

# Gestācijas cukura diabēts

2016.gada 20.oktobrī

**Asoc. prof. Ilze Konrāde**



# Dzīvesveida izmaiņas

**obesity** reviews

doi: 10.1111/obr.12217

Obesity Comorbidity/Obesity Management

## **Does weight loss in overweight or obese women improve fertility treatment outcomes? A systematic review**



K. A. Sim, S. R. Partridge and A. Sainsbury

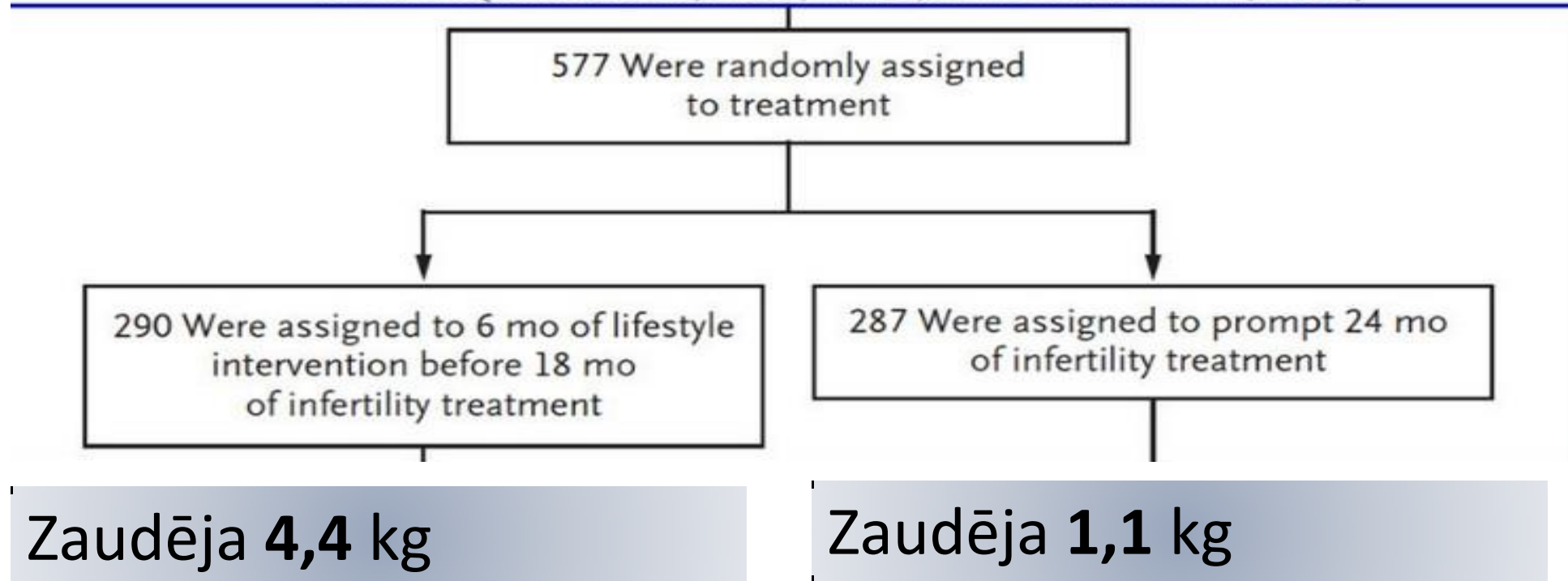
August 2014

**«Pārvarā visu PUBMED iekļauto pētījumu kvalitāte ir slikta. Identificē tikai 2 randomizētus kontrolētus pētījumus, kur tāpat nav datu par dzīvi dzimušiem jaundzimušajiem...»**

