

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETO  
FIZIOLOGIJOS, BIOCHEMIJOS IR  
LABORATORINĖS MEDICINOS KATEDRA

**MAGISTRO DARBAS**

GESTACINIO DIABETO DIAGNOSTIKOS RODIKLIŲ  
IR RIZIKOS VEIKSNIŲ ANALIZĖ

Magistrantė DAIVA AUKSELYTĖ \_\_\_\_\_  
(parašas)

Darbo vadovas

Dr., docentė J. Valiūnienė

\_\_\_\_\_  
(parašas)

VU MF Fiziologijos, biochemijos ir  
laboratorinės medicinos katedros vedėja

hab.dr., prof. Z.Kučinskienė

leidžiama ginti

\_\_\_\_\_  
(parašas)

Darbo įteikimo data \_\_\_\_\_

Registracijos Nr. \_\_\_\_\_

2009

## Turinys

	<b>Psl.</b>
Sutrumpinimų sąrašas.....	4
<b>1. ĮVADAS</b> .....	<b>5</b>
<b>2. LITERATŪROS APŽVALGA</b>	
<b>2. 1. Cukrinis diabetas</b> .....	<b>7</b>
<b>2. 2. Gestacinis diabetas</b> .....	<b>10</b>
<b>2. 2. 1. Insulino sekrecija nėštumo metu</b> .....	<b>11</b>
<b>2. 2. 1. 1. GD ir autoimuninis kasos beta (β) ląstelių funkcijos sutrikimas</b>	<b>12</b>
<b>2. 2. 2. GD ir chroninis insulino rezistentiškumas</b> .....	<b>13</b>
<b>2. 2. 2. 1. Placentos hormonų ir adipokinių įtaka insulino rezistentiškumui</b>	<b>15</b>
<b>2. 2. 2. 2. Mechanizmai mažinantys gliukozės pernašą į ląsteles</b> .....	<b>16</b>
<b>2. 2. 3. GD rizikos veiksniai</b> .....	<b>18</b>
<b>2. 2. 4. GD diagnostika</b> .....	<b>19</b>
<b>2. 2. 5. Speciali dieta nėščiosioms su GD</b> .....	<b>22</b>
<b>2. 2. 6. Komplikacijos moterims su GD, jų vaisiui ir naujagimiui</b> .....	<b>23</b>
<b>2. 2. 7. Moterų su GD taktika nėštumo metu, per gimdymą ir po jo</b> .....	<b>26</b>
<b>3. EKSPERIMENTINĖ DALIS</b>	
<b>3. 1. Tiriamosios</b> .....	<b>27</b>
<b>3. 2. Tyrimų metodai</b>	
<b>3. 2. 1. Gliukozės koncentracijos nustatymas serume, kraujyje</b> .....	<b>28</b>
<b>3. 2. 2. Gliukozurijos nustatymas šlapime</b> .....	<b>31</b>
<b>3. 3. Diagnostiniai rodikliai</b>	
<b>3. 3. 1. Gliukozės koncentracijos tyrimas</b> .....	<b>31</b>
<b>3. 3. 2. Gliukozės tolerancijos mėginys</b> .....	<b>33</b>
<b>3. 3. 3. Po gimdymo galutinės diagnozės patvirtinimas</b> .....	<b>33</b>
<b>3. 4. GD rizikos veiksnių įvertinimas</b> .....	<b>34</b>
<b>3. 4. 1. Gliukozurijos tyrimas</b> .....	<b>34</b>
<b>3. 4. 2. Moters amžius</b> .....	<b>36</b>
<b>3. 4. 3. Kūno masės indeksas ir antsvoris</b> .....	<b>37</b>
<b>3. 4. 4. Priaugtas svoris per nėštumą</b> .....	<b>38</b>
<b>3. 4. 5. Cukrinis diabetas giminių tarpe</b> .....	<b>39</b>
<b>3. 4. 6. Vaisiaus vandenys</b> .....	<b>40</b>

3. 4. 7. Stambūs naujagimiai gimę anksčiau.....	41
3. 5. Naujagimių komplikacijos.....	42
3. 5. 1. Dabar gimę stambūs naujagimiai.....	42
3. 5. 2. Naujagimių hipoksija.....	43
3. 5. 3. Naujagimių hipoglikemija.....	44
4. REZULTATŲ APTARIMAS.....	45
5. REKOMENDACIJOS.....	47
IŠVADOS.....	49
SUMMARY.....	50
LITERATŪRA.....	52
Padėka.....	57

## Sutrumpinimų sąrašas

**AMP** - adenozinmonofosfas

**CD** – cukrinis diabetas

**CRB** – c-reaktyvus baltymas

**GD** – gestacinis diabetas

**GLUT** – gliukozės pernašos baltymas

**GTM** – gliukozės tolerancijos mėginys

**DNR** – dezoksiribonukleino rūgštis

**HLA** – žmogaus leukocitų antigenai

**hPGH** – (*human placental growth hormone*) – žmogaus placentos augimo hormonas

**hPL** – (*human placental lactogen*) – žmogaus placentos laktogenas

**iRNR** – informacinė ribonukleino rūgštis

**IR** – insulino receptorius

**IRS** - insulino receptoriaus substratas

**KMI** – kūno masės indeksas

**KMUK** – Kauno Medicinos Universiteto Klinikos

**MODY** – *maturity onset diabete of the young*

**NS** – statistikai nereikšmingas rezultatas

**pY** – fosforilintos tirozino liekanos

**pS** – fosforilintos serino liekanos

**PSO** – Pasaulinė sveikatos organizacija

**TNF** – naviko nekrozės faktorius

## 1. ĮVADAS

Cukrinis diabetas (CD) medžiagų apykaitos sutrikimas, pasireiškiantis lėtine hiperglikemija, angliavandenių, riebalų, baltymų apykaitos sutrikimu. Moterys CD serga šiek tiek dažniau negu vyrai. Ypač tai pavojinga jei moteris yra nėščia, nes labai pakinta medžiagų apykaitos procesai. Nėštumą gali komplikuoti pregestacinis diabetas ir gestacinis diabetas. Kai CD sergama prieš pastojant – yra pregestacinis diabetas. Moterims, kurių angliavandenių apykaita sutrinka, dažniausiai, antroje nėštumo pusėje pasireiškia hiperglikemija, kuri nustatoma gliukozės toleravimo mėginiu (GTM). Toks sutrikimas vadinamas gestaciniu diabetu (GD). Jis nustatomas tik nėštumo metu. Tai būklė, kai sutrikusi motinos medžiagų apykaita paveikia vaisiaus fiziologiją, augimą, raidą [4, 11, 38, 39].

Per paskutinį dešimtmetį GD paplitimas padvigubėjo ir galima teigti, kad prilygsta nutukimo epidemijai. Tai dažniausias nėštumo laikotarpio medžiagų apykaitos sutrikimas nustatomas nuo 1 iki 14 % visų nėštumų. Manoma, kad jo dažnumas kasmet didėja [3], ypač tuose regionuose kur didėja II tipo CD sergamumas [19]. GD yra puiki proga tyrinėti besivystantį diabetą, nes po to, dažniausiai, išsivysto II tipo CD motinoms ir padidėja rizika vaikų nutukimui ar gliukozės netoleravimo sutrikimui. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad CD yra viena iš labiausiai paplitusių pasaulyje ne infekcinių ligų, ypač besivystančiose šalyse. CD pavojingas dėl sukeliamų komplikacijų – retinopatijos, nefropatijos, angiopatijos, neuropatijos, kardiopatijos.

Dar nėra aišku kas sukelia GD. Turimais duomenimis, galima teigti, kad lemia visas spektras metabolinių anomalijų sukeliančių hiperglikemiją jaunoms moterims. Tai unikali galimybė ne tik sužinoti, kurioms gresia diabetas, bet ir diagnozuoti ankstyvose stadijose, kol dar nėra sunkių komplikacijų ir pasekmių. Kiekviena moteris turėtų rūpintis savo sveikata, būti sąmoningai, buvus GD po gimdymo kiekvienais metais reikėtų atlikti GTM.

Darbas buvo atliktas VšĮ Šiaulių apskrities ligoninės Akušerijos – Ginekologijos klinikos klinikinėje diagnostikos laboratorijoje. Peržiūrėtos 2006 – 2008 m. nėščių moterų 3409 istorijos (forma 113/a). Duomenys sugrupuoti:

- 332 moterys (pirmoji tiriamųjų grupė) sudarė rizikos grupę,
- 33 moterys (antroji tiriamųjų grupė), kurioms nustatytas GD.
- 512 moterys (trečioji tiriamųjų grupė) atsitiktinai atrinktų nėščiųjų istorijos.

Kiekvienai moteriai laboratorijoje buvo atlikti diagnostiniai tyrimai: iširta gliukozės koncentracija kraujo serume nėštumo pradžioje, šlapimo tyrimai dėl gliukozurijos. Rizikos ir GD grupių moterims papildomai atliktas GTM. Po gimdymo, kai kuriems naujagimiams buvo

atliktas gliukozės koncentracijos tyrimas kapiliariniame kraujyje. Moterims, rizikos ir GD grupėse, pakartotinai atliktas GTM po gimdymo 6 – 12 savaitę, dėl galutinės diagnozės.

Iš nėščiųjų istorijų buvo surinkti rizikos rodikliai – moters amžius, KMI, priaugtas svoris per nėštumą, nepalanki akušerinė anamnezė, CD giminių tarpe, polihidramnionas ir kt.

**Darbo tikslas:** ištirti VšĮ Šiaulių apskrities ligoninės Akušerijos – Ginekologijos klinikos nėščių moterų GD diagnostinius rodiklius, surinkti duomenis apie jų rizikos veiksnius ir atlikti analizę.

**Darbo uždaviniai:**

1. Ištirti gliukozės koncentraciją kraujo serume nėštumo pradžioje, atlikti GTM 24 – 28 nėštumo savaitę;
2. Moterims, buvusioms rizikos ir GD grupėse, pakartotinai atlikti GTM po gimdymo galutinei diagnozei patvirtinti;
3. Surinkti duomenis apie nėščiųjų GD rizikos veiksnius ir juos įvertinti;
4. Ištirti naujagimių gliukozės koncentraciją kapiliariniame kraujyje;
5. Surinkti duomenis apie naujagimių komplikacijas ir juos įvertinti.

## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

### 2. 1. Cukrinis diabetas

Cukrinis diabetas (lot. *diabetes mellitus*), cukraligė, endokrininis medžiagų apykaitos sutrikimas. Svarbiausias požymis yra hiperglikemija dėl absoliučios arba santykinės insulino stokos organizme. PSO ekspertų nuomone (1981 m), cukrinis diabetas (CD) – chroninė hiperglikemijos būseną, kurią gali sukelti daugelis egzogeninių ir genetinių faktorių. Tai labai paplitusi liga. Žinoma, kad šiuo metu pasaulyje žinoma, kad diabetu serga daugiau kaip 250 mln. žmonių, apie 6 % visų suaugusiųjų, ir dar pusė tiek apie savo ligą nieko nežino. Prognozuojama, kad 2025 m diabetu gali sirgti per 380 mln. gyventojų, t. y. 7,1 % visos populiacijos [61]. Lietuvos Sveikatos Informacijos Centro 2007 m duomenimis Lietuvoje 1000-čiui gyventojų CD tenka 23 suaugę asmenys ir 1 vaikas iki 18 metų [62]. Diabeto rizikos faktorių yra daug, tačiau jį gali sukelti ne vienas kuris nors, bet įvairūs jų dariniai. Didelę reikšmę šiai ligai atsirasti turi paveldėtas polinkis. Vienas grėsmingiausių diabeto rizikos faktorių – nutukimas. Nutukę žmonės serga 10 kartų dažniau. Įtakos taip pat turi netinkama mityba, kai vartojama daug lengvai pasisavinamų angliavandenių (pvz., cukraus). CD atsiradimą skatina ir nesaikingas alkoholio vartojimas, rūkymas, gali prasidėti ir dėl psichinės traumos, sergant virusinėmis ligomis, ilgą laiką vartojant kai kuriuos vaistus (pvz., gliukokortikoidus). Pagal dažnumą ši liga užima trečią vietą (po aterosklerozės ir nervų ligų).

