

Ежегодный конгресс Европейской Ассоциации по изучению диабета, 29 сентября – 2 октября 2009 г., Вена. Сессия: Диабет и беременность

Л.Л. Болотская, Н.В. Ефремова

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет, гестационный диабет

Annual Congress of European Association for the Study of Diabetes (EASD), 29 September – 2 October 2009, Vienna.

Session: Diabetes and pregnancy

L.L. Bolotskaya, N.V. Efremova

Key words: pregnancy, diabetes mellitus, gestational diabetes

С 29 сентября по 2 октября 2009 года в Вене состоялся 45 конгресс Европейской Ассоциации по изучению диабета (EASD). На сессии, посвященной диабету и беременности, был представлен ряд устных докладов.

1. Сравнение режима многократных инъекций инсулина и режима непрерывной подкожной инфузии на контроль гликемии и развитие перинатальных осложнений беременности у женщин с сахарным диабетом 1 типа (СД1) (Saigi I.¹, Chico A.¹, Santos L.¹, Aulinas A.¹, Adelantado J.², Ginovart G.³, Garsia-Patterson A.¹, Corcoy R.¹; ¹Endocrinology, ²Obstetrics, ³Neonatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain).

Несколько исследований последних лет показали преимущества непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИ) по сравнению с режимом множественных инъекций (РМИ) в отношении улучшения метаболического контроля у пациентов с СД1. Сохраняются ли эти преимущества среди беременных пациенток с диабетом, до недавнего времени не было известно. Опубликованы данные о высоком риске возникновения кетоацидотических состояний на фоне НПИ. Целью работы явилось сравнение уровня гликемии и частоты перинатальных осложнений для матери и плода у беременных с СД1, получавших две различные схемы лечения инсулином – НПИ и РМИ. В исследовании наблюдали 308 женщин с одноплодными беременностями, из них 213 пациенток получали инсулин в интенсифицированном режиме; 95 беременных находились на непрерывной подкожной инфузии аналога инсулина ультракороткого действия или (лизпро). Уровень компенсации углеводного обмена у всех пациентов был одинаков, как на момент включения в исследование, так и на всем протяжении беременности.

Пациентки в группе НПИ были старше и имели большую продолжительность СД1 по сравнению с группой РМИ. Кроме этого, в группе НПИ была отмечена большая частота консультаций по поводу беременности (92,9% против 61,9%; $p < 0,05$). Прибавка веса (14 против 13,6 кг), частота гипогликемических ком (РМИ 10% против НПИ 9,5%) и кетоацидотических состояний (РМИ 1,4% против НПИ 0%) были сравнимы в обеих группах. В группе НПИ отмечалось небольшое повышение среднесуточных показателей гликемии и HbA_{1c} в III триместре беременности ($p < 0,05$). Частота перинатальных осложнений достоверно не отличалась и соответствовала частоте встречаемости в общей популяции беременных. В обеих группах

количество преждевременных родов, макросомии, врожденных аномалий развития, малого (SGA) и большого веса при рождении (LGA), мертворождений, перинатальной и неонатальной смертности, а также возникновение гипогликемических состояний у плода было одинаковым. При оценке результатов было установлено, что у женщин с СД1 отмечалась одинаковая частота перинатальных осложнений при использовании НПИ и РМИ, несмотря на то, что исходные данные и показатели углеводного обмена были несколько хуже в группе НПИ. В данном исследовании использование режима НПИ не было ассоциировано с повышением частоты развития острых осложнений беременности и родов.

2. Сравнение возникновения частоты осложнений беременности и родов у женщин с предиабетом и избыточной массой тела (Moli U.¹, Olsson H.², Landin-Olsson M.¹; ¹Department of Endocrinology, ²Department of Oncology, Institution of Clinical Sciences, Lund University, Lund, Sweden).