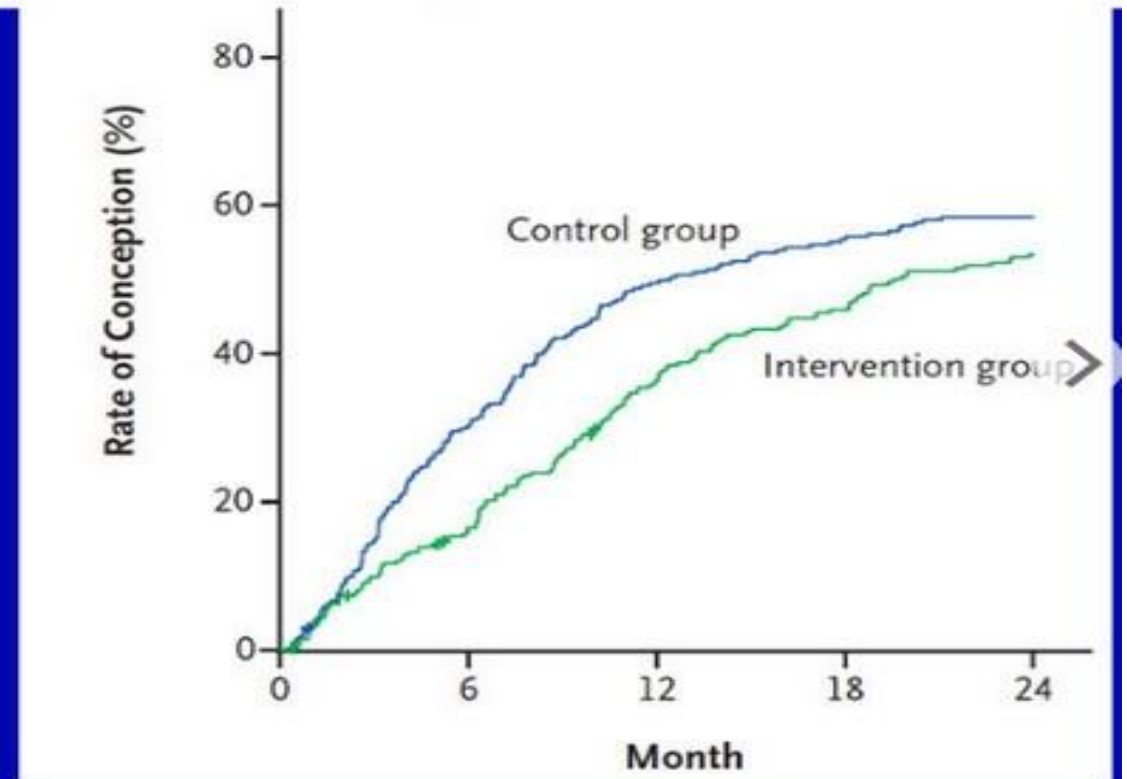
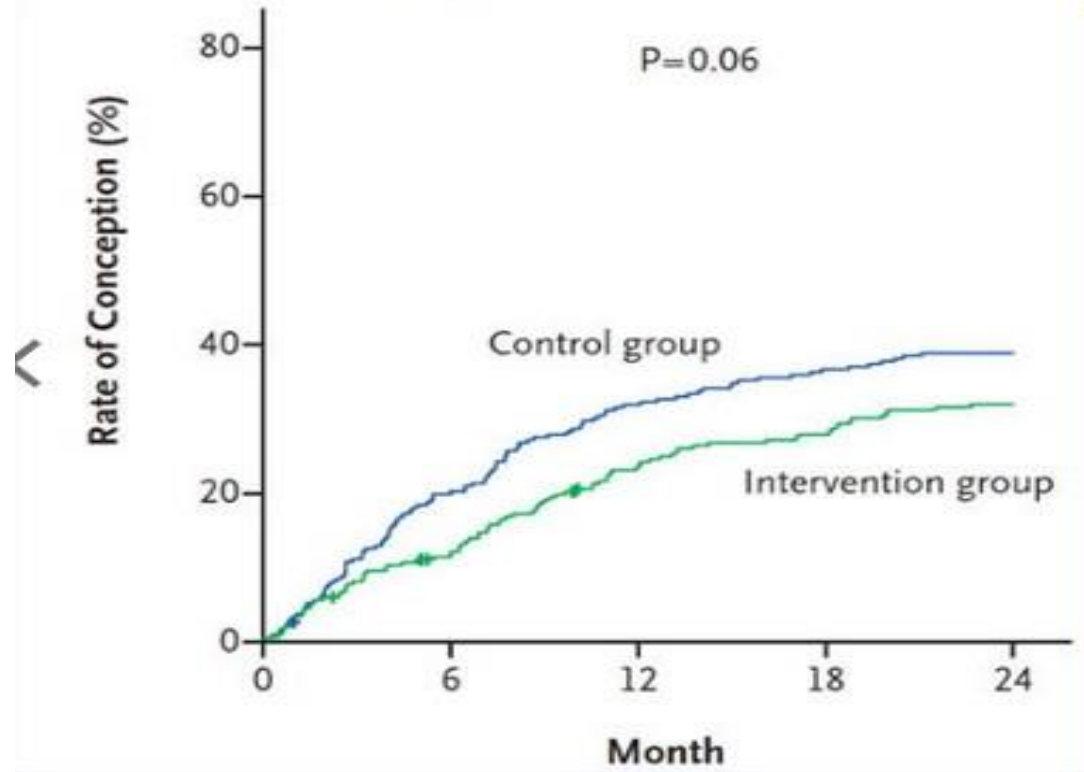
ORIGINAL ARTICLE

# Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women

Meike A.Q. Mutsaerts, M.D., Ph.D., Anne M. van Oers, M.D.,



In obese infertile women, a lifestyle intervention preceding infertility treatment, as compared with prompt infertility treatment, did not result in higher rates of a vaginal birth of a healthy singleton at term within 24 months after randomization. (Funded by the Netherlands Organization for Health Research and Development; Netherlands Trial



Mutsaerts et al, NEJM, 2016

# Effect of a very-low-calorie diet on in vitro fertilization outcomes

A low-calorie diet in a group of overweight or obese patients for a short period before and during IVF results in variable tolerance to the dietary regime and an unsatisfactory IVF outcome. (*Fertil Steril*® 2006;86:227–9. ©2006 by American Society for Reproductive Medicine.)

- ~ 500 kcal/d
- Zaudēja 2,2-8,8% svara 4-6 nedēļu laikā;
- Krasi samazinājās oocītu skaits kvalitāte un fertilizācija;
- Pētījumu apturēja pēc 10 pacientes!