Trūkstant organizme insulino, ląstelės negali savo gyvybinei veiklai sunaudoti visos gliukozės, dalis gliukozės paverčiama glikogenu ir riebalais, be to, gliukozės dar susidaro iš baltymų. Tai svarbios priežastys, dėl kurių kraujyje susikaupia per daug gliukozės. Kol jos kiekis kraujyje neperžengia tam tikros ribos, žmogaus savijauta nesikeičia. Kai ši riba peržengiama, inkstai nebesugeba tokio gliukozės kiekio sulaikyti organizme, ir ji pradeda išsiskirti su šlapimu. Kartu su gliukoze išsiskiria ir daug vandens. Sveikas suaugęs žmogus per parą vidutiniškai išskiria 1 - 1,5 l šlapimo, o sergantis CD – keletą kartų daugiau. Netenkant daug vandens, pradeda kankinti troškulys. Laiku nepradėjus tinkamai gydyti, gali atsirasti diabetinė ketoacidozė, hiperosmosinė, hiperketoneminė komos arba prekomatinės būklės. CD simptomų gali ir nebūti arba jie yra beveik nepastebimi, nors dažnai lėtinė hiperglikemija, dar prieš diagnozuojant šią ligą, sukelia funkcinius arba organinius įvairių organų pakitimus. Sergantiems CD padidėja širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika. Nepaisant įvairių etiologinių CD priežasčių, jam būdingus angliavandenių, riebalų bei baltymų apykaitos sutrikimus lemia arba insulino trūkumas, arba tai, kad jis neveikia ląstelių taikinių.

CD yra skirstomas:

- I tipo cukrinis diabetas;
- II tipo cukrinis diabetas;
- Specifiniai tipai (antrinis cukrinis diabetas);
- Gestacinis (nėščiuju) diabetas.

I tipo CD dažniausiai serga vaikai ir suaugę iki 40m. Dažniausiai pažeidžiamos kasos Langerhanso salelių beta ( $\beta$ ) ląstelės. Būdinga autoimuninė ligos etiologija, kai nustatomi antikūnai ir (arba) antikūnai insulinui. Kasos ląstelių autoantikūnų radimas rodo imuninę I tipo CD kilmę. Anksčiausiai randama antikūnų prieš insuliną. Jie gali susidaryti per šešis mėnesius po gimimo. Tai liga, kurią nulemia genetiniai ir aplinkos veiksniai. Sergančiųjų kraujyje randamas didesnis kiekis žmogaus leukocitų antigenų (HLA) sistemos DR3 ir (ar) DR4 haplotipus. Aplinkos veiksniai turi įtakos vaisiaus ir vaikystės laikotarpiu. Tyrimais įrodyta, kad moterų, kurios gimdė vyresnės arba nemaitino krūtimi ar maitino labai trumpai - vaikai dažniau serga I tipo CD [19]. Turi įtakos ir retrovirusas, įgimta raudonukė, tačiau neturi įtakos naujagimių skiepijimas ar enterovirusinė infekcija, taip pat turi įtakos cheminės medžiagos, stresas. Šių žmonių kūno masė dažniausiai normali. Liga prasideda staiga. Priežastis – kasa negamina insulino, todėl ligoniui būtinos kasdienės insulino injekcijos. Dėl įvairių priežasčių šios ląstelės pradeda nykti. Šis procesas gali užtrukti keletą metų. Diabetui būdingi požymiai išryškėja tik tada, kai didesnė (80 %) kasos beta ( $\beta$ ) ląstelių dalis yra sunykusios ir kasa nebesugeba pagaminti pakankamai insulino. Ryškus insulino trūkumas sukelia didelę hiperglikemiją ir galiausiai ketozę dėl riebalų skilimo. Nevartojant insulino pacientams išsivysto gyvybei pavojinga diabetinė ketoacidozė [18]. Šiuo metu dar nėra priemonių, kurios sustabdytų ligos vystymąsi arba padėtų jos išvengti. Idiopatinis I tipo CD nustatomas, kai nėra autoimuninio proceso požymių, bet yra didelė hiperglikemija. Tokiu atveju būtinas insulinas, kad žmogus išgyventų [19].

Dažniausiai II tipo CD serga žmonės vyresni kaip 40m. Liga vystosi palaipsniui, todėl cukraligės simptomai jaučiami silpnai. II tipo CD išsivystymą lemia [19]:

- Periferinių audinių atsparumas insulinui;
- sutrikusi insulino sekrecija kasos ( $\beta$ ) ląstelėse;
- padidėjusi gliukozės gamyba kepenyse.

Dažnai diagnozuojama pavėluotai. Turi įtakos ir genetiniai, ir aplinkos veiksniai. Jei serga abu tėvai didelė tikimybė, kad šia liga susirgs ir jų vaikai. Geno GYS1 A2 alelis susijęs yra su glikogeno sinteze, insulino atsparumu, todėl manoma, kad tai yra viena iš pagrindinių priežasčių



susirgti šia liga [19]. II tipo CD lemia ir išoriniai veiksniai: žmonių senėjimas, mažėjantis fizinis aktyvumas, didėjanti urbanizacija, kultūriniai ir socialiniai pokyčiai, nereguluota mityba. Todėl dauguma sergančiųjų yra nutukę. Esant nutukimui sumažėja insulino poveikis raumenyse ir kepenyse. Gali sumažėti adiponektino koncentracija, todėl padidėja audinių atsparumas insulinui. TNF- $\alpha$  neturi įtakos insulino jautrumui II tipo diabetikams. Esant dideliam insulino atsparumui, gamyba mažėja ir padidėja gliukozės kiekis kraujyje. Ligos pradžioje hiperglikemija būna tik pavalgius, vėliau – ir nevalgius. Padidėjęs riebalinio audinio atsparumas insulinui pagreitina lipolizę. Todėl kraujyje atsiranda laisvųjų riebalų rūgščių. Jos lengvai patenka į įvairias ląsteles ir taip didina ląstelių irimą. Sutrinka insulino sugebėjimas slopinti gliukozės sintezę kepenyse.

Antriniu CD (monogeniniu diabetu) pastaraisiais metais užregistruojama vis daugiau sergančių vaikų. Jo išsivystymo rizikos veiksniai vaikams: nutukimas, sergantys II tipo CD pirmos eilės giminės, GD, policistinių kiaušidžių sindromas, fizinio aktyvumo stoka. Tačiau pagrindinė priežastis – 6 skirtingų genų mutacija, pasireiškianti kasos beta ( $\beta$ ) ląstelių funkcijos sutrikimu [19]. Monogeninis diabetas gali būti autosominis su genetiniais potipiais, žymimas MODY1, MODY2 ir kt. (MODY – *maturity-onset diabete of the young*) ir dėl mitochondrijų DNR pokyčių (paveldėtas iš motinos) [11]. Ši forma, dažniausiai, atsiranda dėl kepenų branduolinio faktoriaus, TNF-1 alfa ( $\alpha$ ), mutacijos. Šiai grupei charakteringa [19]:

- CD paveldėjimas;
- Liga pasireiškia jauname amžiuje, dažniausiai, iki 25 metų;
- Nebūna ketoacidozės.

Šiuo diabetu serga jaunos moterys, kurios palyginus su kitomis neimunitinėmis diabeto formomis, neturi polinkio nutukimui ir insulino rezistentiškumui. Visi požymiai rodo, kad yra sumažėjusi kasos masė, sutrikusi jos funkcija, tai lengvai sukelia hiperglikemiją nesant insulino rezistentiškumui. Mutacijos, kurios sukelia įvairius MODY potipius buvo rasta ir pas moteris su GD: gliukokinazės geno mutacija (MODY2) [20, 34, 55], hepatocitų branduolio faktoriaus 1 $\alpha$  (MODY3) [55], insulino aktyvatoriaus faktoriaus (MODY4) [55]. Nedaug pacienčių su GD buvo rasta mitochondrijų genų mutacijos [14]. Šios monogeninės GD formos sudaro tik mažą dalį GD [14, 20, 34, 55]. Galima manyti, kad diabetas buvo iki nėštumo, bet nustatytas pirmą kartą nėštumo metu.

## 2. 2. Gestacinis diabetas

Gestaciniu diabetu (GD) vadinamas įvairaus laipsnio angliavandenių apykaitos sutrikimas, pirmą kartą nustatytas nėštumo metu. Kartais negalima atmesti galimybės, kad šis sutrikimas buvo ir prieš nėštumą, bet tuomet jis nebuvo diagnozuotas. Ši diagnozė nepriklauso nuo to, ar buvo gydoma insulinu ar ne, ir nuo to, ar ši būklė tęsiasi po gimdymo. GD - tai būklė, kai sutrikusi motinos medžiagų apykaita paveikia vaisiaus fiziologiją, augimą ir raidą [4, 11, 38, 39]. Nėštumo metu reikia daugiau energijos, į ląsteles turi patekti daugiau gliukozės ir todėl reikia vis daugiau insulino. Maždaug nuo antrosios nėštumo pusės pradeda daugėti placentos gaminamų hormonų – žmogaus placentos laktogeno (hPL – *human placentallactogen*), estrogenų, progesterono bei gliukokortikoidų, kurie visi veikia priešingai nei insulinas. Todėl insulino poreikis dar padidėja. Moterims, kurių kasa nesugeba patenkinti organizmo poreikio insulinui, sutrinka tolerancija gliukozei ir išsivysto GD. Tikrasis GD pasireiškia tarp 24 – 36 nėštumo savaitės, bet gali ir anksčiau. Jei diagnozuojama pirmame nėštumo trimestre, didelė tikimybė, kad tai nediagnozuotas II tipo CD.

Tokios patologijos egzistavimas pirmą kartą buvo įtartas 1946 metais, radus padidėjusį perinatalinį mirtingumą moterims, kurioms vėliau buvo diagnozuotas aiškus CD. Angliavandenių apykaitos sutrikimo priežastys sergant GD įvairios: padidėjęs atsparumas insulinui, insulino sekrecijos sutrikimas, nepakankama insulino gamyba, sumažėjęs jo aktyvumas (padidėjęs proinsulino kiekis) ar pakitę insulino receptoriai [4, 39]. GD yra dažniausias nėštumo laikotarpio medžiagų apykaitos sutrikimas. Nustatoma nuo 1 iki 14 % visų nėštumų. Manoma, kad jo dažnumas kasmet didėja [3], ypač tuose regionuose kur didėja II tipo CD sergamumas [19].

Nors atlikta daug tyrimų, GD etiologija ir patogenezė iki šiol nėra visiškai aiški. 1997 m IV tarptautiniame seminare – konferencijoje GD klausimais C. Kühl pateikė tokią galimą GD etiopatogenezę [4]:

- Autoimuninė kasos beta ( $\beta$ ) ląstelių destruktija;
- Sutrikusi kasos beta ( $\beta$ ) ląstelių funkcija;
- Padidėjusi insulino degradacija;
- Sumažėjęs audinių jautrumas insulinui.