В последние годы отмечено, что во всех странах мира возросла распространенность гестационного диабета (ГД). Используя данные Шведского регистра рождаемости, ими проведено сравнение в двух группах женщин: с предиабетом ($n=1008$) и с ожирением без диабета ($n=2466$). Женщины с нормальным весом без диабета составили группу контроля ($n=42043$).

Всем пациенткам проведена оценка прибавки массы тела во время беременности, учитывался способ родоразрешения, определяли массу тела плода. Оценка новорожденных проводилась по шкале Апгар. Женщины с предиабетом были значительно моложе по сравнению с женщинами, имеющими избыточный вес (29,4 и 31,5 лет соответственно $p < 0,05$).

Прибавка массы тела во время беременности: была одинаковой в обеих группах (13,3 и 13,1 кг; $p=ns$), однако был достоверно меньше по сравнению с этим показателем в группе контроля (14,2 кг; $p < 0,05$ и $p < 0,001$). В обеих группах отмечалась обратная корреляция между массой тела до беременности и последующей прибавкой веса. В группе контроля эта взаимосвязь была прямой.

Значимых различий между весом детей, рожденных от матерей с предиабетом и ожирением, выявлено не было (3602 г и 3659 г соответственно $p < 0,001$). В группе беременных с предиабетом отмечено уменьшение продолжительности беременности (39,6 и 39,8 недель соответственно $p < 0,05$). Кроме того, у детей от матерей с предиабетом выявлено увеличение частоты

большого веса для срока гестации (LGA) (10,5% против 7,1%; $p=0,015$).

Частота родоразрешения путем кесарева сечения (КС) в группе предиабета была достоверно ниже по сравнению с группой ожирения (4,8% и 8,2%; $p=0,014$), при этом процент родоразрешения путем КС в группе контроля был минимальным (2,2%; $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно для обеих групп).

Среди детей от матерей с предиабетом оценка по шкале Апгар была ниже по сравнению с группой ожирения (9,5 и 9,7 баллов через 5 мин. соответственно $p<0,001$ и 9,6 и 9,8 баллов через 10 мин.; $p<0,001$). Среди здоровых женщин оценка новорожденных по шкале Апгар была значительно выше как на первой, так и на пятой и десятой минуте после рождения ($p<0,005$).

В обеих исследуемых группах отмечалась меньшая прибавка веса во время беременности по сравнению с группой контроля. Вес детей при рождении в двух группах был больше, чем у новорожденных от матерей без нарушений углеводного обмена. Оценка по шкале Апгар была значимо ниже, а частота КС выше в обеих группах по сравнению с группой контроля.

Полученные в результате исследования данные позволяют сделать вывод, что предиабет ассоциирован с теми же рисками во время беременности и родов, что и ожирение.

3. Фенотипические и метаболические характеристики женщин с изолированной гипергликемией во время беременности (Anastasiou E., Papageorgiou K., Athanasiadou A., Economou K., Vasileiou V., Alevizaki M.; Alexandra Hospital, Athens, Greece).

В соответствии с определением Американской диабетической ассоциации (ADA), ГД может быть диагностирован при выявлении двух и более повышенных показателей гликемии в ходе трехчасового орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Однако в нескольких исследованиях выявлен ряд отличий между здоровыми беременными и беременными, имеющими повышение гликемии в одной точке (ПГО), превышающей норму при ОГТТ. Целью исследования было изучение метаболических и фенотипических данных у беременных с ПГО по сравнению с женщинами с ГД и группой контроля (без диабета) в греческой популяции. Была выделена группа из 6671 беременных без установленного диагноза СД. В III триместре беременности всем был проведен ОГТТ с нагрузкой 100 г глюкозы. В зависимости от количества определения высоких показателей гликемии в ходе ОГТТ, когорты исследуемых женщин была разделена на группы: нормальные значения гликемии ($n=3384$) – 50,7%, ПГО, ($n=1107$) – 16,6%, два и более повышенных показателя гликемии – ГД ($n=2180$) – 32,7% беременных. Среди пациенток с ПГО были сформированы три подгруппы в зависимости от времени определения гипергликемии. Подгруппа повышения гликемии натощак ($n=315$) 28,5%; нарушение гликемии через час после нагрузки ($n=471$), 42,5%; повышение глюкозы через два или три часа от начала теста, ($n=321$) – 29%.