Victoria Tsagareli, M.D.<sup>a</sup>

Manny Noakes, Ph.D.<sup>b</sup>

Robert J. Norman, M.D.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *The University of Adelaide, Research Centre for Reproductive Health, Faculty of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynaecology, Adelaide, Australia;* and <sup>b</sup> *CSIRO Health Sciences and Nutrition, Adelaide, Australia*

Nost ar ekstrēmismu!



# Gestācijas cukura diabēts

- Gestācijas cukura diabēts, ko pieņemts definēt kā jebkuras pakāpes glikozes tolerances traucējumus, kas pirmoreiz manifestējušies grūtniecības laikā, jau vairāk kā 40 gadus ilgi ir diskusiju objekts ar gandrīz katrā valstī atšķirīgiem diagnostiskajiem kritērijiem, skrīninga stratēģiju;

	Early pregnancy testing	Standard gestational diabetes test (second to third trimester)	Criteria for diagnosing gestational diabetes
WHO* (global)	Yes. Diabetes and gestational diabetes	75 g OGTT	Any of the following: fasting glucose concentration $\geq 5.1$ mmol/L; 1 h OGTT concentration $\geq 10.0$ mmol/L; 2 h OGTT $\geq 8.5$ mmol/L
ACOG* (USA)	Yes in presence of risk factors, including maternal BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , history of gestational diabetes	Two step: non-fasting 50 g glucose challenge test, followed by 100 g OGTT if glucose challenge test $\geq 7.8$ mmol/L	Fasting glucose concentration $\geq 5.3$ mmol/L; for OGTT: 1 h glucose $\geq 10.0$ mmol/L; 2 h glucose $\geq 8.6$ mmol/L; 3 h glucose $\geq 7.8$ mmol/L (two values $\geq$ threshold for diagnosis)
ADA (USA)	Not specified	WHO or ACOG approach*	WHO or ACOG criteria*
Endocrine Society (USA)	Yes. Aimed at detection of overt diabetes	75 g OGTT	Any of the following: fasting glucose concentration $\geq 5.1$ mmol/L; 1 h OGTT $\geq 10.0$ mmol/L; 2 h OGTT $\geq 8.5$ mmol/L
NICE (UK)	Only if previous gestational diabetes	75 g OGTT	Either of these values: fasting glucose concentration $\geq 5.6$ mmol/L; 2 h OGTT $\geq 7.8$ mmol/L
EBCOG (Europe)	Yes. Aimed at detection of overt diabetes	Either WHO or ACOG approach*	Fasting glucose concentration* $\geq 5.1$ mmol/L; 1 h OGTT $\geq 10.0$ mmol/L; 2 h OGTT $\geq 8.5$ mmol/L

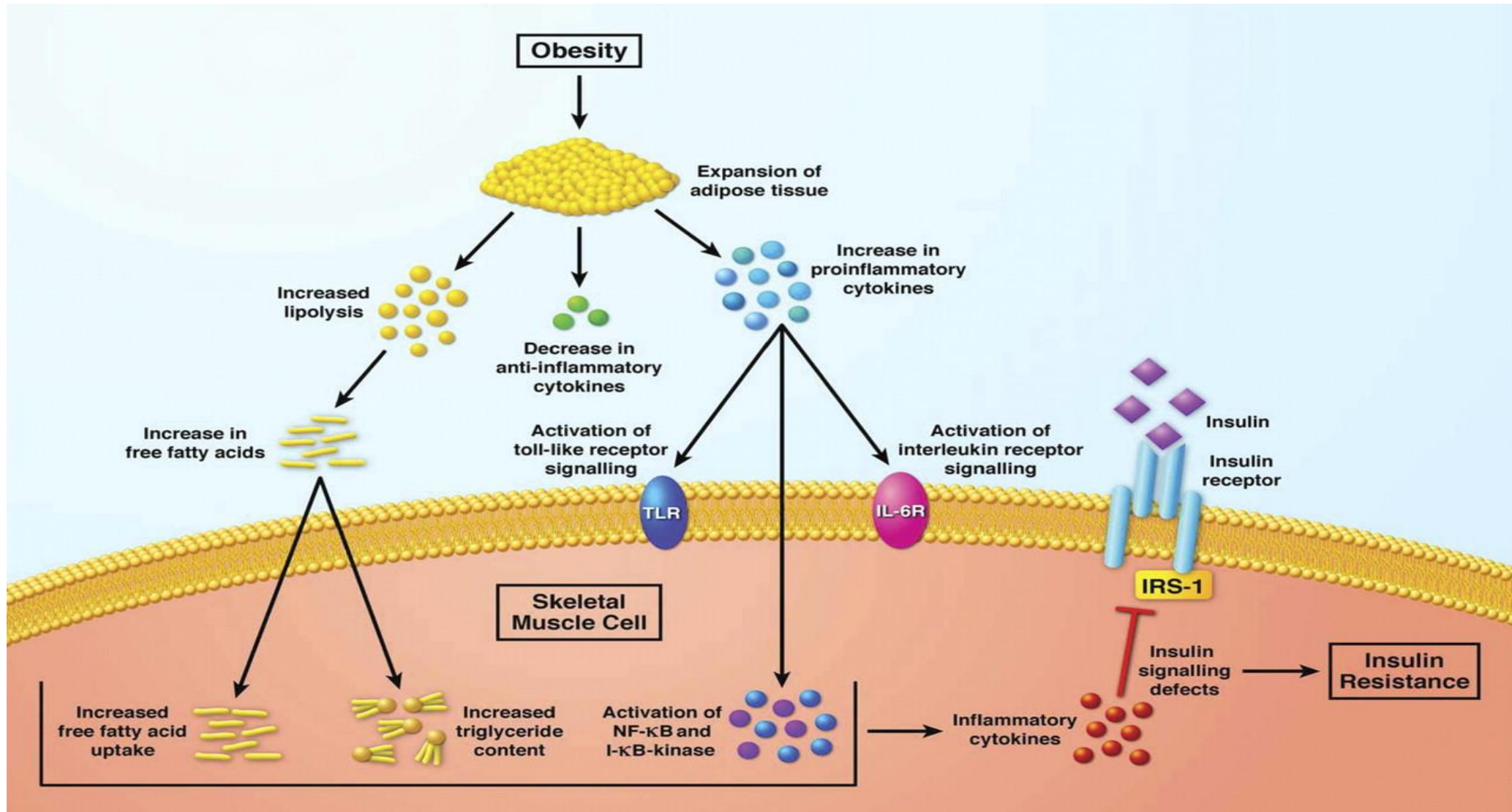
OGTT—oral glucose tolerance test. ACOG—American College of Obstetrics and Gynecology. ADA—American Diabetes Association. NICE—National Institute for Health and Care Excellence. EBCOG—European Board and College of Obstetrics and Gynaecology. \*Using the approach or criteria defined by WHO and ACOG.