Dažniausiai, GD metu kasos beta ( $\beta$ ) – ląstelės funkcija yra nepakankama, kad patenkintų organizmo insulino poreikius. Tyrimais nustatyta, kad kasos beta ( $\beta$ ) - ląstelių defektas yra toks

pat kaip ir CD. Tik geras kasos beta ( $\beta$ ) – ląstelių funkcijos prisitaikymas, pagrindinis normalios gliukozės reguliavimo požymis nėštumo metu [11].

GD yra I tipo CD išraiška. Šioms moterims nėštumo metu gali tekti skirti insulino, o netrukus po gimdymo joms išryškėja aiškūs I tipo CD požymiai. Monogeninės diabeto formos gali būti paveldėtos autosominiu dominantiniu būdu, vadinamais genų defektais MODY. Nėštumo pradžioje tokios moterys nebūna nutukusios, tačiau turi jaunų giminaičių sergančių CD [11].

### 2. 2. 1. Insulino sekrecija nėštumo metu

Įrodyta, kad insulino sekrecija nėštumo metu nuolat didėja ir pasiekia maksimalią III nėštumo trimestrą [4], gali būti dvigubai didesnė negu prieš pastojimą [19]. Esant GD, insulino sekrecija didėja ne taip smarkiai, be to, kartu didėja ir proinsulino išsiskyrimas, kas rodo kasos beta ( $\beta$ ) ląstelių stresinę būklę, kai jos stengiasi neutralizuoti sumažėjusį periferinių audinių jautrumą insulinui [4], sutrinka atsakas į gliukozės stimuliaciją [19]. Proinsulino kiekis padidėjęs nėštumo pradžioje, gali toks pat likti ir po gimdymo. Tai rodo didelį beta ( $\beta$ ) ląstelių sekrecijos sutrikimą. Insulino sekrecija nėštumo metu didėja lygiagrečiai su priešingai nei insulinas veikiančių hormonų – progesterono, estrogenų, hPL, kortizolio ir prolaktino – daugėjimu, dėl to didėja periferinių audinių atsparumas insulinui. Taip pasireiškia diabetogeninis šių hormonų poveikis [4].

1 lentelė. Diabetogeninis hormonų poveikis nėštumo metu (pagal L. Jovanovic – Peterson ir C. Peterson) [4].

Hormonas	Didžiausio poveikio laikas (nėštumo savaitė)	Diabetogeninis poveikis
Prolaktinas	10	Silpnas
Estradiolis	26	Labai silpnas
Žmogaus placentos laktogenas	26	Vidutinis
Kortizolis	26	Labai stiprus
Progesteronas	32	Stiprus

Stipriausiu diabetogeniniu poveikiu pasižymi kortizolis, kurio veikimas aktyviausias 26 nėštumo savaitę, ir progesteronas, kurio antiinsulininis poveikis ryškiausias 32-ą savaitę. Kad

prisitaikytų prie didėjančio atsparumo insulinui, nėščiosios kasa turi pagaminti 1,5 - 2 kartus daugiau insulino. Nėščiosios, kurių kasos funkcija normali, gali tai įveikti, tačiau jei kasos funkcija sutrikusi, beta ( $\beta$ ) ląstelėms sunku padidinti insulino sekreciją ir jo gaminasi nepakankamai. GD pasireiškia tada, kai didėjant periferinių audinių atsparumui insulinui, jo sekrecija pavėluota ar nepakankama. Pirmaisiais nėštumo mėnesiais insulino išsiskyrimas kiek pagausėja ir gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius būna mažesnė negu prieš nėštumą. Gliukozės toleravimas nepakinta. GD atvejais būdingas insulino sekrecijos suintensyvėjimas yra lėtesnis nėštumo laikotarpiu, o didžiausias insulino koncentracija, išgėrus gliukozės, susidaro vėliau.

Nors įrodyta, jog moterų, kurioms diagnozuotas GD, kasos beta ( $\beta$ ) ląstelių funkcija yra pakitusi, iki šiol nėra aišku, ar šis sutrikimas atsiranda iki nėštumo ar nėštumo metu, ir ar visoms moterims ar tik daliai jų insulino sekrecija lieka nenormali ir po gimdymo.

Daugeliui gliukozės toleravimo sutrikimas pasireiškia II nėštumo trimestrą kartu su jautrumo insulinui sumažėjimu. Kitoms GD arba gliukozės toleravimo sutrikimas nebuvo diagnozuotas iki nėštumo ir pirmą kartą išryškėjo tik jo metu. Tokioms moterims medžiagų apykaitos sutrikimai būna labiau išreikšti, jie pasireiškia anksčiau ir išlieka po gimdymo. Jei gliukozės toleravimas pirmą kartą sutriko nėštumo metu, jis po gimdymo paprastai normalizuojasi, tačiau lieka didesnė tikimybė, kad šioms moterims GD kartosis kito nėštumo metu ir vėliau išryškės CD [4, 38, 39]. Daugelis moterų vėliau susergera II tipo CD, I tipo CD išryškėja apytiksliai 5 %. Tik sveikos kasos beta ( $\beta$ ) ląstelės gali prisitaikyti prie didelių insulino kiekio.

### **2. 2. 1. 1. GD ir autoimuninis kasos beta ( $\beta$ ) ląstelių funkcijos sutrikimas**

Atliktos studijos parodė, kad tik maža dalis moterų ( $\leq 10$  %) su GD kraujyje randama antikūnai kasos salelių ląstelėms (antikūnai prieš kasos salelių ląstelių) arba kasos beta ( $\beta$ ) ląstelių antigenai tokie kaip GAD (anti – GAD) antikūnai [29, 37, 55]. Tačiau detalesni tyrimai šioms moterims dar neatlikti. Manoma, kad greičiausiai nepakankama insulino sekrecija yra dėl kasos beta ( $\beta$ ) ląstelių autoimuninio pažeidimo ar sunaikinimo. Šioms moterims vystosi I tipo CD, kuris buvo nustatytas rutininių tyrimų metu. Ar nėštumas gali inicijuoti ar greitinti autoimuninį kasos beta ( $\beta$ ) ląstelių funkcijos sutrikimus nėra žinoma. Dažniausiai anti-ląstelių ir anti-GAD antikūnai su GD turi tendenciją eiti lygiagrečiai su I tipo CD paplitimu tarp nenėščių moterų. Pacientėms su anti-ląstelių ir anti-GAD antikūnais dažnai, bet ne visada yra lieknos. Joms po gimdymo gali greitai išsivystyti aiškus CD [8].

### 2. 2. 2. GD ir chroninis insulino rezistentiškumas

GD - tai palygint jaunų moterų gliukozės tolerancijos sutrikimas. Jam yra charakteringas kasos beta ( $\beta$ ) ląstelių funkcijos nepakankamumas, todėl sutrinka viso organizmo insulino veikla. Tyrimais įrodyta, kad kasos beta ( $\beta$ ) ląstelių defektai GD atveju yra dėl tų pačių priežasčių, kurios sukelia hiperglikemiją, įskaitant autoimuninę ligą, monogenines priežastis ir atsparumą insulinui [11].

Nėštumo metu yra sumažėjęs audinių ląstelių jautrumas insulinui sveikoms ir su GD nėščioms moterims. Didesnis rezistentiškumas insulino veikimui ir slopina gliukozės sintezę, mažina riebalų rūgščių kiekį. Po gimdymo jautrumas insulinui žymiai stipriau padidėja normalaus nėštumo moterims palyginus su GD moterimis. Tai rodo insulino rezistentiškumo chroninę formą nėščių moterų su GD. Didesnis insulino rezistentiškumas buvo nustatytas tiesiogiai matuojant jautrumą insulinui. Dauguma moterų su GD turi lėtinį insulino atsparumą. Jautrumo insulinui tyrimai parodė, kad insulino rezistentiškumą turi šios moterys tiek prieš pastojimą, tiek II nėštumo trimestro pradžioje moterų su GD [11]. Atsižvelgiant į tai, kad gliukozės toleravimo sutrikimas pasireiškia jaunoms moterims, mechanizmas, kuris sukelia chroninį insulino rezistentiškumą esant GD yra panašus kaip ir sveikų nėščiųjų. Nutukimas yra dažnai pasitaikanti GD priežastis ir daugelis insulino atsparumo mediatorių, kurie būdingi nutukus, buvo nustatyta moterims su GD: padidėja leptino kiekis kraujyje [30], uždegimo proceso žymenys – TNF- $\alpha$  [57], CRP [43], sumažėja adiponektino kiekis [44, 56], padidėja riebalų kiekis kepenyse [52] ir raumenyse [31]. Moterų su GD riebalinio audinio ir griaučių raumenų tyrimai *in vitro* parodė, kad insulino veikimo mechanizmo sutrikimo signalo perdavimo kelyje [11,12, 48, 49, 50, 57], yra neteisinga GLUT4 pernašos baltymų lokalizacija [11], sumažėjusi insulinui jautrių receptorių ekspresija [12] ir per stipri ekspresija ląstelių membranos glikoproteino 1 [49]. Visi šie pokyčiai slopina nuo insulino priklausančią gliukozės pernešą į ląsteles.

Patenkant į organizmą angliavandeniams, daugėja gliukozės. Tada ima reaguoti kasos ląstelės – išskirti į kraują daugiau insulino. Insulinas gliukozės perteklių iš kraujo perveda į atsargą – kepenyse ir raumenyse paverčia polisacharidu glikogenu. Kai, suvartojus gliukozę energetiniams reikalams insulinas sumažėja žemiau normalaus lygio, sumažėja laisvo insulino ir kraujyje. Susikaupęs kepenyse glikogenas vėl paverčiamas gliukoze – taip atkuriamas pusiausvyra. Be insulino, cukraus kiekį kraujyje reguliuoja ir kiti hormonai, tačiau insulino vaidmuo yra svarbiausias [36].

Sveiko žmogaus kraujo plazmos gliukozės koncentracija svyruoja nedidelėse ribose. Kasos Langerhanso salelių beta ( $\beta$ ) ląstelių išskiriamas insulinas nuolatos reguliuoja kraujo plazmos gliukozės koncentraciją. Kai ji pakyla, dažniausiai, pavalgius, insulinas išskiriamas į kasos kraujotaką, iš kur kraujas nuteka į vartų veną. Prieš patekdamas į sisteminę kraujotaką insulinas pereina kepenis. Ten insulinas skatina gliukozės pasisavinimą ir jos kaupimą glikogeno pavidalu. Insulinas reikalingas gliukozės pasisavinimui periferijoje, ypač raumenyse. Tokiu būdu kasos išskiriamas insulinas mažina plazmos gliukozės koncentraciją tiek didindamas gliukozės kaupimą, tiek pasisavinimą periferijoje. Kai gliukozės koncentracija sumažėja, kasa nustoja skirti insuliną. Jei plazmos gliukozės koncentracija labai sumažėja, kasos alfa ( $\alpha$ ) ląstelės pradeda gaminti gliukagoną, kuris skatina gliukozės gamybą kepenyse iš skydančio glikogeno. Tai svarbi, bet ne vienintelė viso atsako į hipoglikemiją dalis [18].