У всех пациенток были известны данные о возрасте, массе тела и ИМТ до беременности, а также информация о наследственной отягощенности в семье по СД. Уровень инсулинорезистентности оценивали по индексу чувствительности к инсулину (ИЧИ) Матсуда и Де Фонзо, определение функции β -клеток в первой и второй фазе секреции инсулина проводилось по индексам Нота-В и Стумвола. Суммируя, с помощью математической модели ИЧИ и индекса Стумвола, определяли индекс секреторной чувствительности к инсулину. В ходе исследования установлено, что значения всех показателей у беременных с ПГО находились между нормогликемией и ГД. Более того, изолированная гипергликемия у них была весьма гетерогенной.

Для группы с нарушением гликемии натощак выявлено нарушение базальной секреции инсулина, а для группы пациен-

ток с гипергликемией через час после нагрузки глюкозой – снижение стимулированной секреции инсулина. Исследование показало, что женщины с нарушением ПГО при проведении ОГТТ как во время, так и после беременности требуют тщательного наблюдения по сравнению с группами, где выявлено повышение базальной гликемии и повышение показателя гликемии через час.

4. Особенности диетотерапии и контроль веса у женщин с диагностированным гестационным диабетом (Salmenhaara M.¹, Uusitalo L.¹, Kronberg-Kippila C.¹, Sinkko H.¹, Ahonen S.², Veijola R.³, Knip M.⁴, Kaila M.⁵, Virtanen S.M.¹; ¹Department of Lifestyle and Participation, National Institute for Health and Welfare, Helsinki, ²Tampere School of Public Health, University of Tampere, ³Department of Paediatrics, University of Oulu, ⁴Hospital for Children and Adolescents, University of Helsinki, ⁵Pediatrics Research Centre, Tampere University Hospital, Finland).

Основным методом лечения ГД является диетотерапия.

Целью исследования представленного на сессии доклада было сравнение рациона питания женщин с ГД и нормогликемией на восьмом месяце беременности, а также оценка частоты использования ими пособий по диете. В исследовании среди выборки из 3732 беременных 70% соответствовали критериям исследования. У 4,7% из них был выявлен ГД. В ходе исследования были изучены общие характеристики по продуктам питания в группе с нормогликемией и ГД, а также темпы прибавки массы тела во время беременности. Выявлены достоверные различия в рационе питания беременных женщин с ГД и без него. Среди беременных с ГД прибавка массы тела была значительно меньше по сравнению с женщинами, у которых не было выявлено нарушений углеводного обмена (9,4 кг и 12,6 кг, соответственно $p<0,001$). Женщины с ГД по сравнению со здоровыми беременными чаще использовали в пищу молочные (84 и 76 г, $p=0,002$), злаковые продукты (21 и 18 г/мДж, $p<0,001$), мясо (16 и 14 г/мДж, $p<0,001$) и рыбу (2,6 и 2,2 г/мДж, $p<0,001$). Общая калорийность пищи (10,8 и 11,6 мДж, $p<0,001$) и потребление жиров (8,8 и 9,3 г/мДж, $p<0,001$) были ниже, а потребление белка (10,6 и 9,5 г/мДж, $p<0,001$) и клетчатки (3,1 и 2,4 г/мДж, $p<0,001$) – выше у беременных с ГД. Состав жирных кислот, потребляемых беременными, также был меньше в группе ГД. Содержание таких питательных веществ, как витамины А, D и Е, фолаты, кальций и железо, было больше в пище женщин с ГД.

У женщин с ГД исходная масса тела до беременности была больше, но прибавка ее во время беременности – меньше по сравнению с беременными без нарушений углеводного обмена. Исследование доказало, что изменения в метаболизме глюкозы женщин с ГД заставляют их соблюдать более строгую диету и делать выбор в сторону более полезных продуктов.