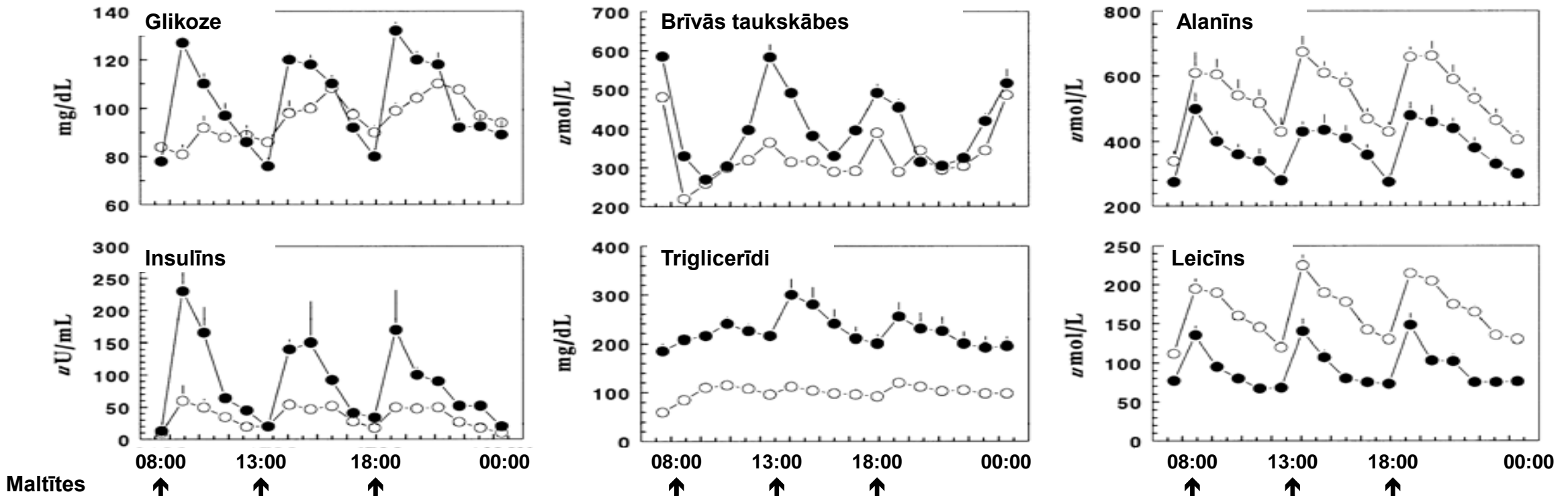
**Table 4: Recommended testing for gestational diabetes in obese pregnant women**

# IADPSG rekomendācijas

- 1) no gestācijas CDjānošķir manifest 1. vai 2. tipa CD vai sekundāras CD formas, kas pirmoreiz diagnosticētas grūtniecības laikā; Tā ir vienīgā situācija, kur izmanto HbA1c
- 2) rekomendējams viens solis diagnozes apstiprināšanā (resp., vispirms **nav** jāveic OGTT ar 50 g glikozes, kam sekotu OGTT ar 100 g glikozes). Zelta standarts ir OGTT ar 75 g glikozes;
- 3) Visām grūtniecēm, neatkarīgi no riska faktoru esamības, 24 – 28 gestācijas nedēļā jāveic OGTT ar 75 g glikozes. Lai gan šāda stratēģija nevajadzīgi apgrūtina grūtnieces ar ļoti zemu gestācijas CD risku, tomēr skrīnējot tikai grūtnieces ar vienu vai vairākiem riska faktoriem, paliek nediagnosticēti ~40% gadījumu.