Atsparumas insulinui apibūdinamas kaip audinių ląstelių jautrumo insulino sumažėjimas – pasireiškia, kad vieno ar kelių audinių ląstelės normaliai nereaguoja į insuliną: svarbiausi audiniai yra kepenų, raumenų ir riebalinės ląstelės. Atsparumas insulinui gali pasireikšti sumažėjusiu gliukozės patekimu į ląstelę ar sumažėjusi funkcija. Atsparumas insulinui sukelia insulino sekrecijos suintensyvėjimą, - taip organizmas siekia įveikti pasipriešinimą. Jei kasos beta ( $\beta$ ) ląstelės sveikos, padidėja insulino sekrecija ir pradžioje palaikomas normalus ląstelės metabolizmas. Insulino stoka pasireiškia nenormalia beta ( $\beta$ ) ląstelių funkcija ir (ar) jų funkcijos nepakankamumas yra pagrindas hiperglikemijai [11]. Pažeistos - nebegali gaminti tiek insulino, kad patenkintų organizmo poreikius. Nuo aplinkos ir genetinių veiksnių priklauso kaip greitai sutriks ląstelių veikla. Didelis beta ( $\beta$ ) ląstelių funkcijos sutrikimas toksiškai veikia beta ( $\beta$ ) ląsteles ir pagreitina jų žūtį [18].

Moterims su GD insulino rezistentiškumas būna ir prieš nėštumą, bet padidėja nėštumo metu. Insulino sekrecija yra nepakankama, kad kompensuotų rezistentiškumą ir sukeltą hiperglikemiją, kuri yra aptinkama nėščiąjų rutininių tyrimų metu. Chroninis insulino rezistentiškumas yra viena svarbiausių GD patofiziologijos priežasčių. Jautrumas insulinui yra sumažėjęs maždaug trečdaliu, palyginus su jautrumu ne nėštumo metu. Atsparumas insulinui pasireiškia ir riebaliniame, ir raumeniniame audinyje. Greičiausiai tai yra poreceptorinis defektas, nes įrodyta normalaus insulino jungimasis su insulinui jautriomis ląstelėmis. Nėštumo metu atsiranda atsparumas insulinui. Tai priklauso nuo moters nutukimo ir insulino jautrumo sumažėjimo, kurį sukelia placenta. Insulino sumažėjimas po gimdymo leidžia manyti, kad pagrindinė priežastis yra placentos hormonai [11].

### 2. 2. 2. 1. Placentos hormonų ir adipokinių įtaka insulino rezistentiškumui

Nėštumo metu pastebimas progresuojantis gliukozės tolerancijos sutrikimas, kuris prasideda nėštumo viduryje ir III trimestro metu pasidaro artimas insulino rezistentiškumui sergančiųjų CD. Nėštumo metu atsparumą insulinui gali sukelti motinos nutukimas ir placentos išskiriami hormonai, mažinantys periferinių audinių jautrumą insulinui. Greitas insulino rezistentiškumo sumažėjimas po gimdymo rodo didžiulį placentos hormonų poveikį insulino rezistentiškumui. Potencialų atsparumo insulinui mechanizmą nėštumo metu pateikia L. A. Barbour ir kt. [11]. Placentos hormonai yra pagrindiniai veiksniai pakeičiantys motinos fiziologiją ir sukeliantys insulino rezistentiškumą. Placentos hormonų sekrecija nėštumo metu tiesiogiai nekoreliuoja su motinos insulino atsparumo pokyčiais [8]. Tačiau bendras veikimas su nėštumu ir nutukimu susijusiais veiksniais leidžia suprasti, kodėl išsivysto insulino atsparumas nėštumo metu.

Žmogaus placentos laktogeno (*human placental lactogen* – hPL) sekrecija nėštumo metu padidėja apie 30 kartų ir paskatina insulino sekreciją kasos beta ( $\beta$ ) ląstelėse. Yra duomenų, kad hPL sukelia periferinių audinių atsparumą insulinui, tačiau duomenys yra permainingi. Kitas hormonas, kuris yra įtrauktas į insulino atsparumo sukėlimą nėštumo metu yra žmogaus placentos augimo hormonas (*human placental growth hormone* – hPGH), kuris skiriasi 13 amino rūgščių nuo pasmegeninės liaukos augimo hormono. hPGH sekrecija nėštumo metu padidėja 6 – 8 kartus ir pakeičia pasmegeninės liaukos augimo hormoną motinos kraujyje [8]. Eksperimentais su pelėmis įrodyta, kad hPGH III nėštumo trimestre sukelia ryškų insulino rezistentiškumą [6]. Pastarųjų metų tyrimais nustatytas insulino rezistentiškumo molekulinis mechanizmas griaučių raumenyse padidėjusią hPL ir hPGH sekreciją. Tyrimai parodė, kad hPGH specifiskai padidina fosfatidilinozitol (PI)3-kinazės p85 $\alpha$  subvieneto ekspresiją griaučių raumenyse. Tyrimai su nėščiomis ir nenėščiomis moterimis [5, 33] nustatė, kad padidėjęs p85 $\alpha$  subvienetų skaičius slopina PI 3-kinazės aktyvumą ir sutrikdo tolesnį insulino veikimą [7].

Paskutinių metų darbai parodė, kad adipocitų adiponektinas ir kiti veiksniai, tokie kaip tumoro (naviko) nekrozės faktorius (TNF- $\alpha$ ) taip pat yra insulino atsparumo aktyvus tarpininkas. TNF- $\alpha$  sintetinas ne tik monocituose ir makrofaguose, bet ir T ląstelėse, neutrofiluose, fibroblastuose bei adipocituose. Nutukusiems žmonėms ir gyvūnams nustatyta teigiama koreliacija tarp TNF- $\alpha$  kiekio ir KMI bei hiperinsulinemijos. Žmogaus ar žiurkių griaučių raumenų ląstelių kultūrą paveikus TNF- $\alpha$  sukiamas insulino rezistentiškumas. TNF- $\alpha$  susilpnina insulino veikimą skatindamas insulino receptorių substrato (IRS)–1 serino fosforilinimą ir mažindamas insulino receptorių (IR) tirozinkinazės aktyvumą [8]. Tyrimai

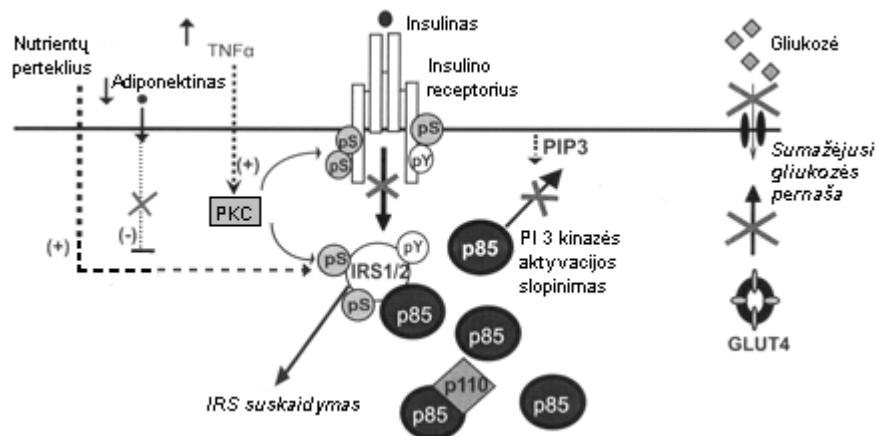
parodė, kad jautrumas insulinui nuo 22 – 24 savaitės (ankstyvo nėštumo periodo) iki 34 – 36 savaitės (vėlyvo nėštumo periodo) koreliuoja su TNF kiekiu plazmoje ir kad šis TNF- $\alpha$  gamina placenta ir griaučių raumenys ir jis mažina insulino rezistentiškumą [32]. Kiti autoriai mano, kad TNF- $\alpha$  neturi įtakos insulino jautrumui sergantiesiems II tipo CD.

Nutukimas koreliuoja su uždegimo citokinų sekrecija iš riebalinio audinio [16, 26, 36]. Mechanizmas nėra aiškus, bet manoma, kad sekreciją skatina įvairūs veiksniai: mechaninis stresas sukeltas adipocitų plėtros [21], gausus gliukozės antplūdžio [51], ir endoplazminio retikulumo streso [24]. Iš riebalinio audinio sekretuotų adipocitų daugiausia yra adiponektino, kuris sintetinamas tik adipocituose. Maža adiponektino koncentracija yra nutukusių, II tipo CD sergančiųjų ir moterų su GD kraujyje, kuri reikšmingai koreliuoja su insulino rezistentiškumu [17, 54, 59]. Paskutinių metų tyrimai, įrodė, kad adiponektino sekrecija ir adiponektino iRNR kiekis baltajame riebaliniame audinyje mažėja nėštumo eigoje net liesoms moterims [13]. Tai rodo, kad yra su nėštumu susijęs veiksnys, kuris mažina adiponektino kiekį. Adiponektino kiekis kraujyje koreliuoja su jautrumu insulinui visame organizme [27]. Adiponektinas skatina gliukozės patekimą į griaučių raumenų ląsteles ir slopina gliukozės gamybą kepenyse per jo poveikį AMP – aktyvuotai proteinkinazei. Taigi į adiponektiną galima žiūrėti kaip į endogeninį insulino jautrumą didinantį hormoną. Kai kurie darbai parodė [28, 58], kad adiponektino kiekis yra sumažėjęs panašiai tiek nutukusių, tiek II tipo CD sergančiųjų, kurioms buvo anksčiau GD, buvo mažesnė GD moterų nėštumo metu, palyginus su kontroline nėščiųjų grupe [2, 45, 53, 56]. TNF- $\alpha$  ir kiti uždegimo mediatoriai slopina adiponektino transkripciją adipocituose [10, 22], kas paaiškina mažesnę adiponektino koncentraciją su GD.

#### **2. 2. 2. 2. Mechanizmai mažinantys gliukozės pernašą į ląsteles**

Insulino poveikis gliukozės pasisavinimui pasireiškia kontroliuojant gliukozės pernašą į ląsteles. Insulinas palengvina gliukozės difuziją per pernašos baltymus. Nėštumo metu labai sumažėja (40 %) nuo insulino priklausanti gliukozės pernaša į ląsteles, ir ši pernaša yra blogesnė (65 %) palyginus su nutukusiomis nėščiosiomis. Insulinas jungdamasis ląstelėje su specifiniu receptoriumi (I pav.) jį aktyvina ir skatina receptoriaus baltymo beta ( $\beta$ ) subvieneto citoplazminėje dalyje esančių mažiausia šešių tirozino liekanų fosforilinimą (pY). Moterų su GD šis pradinis insulino veikimo žingsnis yra su defektu, nes fosforilinama žymiai mažiau tirozino molekulių palyginus su nėščiomis moterimis turinčiomis normalią gliukozės toleranciją, nekintant dalyvaujančių receptorių skaičiui [8].





1 pav. Potencialus insulino rezistentiškumo mechanizmas (modifikuota pagal [8]).

Šie tyrimai parodė, kad moterų su GD yra vidinis tirozino fosforilinimo insulino defektas, kas gali būti viena iš priežasčių endogeninio slopinimo signalo perdavimo per receptorių. Aktyvus fosforilintas receptorių aktyvina viduląstelių baltymų (nuo IRS-1 iki IRS-6) fosforilinimo kaskadą. IRS-1 yra pagrindinis baltymas žmonių griaučių fosforilintas IRS-1 mažina PI 3-kinazės reguliacinių subvienetų p85 $\alpha$  ekspresiją ir PI 3-kinazę aktyvina. hPGH didina p85 $\alpha$  subvienetų ekspresiją ir žmonių, ir gyvūnų organizme. Šių subvienetų griaučių raumenų ir riebalinio audinio ląstelėse nėščiųjų ir nėščiųjų su GD yra labai didelis palyginus su nutukusiomis nenėščiomis moterimis [8], jų kiekis sunormalėja praėjus mėnesiui po gimdymo ir nutukusioms moterims po metų numetus svorį [33]. p85 $\alpha$  paviršius blokuoja PI 3-kinazės susijungimą su IRS-1 baltymu ir tokiu būdu mažina jos aktyvumą [7] nėštumo metu. PI 3-kinazė yra pagrindinis veiksnys stimuliuojantis gliukozės pernašą į audinių ląsteles. Aktyvinta PI 3-kinazė fosforilina su ląstelės membrana susijusius fosfolipidus, susidaro fosfoinozito 1-3,4,5 - fosfatas (PIP3), kuris būtinas GLUT4 translokacijai į ląstelės membraną [8]. Defektyvus IR ir IRS-1 tirozino liekanų fosforilinimas yra stebimas moterų su GD ir yra susijęs su padidėjusiu serino fosforilinimu (pS) ir sumažėjusiu IRS-1 baltymų kiekiu ląstelėse lyginant su nutukusiomis, bet nesergančiomis CD.