5. Исходы беременности у женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), получающих лечение метформином (Todorova-Ananieva K.N.¹, Konova E.I.², Emin A.L.²; ¹Hing-Risk Pregnancy Department, Specialized Hospital of Obstetrics and Gynecology, Sofia, ²Clinical Institute of Reproductive Medicine, Pleven, Bulgaria).

В проспективное исследование было включено 66 женщин со второй беременностью в анамнезе, которых наблюдали 12 месяцев. Всем женщинам на 12-й и 36-й неделе беременности проводился ОГТТ с 75 г глюкозы. Определение гликемии и показателя иммунореактивного инсулина (ИРИ) на 0, 60 и 120 минуте теста. Пациентки были разделены на три группы в зависимости от результатов ОГТТ: первая А ($n=21$) – с нормальными результатами ОГТТ, без гиперинсулинемии; вторая В ($n=24$) – с НТГ и гиперинсулинемией; и третья С ($n=21$) –

с ГД и гиперинсулинемией. В зависимости от уровня ИРИ с НТГ и ГД, был назначен метформин в дозе 0,75-1,5 г/сут. Все пациентки были сравнимы по возрасту, ИМТ, количеству предшествовавших беременностей и аборт. У женщин с ГД (С) наблюдались более высокие значения гликемии в начале беременности при измерении до и в ходе ОГТТ. Различий в уровне ИРИ натощак между группами выявлено не было (0 мин. $A=11,4\pm 8,5$ мЕд/мл, $B=13,6\pm 4,5$ мЕд/мл, $C=15,8\pm 9,8$ мЕд/мл), после нагрузки глюкозой отмечалось значительное повышение инсулина в группах В и С (60 мин. $A=56,8\pm 20,8$ мЕд/мл, $B=70,1\pm 41,9$ мЕд/мл, $C=74,8\pm 44,1$ мЕд/мл). На 36-й неделе беременности ИМТ был статистически ниже у беременных с нормальными показателями гликемии в ходе ОГТТ (ИМТ $A=26,8\pm 3,6$ кг/м², $B=28,3\pm 3,6$ кг/м², $C=29,5\pm 4,2$ кг/м²). Низкие показатели глюкозы крови на поздних сроках беременности были определены во второй группе [(базальный уровень: $A=5,9\pm 0,5$ ммоль/л, $B=5,6\pm 0,4$ ммоль/л, $C=5,8\pm 0,4$ ммоль/л; $p=0,04$); (60 мин. $A=8,1\pm 0,8$ ммоль/л, $B=7,3\pm 0,7$ ммоль/л, $C=7,4\pm 0,7$ ммоль/л, $p=0,01$); (120 мин. $A=7,4\pm 0,9$ ммоль/л, $B=6,5\pm 0,3$ ммоль/л, $C=6,7\pm 0,7$ ммоль/л, $p=0,01$). Уровень инсулина, как стимулированный, так и базальный, был выше на поздних сроках беременности в первой группе [(базальный уровень: $A=20,2\pm 11,5$ мкЕд/мл, $B=17,4\pm 5,8$ мкЕд/мл, $C=14,9\pm 6,1$ мкЕд/мл); (60 мин. $A=88,4\pm 11,5$ мкЕд/мл, $B=66,2\pm 34,7$ мкЕд/мл, $C=69,6\pm 24,0$ мкЕд/мл, $p=0,01$). Вес детей при рождении был одинаков во всех группах ($A=3500\pm 443,5$ г, $B=3560,3\pm 408,9$ г, $C=3381,7\pm 267,2$ г; $p=0,6$). Частота спонтанных абортов составила 13,6% (9/66). Частота невынашивания беременности была наиболее высокой в первой группе 28,5% (6/21). В исследовании определена взаимосвязь между повышением уровня ИРИ и самопроизвольными прерываниями беременности на ранних сроках беременности. Данное наблюдение показывает, что использование метформина во время беременности улучшает метаболические показатели и снижает риск спонтанного самопроизвольного прерывания беременности у женщин с гиперинсулинемией и нарушениями в ходе ОГТТ.