# Mitochondriju disfunkcija un IR





● grūtnieces trešajā trimestrī ○ sievietes bez grūtniecības

Glikozes, insulīna, brīvo taukskābju, triglicerīdu un aminoskābju profili plazmā 8 grūtniecēm (melnie simboli) un 8 sievietēm bez grūtniecības (baltie simboli).

Adaptēts pēc Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. *Diurnal profiles of glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1981; 140:730–736*

# Ogļhidrātu vielmaiņa grūtniecības laikā

- Visbūtiskāk OH vielmaiņas procesus ietekmē insulīna rezistences pieaugums. Tā grūtniecības III trimestrī šūnu jutība pret insulīnu samazinās par **45 – 70%** salīdzinot ar laiku pirms grūtniecības. Insulīna rezistences pieaugums perifērajos audos patoģenētiski saistīts ar augļa-placentas kompleksu:

- 1) visi placentas hormoni, piem., cilvēka placentārais laktogēns, progesterons un GKS samazina insulīna jutību audos;
- 2) no placentas mātes asinīs ieplūst citokīns  $TNF\alpha$ , kas kavē insulīna mediēto signāla pārnesi inducējot insulīna receptora substrāta 1 (IRS-1) aminoskābju fosforilēšanos.
- 3) Cilvēka placentārais laktogēns inducē lipolīzi, palielinot brīvo taukskābju līmeni.

Pārmērīgs ķermeņa svara pieaugums grūtniecības laikā tādejādi vēl vairāk veicina insulīna rezistences pieaugumu.

# Tauku vielmaiņai grūtniecības laikā raksturīgs:

- **lipolīzes un ketoģenēzes būtisks pieaugums** progresējot grūtniecībai.

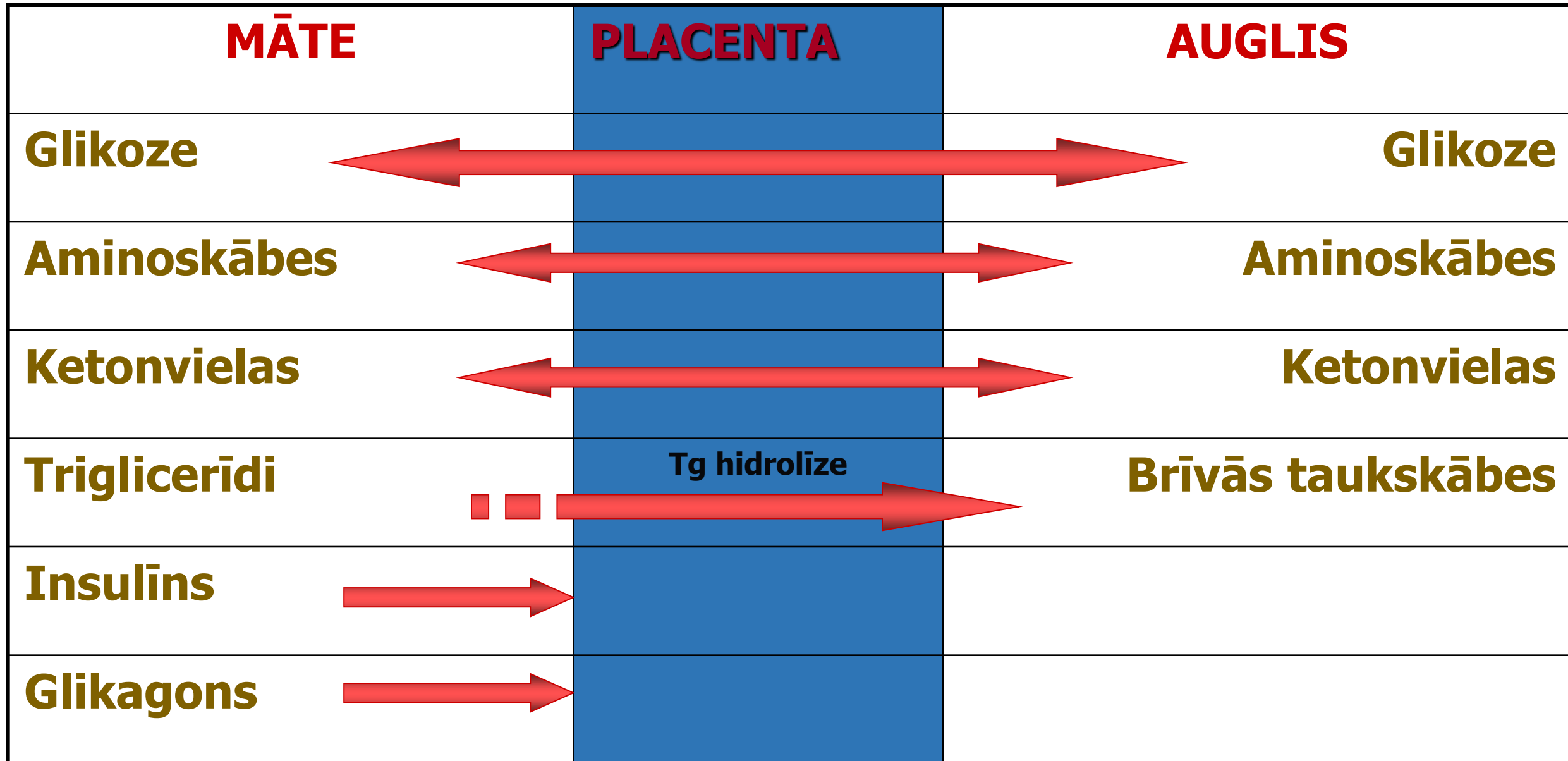
Galvenokārt cilvēka placentārais laktogēns tieši stimulē brīvo taukskābju atbrīvošanos no taukaudiem. Lipolītisko placentas hormonu efektu normā līdzsvaro insulīna antilipolītiskais efekts, tādejādi postprandiālā hiperinsulīnēmija grūtniecības laikā nomāc brīvo taukskābju atbrīvošanos un 2 – 3 stundas pēc ēšanas brīvo taukskābju līmenis ir tikai nedaudz augstāks kā sievietēm bez grūtniecības.