Priešingai tirozino fosforilinimui, serino ir treonino liekanų fosforilinimas insulino receptoriuose slopina signalo perdavimą ir slopina insulino veikimo mechanizmą. Tiriant *in vitro* griaučių raumenų IR aktyvumą moterims vėlyvo nėštumo metu gydytoms insulinu, nustatyta daug didesnis aktyvumo sumažėjimas moterų su GD palyginus su nėščiomis moterimis. Tačiau, defosforilinus šarmine fosfataze šių receptorių serino ir treonino liekanas, insulino sugebėjimas fosforilinti IR tirozino liekanas atsistatė iki normos nėščiųjų ir tik dalinai moterims su GD. Manoma, kad nėštumo metu aktyvinama serino kinazė, kuri modifikuoja IR kas gali žymiai sumažinti insulino signalo perdavimą. TNF- $\alpha$  slopina IR ir IRS tirozino liekanų

fosforilinią. Organizme IR serino ir treonino fosforilinią gali skatinti ilgalaikis insulino vartojimas. Padidėjęs serino fosforilinimas slopina insulino stimuliuojamą IR ir IRS-1 tirozino fosforilinią ir PI 3-kinazės aktyvumą, todėl sumažėja gliukozės patekimas į ląsteles. Bandymai *in vitro* su pelėmis parodė, kad insulino rezistentiškumas koreliuoja su IRS–1 serino fosforiliniu [8]. Panašūs duomenys buvo gauti palyginus II tipo CD pacientų ir lieknų moterų rezultatus [5]. Pastarųjų metų ilgalaikės studijos metu, nustatyta, kad IRS–1 fosforilinimas moterų su GD griaučių raumenų ląstelėse yra didesnis negu nutukusių moterų su normalia gliukozės tolerancija [8]. Serino fosforilinimas moterų su GD buvo 62 % didesnis palyginus su kontroline nėščiųjų grupe. Gliukozės suaktyvinta insulino sekrecija labai sumažino IRS–1 tirozino fosforilinią ir kartu suaktyvino serino kinazės ekspresiją. Suintensyvėjęs IRS–1 serino fosforilinimas apsunkina IRS–1 sąveiką su IR ir slopina PI 3-kinazės aktyvumą. Suintensyvėjęs IRS–1 serino fosforilinimas, p85 $\alpha$  paviršius slopina PI 3-kinazės aktyvumą ir tokiu būdu slopina GLUT4 translokaciją ląstelės membranoje. Padidėjęs IRS–1 serino fosforilinimas gali sukelti jo degradaciją ir taip mažinti jo kiekį ląstelėje.

### 2. 2. 3. GD rizikos veiksniai

Daugeliui moterų, kurioms nėštumo metu pasireiškia GD, gliukozės toleravimo sutrikimas nustatomas II trimestrą, kai daugėjant priešingai nei insulinas veikiančių hormonų (progesterono, estrogenų, žmogaus placentos laktogeno, kortizolio ir prolaktino) didėja audinių atsparumas insulinui, o kasa nebesugeba jo pakankamai pagaminti.

GD atvejais angliavandenių apykaitos sutrikimas dažniausiai būna lengvas ir klinikiniais simptomais nepasireiškia, todėl GD diagnozuojamas remiantis gliukozės toleravimo mėginio (GTM) rodmenimis [4, 39].

GD rizikos veiksniai svarbiausi yra šie:

- Glikozurija. Nėštumo metu šlapime nustatyta gliukozė ne visuomet rodo hiperglikemiją ir atvirkščiai – ne visais atvejais, kai jos šlapime nėra, glikemija būna normali.
- Amžius – 35m ir daugiau. Vyresniame amžiuje mažėja gliukozės toleravimas.
- Antsvoris arba nutukimas. Jis konstatuojamas atsižvelgiant į KMI ne nėštumo metu. Moterims, turinčioms antsvorio, dažniau pasitaiko hiperinsulinemija ir padidėjęs periferinių audinių atsparumas insulinui, o pavalgis – vėlesnė insulino reakcija.
- Cukrinis diabetas tarp pirmos ir antros eilės giminių. Įrodyta, kad nėštumo pabaigoje motinai būna hiperglikemija, jos palikuonėms per nėštumą dažnai sutrinka gliukozės

toleravimas ir pasireiškia GD. Diabetogeninė tendencija perduodama iš vienos kartos į kitą ne dėl genetinių priežasčių, o dėl nenormalių augimo sąlygų gimdoje. II tipo CD ir GD dažniau diagnozuojamas tiems palikuoniams, kurių CD sirgo motina, o ne tėvas, be to, močiutės iš motinos pusės, o ne iš tėvo.

- Didelis vaisiaus vandenių kiekis (polihidramnionas). Nustatomas matuojant vaisiaus vandenių indeksą ultragarsinio tyrimo metu.
- Buvęs GD. Ankstesnio nėštumo metu diagnozuotas GD yra patikimas rizikos veiksnys: nustatyta, kad kito nėštumo metu GD kartojasi nuo 30 iki 50 % moterų, kurioms buvo diagnozuotas GD.
- Stambus naujagimis anksčiau (4 kg ir daugiau);
- Apsigimęs naujagimis anksčiau ar vaisiaus žūtis nėštumo pabaigoje dėl neaiškių priežasčių.

Kai kurie autoriai siūlo prie rizikos veiksnių priskirti nėščiųjų hipertenziją, pastaruoju metu, ir policistinių kiaušidžių ligą. GD grėsmė padidėja moterims, kurioms, gresiant priešlaikiniam gimdymui, gydomos gliukokortikoidais ir betamimetikais [3].

Nors šioms moterims GD būna dažniau, bet jis gali reikštis ir šių rizikos veiksnių neturinčioms nėščiosioms. Minėti veiksniai rodo, kad gresia GD pavojus, bet tik maždaug pusė moterų, kurioms diagnozuotas GD, jų turi. Dėl šios priežasties, jei yra sąlygos, GTM rekomenduojama atlikti visoms nėščiosioms [39].

Kai kurie autoriai į GD rizikos grupę įtraukia ir etnines grupes. GD dažnesnis Pietų ir Rytų Azijos, aborigenų, maorių, Ramiojo vandenyno salų, Amerikos indėnų, afro – amerikietėms, Azijos - amerikietėms, ir ispanų etninių grupių moterims [1, 15, 23, 38].

#### **2. 2. 4. GD diagnostika**

GD nustatomas antroje nėštumo pusėje, kai beta ( $\beta$ ) ląstelės nebesugeba pasipriešinti visiems placentos hormonų sukulto atsparumo insulinui [19]. Tuo metu padaugėja insulino antagonistų. Jų koncentracijos piką pasiekia 24 – 28-ąją nėštumo savaitę. Tuo laiku dažniausiai ir pasireiškia GD, todėl tai optimalus laikas atlikti GTM [4, 41, 46]. Tiriant vėlesniu nėštumo laikotarpiu dėl progresuojančio atsparumo insulinui ir blogėjančio gliukozės toleravimo tikimybė diagnozuoti daugiau GD atvejų didėja, bet sumažėja galimybė laiku koreguoti hiperglikemiją ir vaisiaus hiperinsulinizmą [4, 41, 46].

Šiuo metu pasaulyje taikomi du pagrindiniai nėščiųjų diabeto diagnostikos metodai:

1. 1964 m O'Sullivan (JAV) pasiūlytas ir vėliau modifikuotas dviejų pakopų diagnostikos metodas, iš pradžių atrenkant nėščiąsias, davus joms išgerti 50 g gliukozės, o po to atliekant trijų taškų GTM su 100 g gliukozės;
2. PSO pasiūlytas metodas – dviejų taškų GTM su 75 g gliukozės.

Lietuvoje, kaip ir daugelyje Europos šalių, taikomas PSO pasiūlytas metodas. Iki 1998 m, remiantis III tarptautinio seminaro – konferencijos GD klausimais rekomendacijomis, nėščiųjų diabeto diagnostikos metodo kriterijai buvo vienodi nėščiosioms ir nenėščioms moterims, t.y. ši liga nustatoma tuomet, kai po 2val. glikemija buvo  $\geq 7,8$  mmol/l. IV tarptautinis seminaras – konferencija, kurios rekomendacijos paskelbtos 1998 m. pripažino, kad abu minėti diagnostikos metodai – tinkami ir lygiaverčiai. Siekiant suvienodinti abiejų metodų kriterijus, nustatyta antrojo taško riba ne 7,8 mmol/l, bet 8,6 mmol/l [4, 41, 47].

2 lentelė. GD diagnozė, nustatoma atliekant 2 taškų GTM su 75 g gliukozės [4]

Nevalgius	5,3 mmol/l
Po 2 val. gliukozės krūvio	8,6 mmol/l

GD išsivystymo rizika įvertinama per pirmąjį apsilankymą pas gydytoją akušerį - ginekologą. Mažos rizikos grupei priskiriamos moterys – jaunesnės negu 25 metų, normalaus kūno svorio, kurioms anksčiau GD nediagnozuotas ir nebuvo blogos nėštumo baigties. Siūloma šioms moterims GTM nedaryti. Moterims, su vidutine GD rizika GTM turėtų būti atliekamas 24 – 28-ą nėštumo savaitę. Turinčios didelę riziką rekomenduojama atlikti GTM kuo anksčiau. Jei testas be pakeitimų, turėtų būti kartojamas 24 - 28-ą nėštumo savaitę, arba bet kuriuo laiku vos įtarus galimą hiperglikemiją [39].

Didelės rizikos grupei priskirtos tos moterys, kurioms ankstesnio nėštumo metu buvo nustatytas GD, turi pirmos ir antros eilės giminių sergančių II tipo CD, labai nutukusios ir tos, kurioms nustatyta gliukozurija nėštumo pradžioje.

GTM atliekamas ryte, nėščioji turi būti 8 - 14 val. nevalgiusi. Prieš tai būtina tris paras normaliai maitintis, neribojant angliavandenių ( $\geq 150$  g per dieną) ir fizinio aktyvumo. Mėginio metu moteriai patariama sėdėti ir neleidžiama rūkyti [4, 38]. Nustatyta, kad gliukozė, suvartota pro burną, daug stipriau stimuliuoja insulino sekreciją nei sušvirkšta į veną. Virškinimo sistemos hormonai yra fiziologiškai svarbūs insulino sekrecijos reguliatoriai. Jie, valgant maistą, pradeda stimuliuoti saleles, didėja gliukozės koncentracijai kraujyje [42]. Diagnozuojant diabetą, atliekamas GTM, pacientui duodama išgerti gliukozės tirpalo.

Procedūra yra taikoma nėščioms moterims, dar nežinančioms apie diabetą. Kai kurie autoriai rekomenduoja, kad nėščioms moterims būtų atliekamas diagnostinis 3val GTM su 100 g gliukozės [15, 38, 41, 46].