6. Изучение уровня остеокальцина у женщин с гестационным диабетом. Состояние костной системы на фоне дисфункции β -клеток (Winhofer Y.¹, Handisuria A.¹, Tura A.², Bittighofer C.¹, Klein K.³, Scheider B.⁴, Pacini G.², Wagner O.⁵, Luger A.¹, Kautzky-Willer A.¹; ¹Department of Internal Medicine ³, Division of Endocrinology and Metabolism, Medical University of Vienna, Austria, ²Institute of Biomedical Engineering, National Research Council, Padova, Italy, ³Division of Obstetrics and Feto- Material Medicine, Medical University of Vienna, Austria, ⁴Institute of Medical Statistics, Medical Univer-

sity of Vienna, Austria, ⁵Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University Vienna, Austria).

Остеокальцин является белком, продуцируемым в остеокластах. Он вовлечен в процесс формирования костной ткани. В экспериментах на животных доказано, что механизм его действия заключается в повышении секреции и чувствительности к инсулину, что препятствует развитию диабета. На основании факта, что у пациентов с СД 2 типа (СД2) наблюдается снижение уровня остеокальцина, можно сделать предположение об участии дефицита этого вещества в патогенезе СД2, поскольку ГД является моделью ранних изменений и патофизиологии СД2, а нарушение функции β -клеток является важным компонентом ГД.

В исследование были включены две группы женщин ($n=37$) с ГД и нормальной толерантностью к глюкозе (НТГ), сравнимые по возрасту и ИМТ (ГД: ИМТ $29\pm 5,3$ кг/м², возраст $34,4\pm 6,3$ лет; НТГ: ИМТ $29,2\pm 5,4$ кг/м², возраст $32\pm 5,4$ лет). Всем пациенткам между 24 и 28 недель беременности был проведен ОГТТ, определение базальных концентраций остеокальцина, липидов, гликированного гемоглобина. Для определения секреции и чувствительности к инсулину с помощью математических моделей на 0, 30, 60, 90 и 120 минуте после нагрузки 75 г глюкозы исследован показатель гликемии, инсулина и С-пептида. 12 пациенток из каждой группы через восемь недель после родов были обследованы повторно.

По результатам исследования, во время беременности у женщин с ГД отмечалось значительное повышение уровня остеокальцина по сравнению с группой НТГ ($15,6\pm 5,6$ и $12,8\pm 4,3$ нг/мл, $p=0,0165$), выявлены слабые, но имеющие важное значение корреляции между уровнем остеокальцина и секрецией инсулина ($p<0,02$), а также корреляция между средними значениями глюкозы и С-пептида в ходе ОГТТ. Отмечена положительная связь между концентрацией остеокальцина и адаптационным индексом ($OGIS*Total\ insulin\ secretion$), который отражает способность β -клеток секретировать количество инсулина, достаточное для преодоления нарастающей резистентности к нему. При повторном обследовании женщин через восемь-десять недель после родов уровень остеокальцина в обеих группах пациенток был значительно повышен. Среди пациенток, у которых к этому моменту восстановилась нормальная чувствительность к углеводам, различий в концентрации остеокальцина по сравнению со здоровыми женщинами найдено не было. Результаты исследования подтверждают уже имеющуюся точку зрения о возможной роли остеокальцина в регуляции метаболизма глюкозы посредством стимуляции секреции инсулина. Повышение уровня остеокальцина можно объяснить вероятным компенсаторным механизмом, направленным на восстановление дисфункции β -клеток.

Болотская Любовь Леонидовна

к.м.н., старший научный сотрудник отделения эпидемиологии и Государственного регистра сахарного диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Ефремова Наталья Владимировна

клинический ординатор, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: nattalia28@mail.ru