- **hipertriglicerīdēmiju**. Grūtniecības trešā trimestra beigās triglicerīdu līmenis paaugstinās 1,5 – 2 reizes;

# Olbaltumu vielmaiņas īpatnības

- I grūtniecības trimestrī būtisku **proteīnu** sintēzes pieaugumu nekonstatē, bet sintēzes procesi strauji pieaug II un III grūtniecības trimestrī.
- nozīmīgi pazeminās cirkulējošo aminoskābju līmenis, turklāt minētās izmaiņas konstatē jau I grūtniecības trimestra sākumā, pirms sākusies nozīmīga olbaltumvielu akumulācija augļa augšanas un attīstības procesiem.
- **Hipoaminoacidēmiju** agrīnā grūtniecības periodā skaidro ar placentas hormonu spēju efektīvi nomākt aminoskābju atbrīvošanos no muskulatūras, vēlīnā galvenokārt ar hiperinsulīnēmijas inducēto aminoskābju asimilāciju šūnās un kāpinātu patēriņu plastiskiem procesiem

# Uzturvielu transports no mātes uz augli



# Uzturvielu transports no mātes uz augli

- Glikozes līmenis augļa asinīs parasti ir par 0,55 – 1,1 mmol/l zemāks kā mātes asinīs, pierādot, ka placenta ir barjera brīvai glikozes difūzijai.
- Placentas audos samērā blīvi izvietotas glikozes transporta molekulas: GLUT –1 un GLUT-3, kas nodrošina no insulīna neatkarīgu glikozes transportu no mātes auglim.
- Lielāko daļu aminoskābju auglis saņem no mātes cauri placentai aktīvā transporta ceļā, ko regulē aminoskābju koncentrācija.
- Dažādām lipīdu molekulām ir atšķirīgi transporta mehānismi.
  - Ketonvielas (acetoacetāts un 3-hidroksibutirāts) auglis saņem difūzijas ceļā,
  - Brīvās taukskābes auglim tiek transportētas pēc koncentrācijas gradienta;

**Vielmaiņas efekti**

Sēdošs dzīvesveids  
Nesabalansēts uzturs  
Etniskā piederība

Placentas hormoni:  
cilvēka placentārais  
laktogēns, kortizols,  
estrogēni, progesterons

**Insulīnrezistence**

Traucēts insulīna efekts mērķa audos

Glikoze ↑ Lipīdi ↑ Glikoplastiskās aminoskābes ↑

Glikoze

Aminoskābes

Holesterīns

Triglicerīdi

Ketonvielas

Lipāze

Brīvās taukskābes

Glicerīns

Atvieglota difūzija

Aktīvs transports

Difūzija

Difūzija

Difūzija

Transports

Nesabalansētas uzturvielas

**Augļa hiperinsulīnēmija**

Uzturvielu inducēta teratoģenēze

**Embriopātija ⇒ Fetopātija**

Māte

Placenta

Bērns

## Kā veidojās jaunie kritēriji?

**IADPSG izvēloties draudu attiecību (OR) 1,75 kopumā 3 būtiskām gestācijas CD radītām komplikācijām:**

- gestācijas vecumam lieli jaundzimušie (resp., makrosomijas pakāpe),
- C- peptīda līmeni asinīs no hordas, kas ir augļa hiperinsulīnēmijas marķieris un
- jaundzimušā tauku %,

atkarībā no glikēmijas rādītājiem glikozes tolerances testa laikā, tika noteikti jaunie gestācijas CD diagnostiskie kritēriji

## OGTT ar 75 g glikozes\* izvērtējums gestācijas CD diagnostikai

Gestācijas cukura diabēta diagnozi nosaka, ja vismaz viens no 3 glikozes līmeņa rādītājiem venozo asiņu plazmā ir izmainīts.

24. – 28. gestācijas nedēļā	Jaunie IADPSG- resp., WHO kritēriji (mmol/l)	Iepriekš izmantotie PVO kritēriji (mmol/l)
Tukšā dūšā	≥5,1	≥5,3
1 stundu pēc OGTT	≥10,0	≥10,0
2 stundas pēc OGTT	≥8,5	≥8,6

Ja tiek izmantotas pilnasinis, rezultāts jāpārrēķina, izmantojot korekcijas faktoru 1,11 (resp., + 11%).