3 lentelė. GD diagnozė, nustatoma atliekant 3 taškų GTM su 100 g gliukozės [4].

Nevalgius	5,3 mmol/l
Po 1 val.	10,0 mmol/l
Po 2val.	8,6 mmol/l
Po 3val.	7,8 mmol/l

GD atrankiniam tyrimui rekomenduojama atlikti 1 valandos 50 g gliukozės mėginys. Toks mėginys atliekamas bet kuriuo paros metu. Jei gliukozė yra  $\geq 7,8$  mmol/l ir daugiau reikėtų atlikti GTM 2val. su 75 g gliukoze. Tyrimo jautrumas 80 % [19].

Diagnozavus GD, moteriai skiriama speciali dieta ir 2 - 3 dienas tiriama glikemija 4 - 6 kartus per dieną. Insulinu gydoma, jei normoglikemijai palaikyti nepakanka dietos, kai nevalgius glikemija yra  $\geq 5,3$  mmol/l, o 2val. po valgio  $\geq 6,7$  mmol/l. Moterims, kurioms padeda dieta, patariama tirti glikemija kartą per savaitę 2val. po valgio. Jei glikemijai reguliuoti greta dietos skirta ir insulino, rekomenduojama glikemijos savikontrolė kasdien ir intensyvesnis vaisiaus būklės tyrimas, įskaitant ultragarsinį tyrimą kas 4 savaites [4, 38].

Nors nėščiosios kurioms nustatytas GD, jaučiasi sveikos, bet medžiagų apykaitos sutrikimas veikia vaisiaus augimą ir raidą. Pagrindinė perinatalinė komplikacija – vaisiaus makrosomija. Su ja siejama didesnė gimdymo traumų, hipoksijos rizika. Dažniau tenka atlikti cezario pjūvio operaciją. Po gimdymo stambus naujagimis turi būti stebimas dėl hiperbilirubinemijos, hipoglikemijos, kvėpavimo sutrikimo sindromo, hipoparatiroidizmo (hipokalcemijos), policitemijos bei kardiomiopatijos. Vaisiaus augimui didelę reikšmę turi ne tik įvairaus laipsnio angliavandenių apykaitos sutrikimas, bet ir visuma motinos ir vaisiaus veiksnių. Pastaruoju metu vis daugiau dėmesio kreipiamą į lipidų apykaitos ypatumus nėštumo metu ir poveikį vaisiaus raidai [8].

Iki gimdymo nėščiosios, kurioms diagnozuotas GD, prižiūrimos ambulatoriškai. Glikemija joms tiriama 1 - 2 kartus per savaitę 2val. po valgio. Jei moteriai paskirta ir insulino, glikemija turi būti tiriama savikontrolės priemonėmis kelis kartus per dieną, moteris prižiūrima ir akušerio – ginekologo, ir endokrinologo. Dažniausiai šios moterys gimdo laiku, rekomenduojama – Perinataliniame centre [4, 38, 39].

### 2. 2. 5. Speciali dieta nėščiosioms su GD

Diagnozavus GD, moteris hospitalizuojama iširti. Jai skiriama speciali dieta, pritaikyta CD ligoniams. Nurodyto mitybos režimo besilaukiančiai moteriai 2 - 3 dienas tiriama glikemija 4 - 6 kartus per dieną, ir tada endokrinologas sprendžia, ar normaliai glikemijai palaikyti pakanka dietos ar reikia ir insulino [4, 38]. Daugumai nėščiųjų glikemija sunormalėja pradėjus gydytis dieta. Pradinė dieta moterims, kurių kūno masė normali, yra 30 kcal kilogramui svorio, o turinčioms mažesnę svorį – 40 kcal kilogramui svorio, nutukusioms 12 – 25 kcal kilogramui svorio. Kalorijų skaičius yra koreguojamas pagal svorio augimą ir ketonų buvimą šlapime. Angliavandenių santykis dietoje rekomenduojamas 35 – 45 %; baltymų – 20 – 25 %; riebalų – 35 – 40 % [8]. Jei glikemija neviršija nustatytų normų (prieš valgį – iki 5,3 mmol/l; 1 val. po valgio 7,8 mmol/l; 2 val. po valgio – iki 6,7 mmol/l), pakanka dietos, patariama kartą per savaitę tirtis glikemiją 2 val. po valgio ir kas 2 savaites lankytis pas akušerę – ginekologą. Nėščiosioms, kurioms diagnozuotas GD, paskiriama dieta, kurioje mažiau saldumynų ir riebalų, o daugiau baltymų bei daržovių. Toms, kurios laikosi šios dietos, kelias dienas ištyrus glikemiją, nustatoma, ar normaliam gliukozės kiekiui kraujyje palaikyti užtenka dietos, ar reikia nedidelių insulino dozių. Esant gerai glikemijai, vaisiaus būklė stebima įprastiniais metodais. Jei tiriant ultragarsu 38 savaitę nustatoma, kad vaisiaus dydis viršija 90 procentilių, nėščioji hospitalizuojama ir sprendžiama, ar reikėtų nėštumą užbaigti. Jei glikemija sureguliuoti dietos nepakanka, moteriai skiriama insulino. Būtina, kad moteris nuolat pati tirtųsi glikemiją 4 kartus per dieną ir kas 1 - 2 savaites konsultuotųsi su endokrinologu. Vaisiaus būklės tyrimas suintensyvinamas [38]. Geriamieji vaistai nuo diabeto nėščiosioms neskiriami. Esant palankiai medicininei ar akušerinei situacijai rekomenduojamas vidutinio sunkumo fizinis krūvis [19].

Nustačius GD stebėti gliukozurija neberekomenduojama. Ketonų radimas šlapime – tai svarbus rodiklis nustatant kalorijų ar angliavandenių nepakankamumą, gydant sumažintų kalorijų dieta, mityboje [19].

Ultragarsu tiriama kas 4 savaites, pastebėjus progresuojančią makrosomiją, koreguojamas gydymas insuliniu. Suėjus 38 savaitėms ir nustačius makrosomiją (> 90 procentilių), nėščioji hospitalizuojama ir sužadinas gimdymas arba atliekama planinė cezario pjūvio operacija, tai priklauso nuo vaisiaus dydžio ir kitų aplinkybių. Gimdymo metu šioms moterims glikemija tiriama kas 4 val., ji dažniausiai būna normali ir insulino neprireikia. Po gimdymo glikemija tampa dažniausia normali ir insulino nebereikia. GD nėra cezario pjūvio ar gimdymo sužadinimo iki 38 savaitės indikacija [38].

Griežta gliukemijos kontrolė padeda sumažinti riziką naujagimiui. Tačiau, palaikant gliukozės kiekį artimą normai, galima sukelti hipoglikemiją motinai [19].

## 2. 2. 6. Komplikacijos moterims su GD, vaisiui ir naujagimiui

### Moterims:

- Moterys, kurioms diagnozuotas GD, dažniau būna vyresnės, nutukusios. Joms dažniau būna lėtinė hipertenzija, preeklampsija, pielonefritas, polihidramnionas, dažnesnės cezario pjūvio operacijos.
- Joms gresia didesnė rizika, kad GD kartosis kito nėštumo metu, o ateityje šios moterys dažniau susergera II tipo CD, hipertenzija bei širdies ir kraujagyslių ligomis.

Moterims, kurioms diagnozuotas GD, nėštumo metu komplikacijų pasitaiko palyginti nedaug. Šios moterys dažniausiai yra vyresnio amžiaus, dažniausiai, nutukusios, nėščios ne pirmą kartą. Dažniausia komplikacija yra hipertenzija. GD atvejais dažniau nei esant normaliam nėštumui pasireiškia nėščiųjų hipertenzija ir preeklampsija. GD būdingas atsparumas insulinui gali turėti įtakos nėščiųjų hipertenzijos patogenezei. Moterims, kurios serga lėtine hipertenzija, GD būna dažniau.

Moterims, kurioms diagnozuotas GD, nėštumas dažniau užbaigiamas cezario pjūviu. Pagrindinė operacijos indikacija yra vaisiaus makrosomija.

Sunkiausia komplikacija, kylanti moterims, kurioms nustatytas GD, yra ketoacidozė, tačiau tai pasitaiko retai [18].

### Vaisiui ir naujagimiui:

- Makrosomija (svoris > 90 procentilių) dėl motinos hiperglikemijos.
- Hipoksija, hipoglikemija, hiperbilirubinemija, brendimo atsilikimas, policitemija ir apsigimimų.

Pagrindinė vaisiaus komplikacija GD atvejais yra makrosomija, kuri lemia didesnę kitų komplikacijų – hipoglikemijos, hipoksijos ir traumos – riziką. Makrosomija – tai per didelio svorio naujagimis. Vieni autoriai nurodo, kad makrosomija yra tada, kai naujagimis sveria daugiau nei 4000 g, kiti – 4500 g, treči kartą svoris, kuris didesnis negu 90 procentilė, atsižvelgiant į nėštumo savaitę [4]. Vaisiaus augimą ir raidą nulemia genomas, tačiau genetinį augimo reguliavimą veikia įvairūs veiksniai, kurie gali jį skatinti ar stabdyti. Pirma, tai motinos gebėjimas aprūpinti vaisių maisto medžiagomis bei placentos gebėjimas šias medžiagas perduoti vaisiui. Antra, tai paties vaisiaus vadinamieji augimo faktoriai, veikiantys jo augimą ir raidą.

Kad vaisius augtų normaliai, tarp šių procesų turi būti pusiausvyra. Jei jie sutrinka, vaisiaus augimas gali atsilikti arba būti per daug intensyvus, kas ir nulemia makrosomiją. Svarbiausios medžiagos, reikalingos normaliam vaisiaus augimui, yra gliukozė, amino rūgštys ir lipidai. Šias medžiagas vaisus gauna iš motinos per placentą. Gliukozė per placentą patenka lengvesnės difuzijos būdu, jos kiekis priklauso nuo gliukozės kiekio motinos kraujyje. Ją per placentą perduoti padeda gliukozės pernašos baltymai. Motinos insulinas placentos barjero nepereina. Svarbiausias vaisiaus augimą reguliuojantysis faktorius vėlyvuju nėštumo laikotarpiu yra insulinas. Nors insulino gamyba prasideda anksti 8 - 10 nėštumo savaitę, tačiau jis santykinai neveiklus iki 20 nėštumo savaitės. Nuo 12 nėštumo savaitės vaisiaus kasa pradeda funkcionuoti kaip endokrininis organas. Insulino veikimas yra anabolinis, jis veikia per insulino receptorių, esančius plaučiuose, širdyje, virškinimo trakte, kepenyse. Tai padeda vaisiui kuo geriau panaudoti gaunamas maisto medžiagas augimui ir brendimui, skatina riebalų kaupimąsi [4].

Jei motina serga GD, vaisius auga ir bręsta nenormalioje terpėje. Didelis gliukozės kiekis, patekęs iš motinos organizmo, stimuliuoja vaisiaus kasą, sukelia kasos beta ( $\beta$ ) ląstelių hiperplaziją ir hiperfunkciją. Kadangi insulinas yra anabolinis hormonas, vaisiaus hiperinsulinizmas skatina baltymų, lipidų ir glikogeno sintezę, kas lemia vaisiaus makrosomiją. Glikemijos riba, nuo kurios prasideda vaisiaus makrosomija, yra labai arti viršutinės gliukozės koncentracijos kraujyje normos ribos. GD atvejais net ir nedaug padidėjusi motinos glikemija, gali lemti ryškią makrosomiją. Turi įtakos ir kiti veiksniai, pvz., motinos svoris, svorio prieaugis, gimdymų skaičius bei genetiniai veiksniai [4].

