh N, Spasić S, Stojanov M, Jelić-Ivanović Z, Spasojević-Kalimanovska V. Medicinska biohemija: Principi i metode. Praktikum, Beograd 1995; 7-14.
- Leeuwen M, Louwse MD, Opmeer BC, Limpens J, Serlie MJ, Reitsma JB. et al. Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. BJOG 2012; 119: 393-401.
- Getahun D, Nath C, Ananth VC, Chavez RM, Smulian CJ. Gestational in the United States: temporal trends 1989-2004. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 525.e1-525.e5.
- Jenum AK, Morkrid K, Sletner L, Vangen S, Torper JL, Nakstad B. et al. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. Eur J Endocrinol. 2012; 166: 317-24.
- Kurtbas H, Keskin HL, Avsar AF. Effectiveness of screening for gestational diabetes during the late gestational period among pregnant Turkish women. J Obstet Gynaecol Res. 2011; 36 (6): 520-6.
- Kafkasli A, Sertkaya CA, Selcuk D, Dogan K, Burak F, Yologlu S. Abnormal glucose challenge test and mild gestational diabetes. Gynecol Perinatol 2008; 17 (1): 3-8.
- Sivaraman SG, Vinnamala S, Jenkins D. Gestational diabetes and Future Risk of Diabetes. J Clin Med Res. 2013; 5 (2): 92-96.
- Bljajić D, Juras J, Ivanišević M, Đelmiš J. Učestalost metaboličkog sindroma u žena sa prethodnim gestacijskim dijabetesom. Gynaecol Perinatol 2009; 18 (2): 61-65.