# Gestācijas CD prevalence

- lielā mērā atkarīga no pētījumā izmantotajiem diagnostiskajiem kritērijiem, skrīninga stratēģijas un pētījuma populācijas ģenētiskās predispozīcijas (piem., eiropiešiem top sastop retāk nekā indiešiem),
- tā svārstās no 0,6 – 22%. Jo valstī aktīvāka ir gestācijas CD sijājošā diagnostika, jo zemākas ir glikēmijas diagnostiskās vērtības, jo augstāka tā prevalence.
- HAPO pētījumā, kurā piedalījās 16 pētījuma centri no visas pasaules, gestācijas CD konstatēja 16,1% grūtnieču.

# Glikēmijas paškontroles mērķa rādītāji

Zemāki mērķa rādītāji jāizvirza tām pacientēm, kurām USG verificēta asimetriska vēdera apkārtmēra palielināšanās, bet augstāki rādītāji sievietēm ar augļa attīstības aizturi vai recidivējošām hipoglikēmijām uz insulīna terapijas fona.

\*Vidējā glikēmija: aprēķina no vismaz 3 glikēmijas rādītājiem pirms- un 3 pēc ēšanas, ievērojot postprandiālā mērījuma laiku.

Paškontroles laiks	Glikēmija (kalibrēta pēc asins plazmas)	Glikēmijas sliekšnis, pie kura obligāti pārskatāma terapija
<b>Tukšā dūšā, preprandiāli</b>	<b>3,8 – 5,2 mmol/l</b>	<b>≥5,5 mmol/l</b>
<b>1 h pēc ēšanas</b>	<b>&lt; 7,8 mmol/l</b>	<b>≥8,0 mmol/l</b>
<b>2 h pēc ēšanas</b>	<b>&lt; 6,7 mmol/l</b>	<b>≥7,0 mmol/l</b>
Vidējā glikēmija* (izmantojot glikēmiju 1 h pēc ēšanas)	5,0 – 6,1 mmol/l	
Vidējā glikēmija* (izmantojot glikēmiju 2 h pēc ēšanas)	4,4 – 5,6 mmol/l	

## Ar gestācijas CD saistītās grūtniecības komplikācijas bērnam

- Iedzimtas malformācijas
- Perinatāla mirstība (augļa bojāeja pirms dzemdībām, dzemdību laikā vai jaundzimušā nāve pirmajā dzīves nedēļā)
- Priekšlaicīgi dzimis (neiznēsāts) jaundzimušais (dzimis pirms 37 gestācijas nedēļas, pirms vēl orgānu sistēmas ir pietiekami nobriedušas. Bieži saistība ar infekciju mātei)
- Jaundzimušā hipoglikēmija
- Plecu distocija (jaundzimušā plecu josla iesprūst dzemdību kanālā, komplikācijas ar atslēgkaula lūzumu, *plexus brachialis* bojājumu)
- Makrosomija (jaundzimušā svars > 4000 g)



Smags,  
nekompensēts  
gestācijas CD

Viegls, apmierinoši  
kompensēts  
gestācijas CD

# Paškontrolē pacientēm ar gestācijas CD

- noteikta gestācijas CD diagnoze,
  - paciente apmācīta par uztura plānošanu un fizisko slodzi,
  - **1-2 nedēļas iesaka veikt paškontroli 4-6 reizes dienā: tukšā dūšā no rīta un 1 vai 2 stundas pēc visām pamatēdienreizēm.**
- Šo 2 nedēļu laikā, izvērtējot paškontroles mērījumu rezultātus kopā ar augļa USG biometrijas datiem, jāizšķiras par insulīna terapijas nepieciešamību.
- Ja ievērojot uztura ieteikumus, visu mērījumu rezultāti atbilst mērķiem un **nav indikāciju insulīna th**, paškontrolē 1-2 reizes dienā ievērojot rotācijas principu (piem., vienu dienu no rīta tukšā dūšā un 2 h pēc pusdienām, nākamajā dienā 2 h pēc brokastīm).
- Grūtniecības laikā t.d. glikēmijai no rīta  $> 6,1$  mmol/l var būt indikācijas insulīna terapijai, ja augļa vēdera apkārtmērs USG pārsniedz 75 percentiles

# Uztura rekomendācijas pacientēm ar gestācijas CD

- jāasniedz grūtniecības laikam atbilstoša mērķa glikēmija un vienlaikus izvairītos no ketozes un hipoglikēmijām;
- Pacientēm ar normālu svaru (KMI 18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>) - vidēji 30 – 34 kcal/kg,
- palielināta svara gadījumā (KMI 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>) – vidēji 25 – 30 kcal/kg,
- Aptaukošanās gadījumā (KMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) ar uzturu uzņemamo enerģijas daudzumu var samazināt ≤ 20 kcal/kg.
- Ar uzturu uzņemamās enerģijas daudzums grūtniecības laikā nevar būt mazāks par 1600 – 1800 kcal/dienā un tam jāsaturs vismaz 60 – 80 g olbaltumvielu.
- Nedaudz atšķirīgs ir uzturvielu sadalījums:
  - Oglhidrāti: 40 – 45%
  - Olbaltumvielas: 20%
  - Tauki: 30 – 35%