GD sergančių ir sveikų moterų naujagimių makrosomijos pobūdis skiriasi. Pastarųjų makrosomiją galima apibūdinti kaip genetinės kilmės (simetrišką) makrosomiją. Sergančių moterų stambiems naujagimiams būdinga platesnė pečių ir galūnių apimtis, mažesnis galvutės ir pečių santykis, gerokai didesnis kūno riebalinio audinio kiekis, storesnės viršutinių galūnių odos raukšlės. Tai labai rimta komplikacija, nes padidėja ne tik vaisiaus svoris, bet kyla ir sunkių organų bei jų funkcijų sutrikimų [4].





2 pav. Moters su GD naujagimis [64].

Naujagimis turi didelę hipoglikemijos riziką. Tai atsitinka dėl padidėjusios intrauterinės insulino sekrecijos kaip atsako į motinos hiperglikemiją. Jam didžiausia hipoglikemijos rizika yra per pirmąsias gimimo valandas prieš pirmąjį maitinimą. Todėl rekomenduojama pirmą kartą pamaitinti kaip galima anksčiau.

Vėliau gali būti:

- Vaikystėje psichomotorinių ir nefrologinių sutrikimų.
- Paauglystėje nutukimas, gliukozės toleravimo sutrikimas.
- Suaugus – cukrinis diabetas.

Nauji tyrimai parodė, kad moterys, kurioms nėštumo metu išsivysto GD gali turėti vaikų su tam tikrais chromosomų pakitimais. Tačiau, kaip tyrinėtojai teigia, pats GD nėra rizikos faktorius tokiems defektams atsirasti, kadangi šie susiformuoja dar ankstyvame nėštumo laikotarpyje. Autoriai spėja, kad kai kurioms moterims GD gali duoti signalą faktoriams, tokiems kaip polinkis neadekvatiems imuniniams atsakams, ir padidinti galimybes atsirasti tam tikriems defektams vaikų chromosomose. Mokslininkai aptiko, kad moterys, kurioms išsivystė GD buvo 2 - 3 kartus dažniau linkę turėti vaikų su chromosominiais defektais – paplitimas siekė 4 %, kai lyginant su 2 % tarp moterų, kurioms nebuvo išsivystęs GD. Padidėjusi rizika defektams buvo lytinėms chromosomoms – vaikas turėdavo papildomą X chromosomą. Moterys, kurioms išsivysto GD, gali turėti „nepastebimų biocheminių pakitimų“, kurie skatina chromosomų defektų atsiradimą dar prieš tai kai diabetas tampa ryškus. Tyrinėtojai spėja, kad kai kurios moterys su GD gali turėti neryškius imuninės sistemos sutrikimus ar kitokias anomalijas, kas galėtų paveikti vaisiaus vystymąsi [63].

Genetiniais tyrimais būtų galima nustatyti genetines prediabetinio fenotipo priežastis prieš medžiagų apykaitos dekomensacijai nežymų genotipo – fenotipo ryšį. Bandymai su fiziologiniais, genetiniais ir farmakogenetiniais tyrimais gali padėti apibrėžti diabeto prevencijos mechanizmus, kurie gali būti skirtingi skirtingoms etninėms grupėms [8].

## 2. 2. 7. Moterų su GD taktika nėštumo metu, per gimdymą ir po jo

### Nėštumo metu:

- Diagnozavus GD, moteriai skiriama tam tikra dieta ir 2 - 3 dienas tiriama glikemija 4 - 6 kartus per dieną.
- Insulinu gydoma, jei normaglikemijai palaikyti nepakanka dietos, - kai nevalgius glikemija yra  $\geq 6,7$  mmol/l.
- Moterims, kurioms padeda dieta, patariama tirti glikemiją kartą per savaitę 2val. po valgio.
- Jei glikemijai reguliuoti greta dietos skirta ir insulino, rekomenduojama glikemijos savikontrolė kasdien ir intensyvesnis vaisiaus būklės tyrimas, įskaitant ultragarsinį tyrimą kas 4 savaites.

### Gimdymo metu:

- Gimdymo metu glikemija tiriama kas 4val., ji dažniausiai būna normali ir insulino neprireikia. Po gimdymo taip pat glikemija paprastai lieka normali ir insulino nereikia.
- Jei glikemija gerai kontroliuojama, moteris gimdo laiku natūraliai. Jei diagnozuota makrosomija ( $> 90$  procentilių), rekomenduojama gimdyti suejus 38 savaitėms.

### Po gimdymo:

Daugumai moterų nustačius padidintą gliukozę kraujyje, pirmą kartą nėštumo metu, po gimdymo sunormalėja. Jei buvo paskirtas insulinas dažniausiai nebereikia. Tačiau kuo anksčiau buvo nustatytas GD, tuo didesnė tikimybė, kad ir po gimdymo išliks gliukozės tolerancijos sutrikimas [18]. Po gimdymo, prieš išrašant moterį į namus, rekomenduojama atlikti gliukozės tyrimą. Jei išlieka padidintas, maitinančioms moterims skiriama insulino, bet ne geriamieji vaistai, nes jie patenka į motinos pieną ir gali sukelti naujagimiui hipoglikemija.

Praėjus 6 - 12 savaičių po gimdymo visoms moterims, kurioms buvo diagnozuotas GD, turi būti patikslinta diagnozė. Tuo tikslu atliekamas GTM su 75g gliukozės pagal PSO metodika ir nustatoma galutinė diagnozė [38, 39].

4 lentelė. Galutinė diagnozė moterims, kurioms buvo diagnozuotas GD [38].

GTM po 2val. krūvio	Diagnozė
$<7,8$ mmol/l	Buvęs GD
7,8-11,1 mmol/l	Gliukozės toleravimo sutrikimas
$\geq 11,1$ mmol/l	Diabetas

Pirmų dviejų grupių moterims gresia didelė rizika, kad GD kartosis kito nėštumo metu ir vėlesniu gyvenimo laikotarpiu išryškės diabetas, ypač II tipo. Į šias moteris būtina kreipti išskirtinį dėmesį: visų pirma išaiškinti kito nėštumo planavimo reikšmę, joms ir jų vaikams gresiančias komplikacijas, mitybos, svorio mažinimo, didesnio fizinio aktyvumo svarbą. Be to, joms kasmet turi būti atliekamas GTM [38].

GD nustatymas sudaro unikalią galimybę ne tik atpažinti moteris, kurioms gresia diabetas, bet ir diagnozuoti jį ankstyviausiose stadijose, kol dar nėra sunkių komplikacijų, taip pat sumažinti sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirštamumą nuo jų [23].

Prie vėlyvųjų moterų komplikacijų galima priskirti GD kito nėštumo metu ir CD bei su juo susijusias ligas ir komplikacijas, kurių atsiranda vėliau. GD būdinga padidėjęs atsparumas insulinui ir nepakankama insulino sekrecija, dėl to sutrinka gliukozės toleravimas. Nors šis sutrikimas po gimdymo daugumai moterų praeina, per kitą nėštumą jis vėl gali pasireikšti. GD dažniau kartojasi daug kartų gimdžiusioms, nutukusioms moterims bei toms, kurioms nėštumo metu reikėjo skirti insulino. Be to, rizikos veiksniams priskiriamas ir trumpas intervalas tarp gimdymų 24 mėnesiai ar mažiau, ir didesnis svorio prieaugis tarp nėštumų – apie 7 kg ir daugiau [4].

Dar ne visos GD hiperglikemijos priežastys yra žinomos. Tačiau turimais duomenimis manoma, kad GD atsiranda dėl įvairių medžiagų apykaitos sutrikimų.

### **3. EKSPERIMENTINĖ DALIS**

#### **3.1. Tiriamosios**

Darbas buvo atliktas VšĮ Šiaulių apskrities ligoninės Akušerijos – Ginekologijos klinikos klinikinėje diagnostikos laboratorijoje. Į šios klinikos Moterų konsultacinį centrą į nėščiųjų įskaitą per 2006 – 2008 m. buvo įrašytos 3409 moterys. Peržiūrėtos nėščiųjų istorijos (forma 113/a). Buvo sudarytos 3 grupės:

- 332 moterys (pirmoji tiriamųjų grupė) sudarė rizikos grupę,
- 33 moterys (antroji tiriamųjų grupė), kurioms nustatytas GD,
- 512 moterys (trečioji tiriamųjų grupė) atsitiktinai atrinktų nėščiųjų istorijos.

Rizikos ir GD grupių moterims buvo atliktas GTM. 33 (GD grupė) konsultuotos KMUK Endokrinologijos centre ir diagnozuotas GD: 31 buvo paskirta speciali diabeto dieta, dviem – dieta ir insulinas. Šios grupės moterims rekomenduota gimdyti KMUK, tačiau gimdė tik 8, kitos – VšĮ Šiaulių apskrities ligoninės Akušerijos - Ginekologijos klinikoje.

Surinkti duomenys apskaičiuoti naudojant kompiuterines *Microsoft Office Excel 2003* ir *Statistica 6* programas.

### 3. 2. Tyrimų metodai

#### 3. 2. 1. Gliukozės koncentracijos nustatymas kraujo serume ir kapiliariniame kraujyje

Gliukozės analizatorius *EBIO compact* sukurtas automatiniam gliukozės nustatymui kapiliariniame kraujyje, kraujo serume ar plazmoje. Tiriamieji mėginiai yra pateikiami padėkle uždarose mėgintuvėliuose, su standarto, kokybės kontrolės ir paciento pavyzdžiais. Visos funkcijos yra kontroliuojamos prietaiso ekrane, todėl dirbant su šiuo aparatu reikalingos minimalios pastangos.

Matavimo principas. Gliukozė nustatoma fermentinio elektrodo pagalba. Matavimo kamera, kuri yra perskirta fermentinės membranos, yra sensoriaus bloke. Matavimas prasideda pavyzdžio įsiurbimu. Gliukozė, kuri skverbiasi į matavimo kamerą, įsiurbimo metu susiduria su stabilia gliukozės *GOD* membrana, ir praėjusi pirmąją membranos užtvartą gliukozė virsta į gliukoninę rūgštį ir vandenilio peroksidą. Vandenilio peroksidas sensoriaus bloke praeidamas per antrąją membranos užtvartą yra nustatomas kiekybiškai. Po kiekvieno matavimo sensoriaus sistema prasiplauna automatiškai ir yra pasiruošusi kitam matavimui.

Veikimo principas. Paruošti matavimui tiriamieji mėginiai sudedami į padėklą. Padėklas turi 13 pozicijų. Gliukozės standartas yra paruoštas 1,5 ar 2,0 ml mėgintuvėliuose. Visi kapiliarinio kraujo, serumo, plazmos tiriamieji mėginiai praskiedžiami sisteminiu tirpalu 1 + 50. Paspaudus mygtuką *start / stop* standartinis tirpalas yra įsiurbiamas 3 kartus ir matuojamas. Braižoma kalibracinė kreivė ir užfiksuojama atmintyje. Ji saugoma atmintyje 20 min. Kokybės kontrolės pavyzdžių rezultatai yra palyginami su viršutine ir apatine užduota riba. Jei rezultatai viršija šias ribas, ekrane pasirodo vėliavėlės. Po to kai analizatorius pamatuoja kokybės kontrolės pavyzdžius, yra matuojami tiriamieji mėginiai. Mėginių matavimo rezultatai yra palyginami su užduotomis ribomis. Jei rezultatai viršija ribas ekrane pasirodo vėliavėlės. Matavimo rezultatai yra atspausdinami.