# Mērenas korekcijas uztura plānošanā, bet ne fiziskā slodze, samazina GCD un insulīna rezistences komplikācijas

Thornton et al. <sup>35</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=257</li> <li>Singleton pregnancy</li> <li>BMI ≥30</li> <li>USA</li> </ul>	12–28	Active nutritional and behavioural intervention: 18–24 kcal/kg from inclusion until delivery	ND	I	116	• 37.4 • (± 7.0)	9.5	Intervention associated with reduced GWG: 5.0 (± 6.8) versus 14.1 (± 7.3) kg, P<0.001. Reduced GDM incidence on sub-analysis of group that complied with intervention: 2.2% versus 34.6%, P<0.01
					C	116	• 38.2 • (± 7.5)	16.4	
Quinlivan et al. <sup>36</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=124</li> <li>BMI ≥25</li> <li>Australia</li> </ul>	Not specified	Four step approach: continuity obstetric care provider, regular weight assessment, food technician and	WHO <sup>‡</sup>	I	63	58% <sup>‡</sup>	6.0*	Reduction in GWG observed in the intervention arm: 7.0 (± 0.7) versus 13.8 (± 0.7) kg, P<0.001
					C	61	51% <sup>‡</sup>	29.0*	
Callaway et al. <sup>39</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=50</li> <li>BMI ≥30</li> <li>Australia</li> </ul>	≤12	Individualized exercise programme. Targeted energy expenditure 900 kcal per week. No supervised sessions. Monthly physiotherapy review	ADIPS <sup>†</sup>	I	25	• 36% • ≥35 kg/m <sup>2</sup>	16	None
LIMIT Trial <sup>38</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=2212</li> <li>Singleton pregnancy</li> <li>BMI ≥25</li> <li>Australia</li> </ul>	10–20			C	25	• 36% • ≥35 kg/m <sup>2</sup>	23	
FitFor2 trial <sup>42</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>n=121</li> <li>BMI ≥25</li> <li>One or more of: previous GDM or macrosomia</li> <li>1<sup>st</sup> degree relative with T2DM</li> <li>Finland</li> </ul>	Not specified	60 min aerobic or strength work twice per week from 15 weeks gestation until 6 weeks postpartum. All sessions supervised	ND	I	49	• 33.0 • (± 3.7)	14.6	None
					C	52	• 33.9 • (± 5.6)	21.6	

## **Dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for treating gestational diabetes.**

Brown J<sup>1</sup>, Crawford TJ, Alsweiler J, Crowther CA.

### **⊕ Author information**

**AUTHORS' CONCLUSIONS:** There are insufficient data to evaluate the effect of myo-inositol for the treatment of gestational diabetes, with no data to examine the majority of outcomes in this review. There do not appear to be any benefits for the infant associated with exposure to myo-inositol such as reduced risk of being born large-for-gestational age. Although the risk of neonatal hypoglycaemia is reduced for the myo-inositol group, there is evidence of imprecision. Evidence from two studies suggested that myo-inositol was associated with a reduced change in maternal BMI and fasting blood sugar concentration compared with placebo. There is a lack of reporting of the clinically meaningful outcomes pre-specified for this review. Uncertainty of the effectiveness of myo-inositol as a treatment for GDM for key maternal and infant outcomes remains and further high- quality trials with appropriate sample sizes are required to further investigate the role of myo-inositol as a treatment or co-treatment for women with gestational diabetes. Future trials should report on the core outcomes for GDM identified in the methods section of this review. Participants of varying ethnicities and with varying risk factors for GDM should be included in future trials. In addition, further trials of myo-inositol for the treatment of GDM should explore the optimal dose, frequency and timing of supplementation, report on adverse effects and assess the long- term effects of this intervention. Economic analysis or health service use and costs should also be included.

# Kādu diētas stratēģiju izvēlēties?

**Aizvieto šo ar veselīgāku alternatīvu**



**Ātri vārāmās auzu pārslas, baltie/basmati rīsi, baltmaize, cepumi, pica, Kellogs**

**Griķi, grūbas, bulgurs, kvinoja, valrieksti, baltais jogurts ar augļu gabaliņiem**

Joprojām daudz pētījumu par zema glikēmiskā indeksa diētas pozitīvo efektu, tomēr- ne visi pētījumi pozitīvi;  
Vidusjūras diētas pozitīvie efekti: polifenoli un  $\omega$ -3 polinepiesātinātās taukskābes: 200 mg DHA no 8 grūtniecības nedēļas  $\downarrow$ TG, arahidonskābes metabolītus, bet 4 g  $\omega$ -3- samazina glikēmiju, insulīnēmiju

## Lipoproteīnu profila fizioloģiskās izmaiņas grūtniecības laikā

- Nosaka estrogēnu līmenis
  - Triglicerīdi    ↑ 2-3 reizes
  - Kopējais holesterīns ↑ 25- 30%
  - ZBL-Hol        ↑ 44%
  - ABL-Hol        ↑ ~43%
- Terapija grūtniecēm ar smagu hipertriglicerīdēmiju (> 11,3 mmol/l)
  - Diēta
  - Omega-3 taukskābes (Omacor 90% ω-3 taukskābes)
  - Fibrāti (gemfibrozilam- pētījums), u.t.t.- kontrindicēti



ŠODIEN DIĒTAS PIRMĀ DIENA.  
ATBRĪVOJOS NO VISIEM  
KAITĪGAJIEM  
ĒDIENIEM LEDUSSKAPĪ.  
BIJA ĻOTI GARŠĪGI...