Gliukozės koncentracija sveikų žmonių kraujyje kinta su amžiumi. Vaisiaus kraujyje gliukozės koncentracija yra lygi motinos gliukozės koncentracijai kraujyje. Po gimimo ji greitai mažėja ir po 3 – 6 val. lieka tik 2,5 mmol/l. Tai fiziologinė hipoglikemija, kol naujagimis prisitaiko prie naujų sąlygų, suvartoja daugiau gliukozės, kepenų struktūros dar nėra susiformavusios ir glikogenolizės fermentų aktyvumas yra nepakankamas. Vėliau pradeda didėti ir 5 – 6 dieną po gimimo siekia vidutiniškai 3 mmol/l, tai kūdikiams rekomenduojama norma.

Didėja ir apie 15-us gyvenimo metus pasiekia suaugusio žmogaus kiekį [60]. Kapiliariniame kraujyje nevalgius suaugusiems turėtų būti 3,33 – 5,55 mmol/l; serume ir plazmoje – 3,1 - 6,4 mmol/l. Naujagimiams pirmą parą norma yra 2,22 – 3,33 mmol/l, vėliau - 2,8 - 4,4 mmol/l. Gliukozės koncentracija kraujyje atspindi sintezės ir suvartojimo pusiausvyrą. Tolygiai pasiskirsto tarp kraujo plazmos ir forminių elementų. Kraujyje gliukozės koncentracija yra 15 % mažesnė negu plazmoje. Arteriniame kraujyje jos kiekis yra didesnis negu veniniame, o kapiliariniame kraujyje yra apie 7 % daugiau negu veniniame [35].

Gliukozės koncentracija kraujyje gali būti matuojama imant kraują į mėgintuvėlius su natrio fluoridu (glikolizės inhibitoriumi) matuojamas plazmoje, o biocheminiuose mėgintuvėliuose - matuojamas kraujo serume. Kapiliariniame kraujyje gliukozės kiekis nustatomas paėmus 20 µl kapiliarą pripildytą kraujo, naudojamas mėgintuvėlis su sisteminiu tirpalu, būtina nedelsiant suplakti, apie 10 s, kad kraujas hemolizuotusi. Gliukozės koncentracija kraujyje, atsitiktinis ėminys, tai tyrimas, atliekamas skubos tvarka. Tokia koncentracija neturėtų viršyti 8 mmol/l. Tikslesnė gliukozės koncentracija nustatoma ryte, po naktinio badavimo (10 - 14 val.). Rekomenduojama gliukozės koncentracija: kapiliariniame kraujyje 3,33 – 5,55 mmol/l; kraujo serume ir plazmoje 4,2 – 6,1 mmol/l. Diagnostikai šis tyrimas yra vertingesnis negu atsitiktinis ėminys. Vertinant būtina atsižvelgti, kaip gliukozė buvo matuota – kapiliariniame kraujyje, kraujo serume ar plazmoje. Įrašant moteris į nėštumo įskaitą kiekvienai nustatomas gliukozės kiekis kraujo serume.

Pagrindinis vaisiaus energijos šaltinis yra per placentą iš motinos organizmo gauta gliukozė. Jos perteklius kaupiamas kepenyse glikogeno pavidalu. Tačiau naujagimių kraujyje gliukozės koncentracija yra maža, nes dėl nesubrendusių antinksčių mažai yra atsargų glikogeno pavidalu. Naujagimių hipoglikemija nustatoma, kai gliukozės koncentracija yra mažesnė negu 2,2 mmol/l. Į tai svarbu atkreipti dėmesį, kai naujagimiai yra per maži pagal apskaičiuotą jų amžių ar gimę prieš laiką, nes tuomet jie neturi glikogeno atsargų; tokie naujagimiai dažniausiai yra diabetu sergančių motinų ir dėl to vaisiaus organizme išsivysčiusios hiperinsulinemijos [35].

VšĮ Šiaulių apskrities ligoninė Akušerijos – Ginekologijos klinika vadovaujasi pagal patvirtintą 2006.04.26 V-141 vyr. gydytojo „Hipoglikemijos diagnostika ir gydymo protokolą naujagimiams“, hipoglikemija naujagimiui kapiliariniame kraujyje nustatoma, kai būna < 2,6 mmol/l.

Diagnostika:

- Anamnezė;
- Gestacinio amžiaus įvertinimas;
- Morfologinio subrendimo įvertinimas;

- Rizikos grupės:
  1. CD ir GD sergančių motinų naujagimiai;
  2. Maži pagal gestaciją (< 5 procentiles) ir perbrendę naujagimiai;
  3. Neišnešioti naujagimiai;
  4. Dideli pagal gestaciją (> 95 procentiles) naujagimiai;
  5. Sergantys: asfiksija, Rh konfliktas, policitemija, infekcija, šalčio stresas.

Glikemija tiriama 30 min po maitinimo. Pirmas tyrimas atliekama:

- CD ir GD sergančių motinų naujagimiams pirmąją gyvenimo valandą, vėliau pagal protokolą;
- Hipotrofiškiems, neišnešiotiems naujagimiams – po 2val. nuo gimimo. Jei yra simptomatika – tuoj pat;
- Sergantiems naujagimiams. Jei nemaitinami po 1val., jei maitinami – 2val. po gimimo.

Pakartotinai tiriama:

- Po 1val. pradėjus gydymą 10 % gliukozės tirpalu;
- Perėjus į normaglikemiją tiriama po 2val., po to kas 4val., tęsiant infuziją, terapiją ir mažinant gliukozės koncentraciją visą parą.
- Esant normaglikemijai tyrimas kartojamas rizikos grupės naujagimiams 2 kartus dienoje 3 dienas.

Esant hipoglikemijai (kai gliukozės infuzija > 7,5 mg/kg/min ilgiau negu 1 para būtina endokrinologo konsultacija.

GTM - diagnostika remiasi paciento atsako į gliukozės krūvį įvertinimu, naudojamas nėščių moterų atrankinei patikrai, įtariant GD. Mėginio tyrimo rezultatams gali turėti įtakos veiksniai: iki tyrimo suvartotas angliavandenių kiekis, paskutinis valgymo laikas, stresas, amžius, kūno svoris, vartojami vaistai. Tyrimo metu neturi įtakoti pašaliniai veiksniai – fizinis aktyvumas, kūno padėtis, paros laikas, nerimas, rūkymas, kava. Kraujo ėminys atliekamas ryte nevalgius – nustatoma gliukozės koncentracija kapiliariniame kraujyje. Pacientui duodama išgerti 75g gliukozės, ištirpintos iki 300ml vandens. Šį kiekį reikia išgerti per 5min. Po 2val. vėl imamas kraujas ir matuojama gliukozės koncentracija. Asmuo viso tyrimo metu turi patogiai sėdėti, nerūkyti, nesimankštinti. Rekomenduojama norma kapiliariniame kraujyje: nevalgius 3,33 – 5,55 mmol/l; po 2val. išgėrus gliukozės 3,33 - < 7,79 mmol/l [35].

### 3. 2. 2. Gliukozurijos nustatymas šlapime

Šlapimas tiriamas juosteliniu (automatiniu) būdu. Atliekama pagal principą: mėginys → juostelė, padengta specialiais reagentais → sureaguoja → spalvos pokyčiai. Analizatorius pateikia atsakymą. Laboratorijoje naudojama *Boehringer – Mannheim* originalias *Combur 10 M* testinės juostelės. Šlapimo *Junior Meditron* aparato veikimo principas yra refleksinis fotometrinis. Rezultatai atspausdinami iš karto. Fotometruojama trimis skirtingais bangos ilgiais 560 nm, 610 nm, 650 nm. Kalibravimas atliekamas specialia kalibracine juoste. Testinės juostelės privalumai:

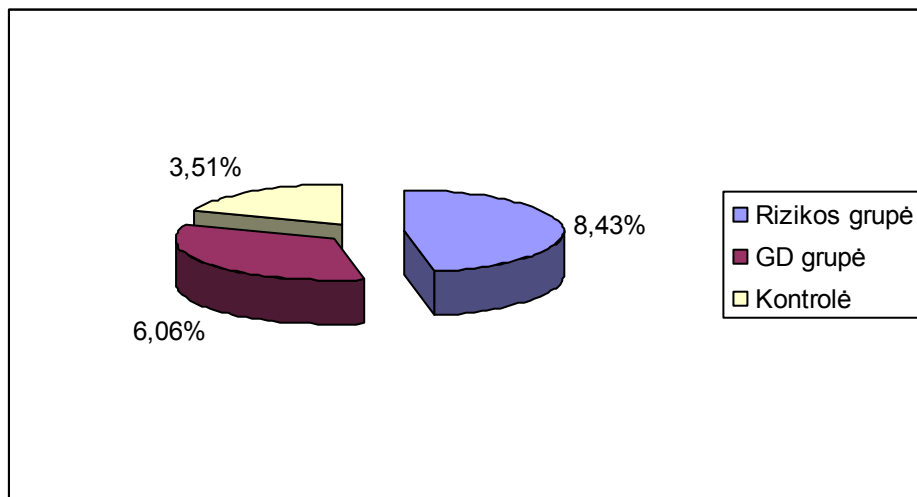
1. Specialus jodido sluoksnis (užpatentuota technologija) panaikina nepageidaujamą vitamino C įtaką tyrimams;
2. Nailono tinklelis: apsaugo tyrimo plotelį nuo apnašo, leidžia vienodai pasiskirstyti medžiagai diagnostinio plotelio paviršiuje;
3. Šlapimo spalvos kompensacijos langelis. Raudonas, rudas ar kitaip pakitęs šlapimas gali nudažyti diagnostinius plotelius (t.y. nudažymas gali įvykti ne dėl cheminės reakcijos). Kad to išvengti taikoma papildomo, vienuolikto, langelio fotometravimas. Vėliau prietaisas iš atminties „išminusuoja“ spalvos pokytį kiekviename parametre, atsižvelgdamas į pokyčius kompensaciniame langelyje;
4. Visi parametrai turi tą patį reakcijos laiką. Tai labai svarbu laboratorijoje siekiant išvengti net ir nežymios reakcijos laiko paklaidos;
5. Speciali kieta plastmasinė folga apsaugo nuo to, kad artimi diagnostiniai ploteliai nekontaktuoja tarpusavyje reakcijos metu dėl užlašėjimo;
6. Hidrofilinė neklijuojama zona įgalina vienodą pavyzdžio pasiskirstymą. To negali užtikrinti juostelės, naudojančios paprastą klijavimo technologiją. Klijai tirpsta ir linke reaguoti su tiriamą medžiaga. Dėl to skiriasi įvairių parametrų reakcijų laikai;
7. Ilgas diagnostinių juostelių galiojimo laikas – 1,5 metai.

### 3. 3. Diagnostiniai rodikliai

#### 3. 3. 1. Gliukozės koncentracijos tyrimas

Nėštumo pradžioje gliukozės koncentracija kraujo serume yra nustatoma visoms nėščioms moterims. Mūsų tyrimų rezultatai parodė, kad rizikos grupėje nustatyta padidinta gliukozės koncentracija kraujo serume 28 (8,43 %) moterims, GD - 2 (6,06 %), kontrolinėje - 18 (3,51 %). Matome, tai iliustruoja 3 paveikslo skritulinė diagrama, kad nėštumo pradžioje padidinta

gliukozės koncentracija kraujo serume beveik 3 kartus dažniau nustatyta rizikos grupėje ir 2 kartus – GD grupėje palyginti su kontroline grupe.



3 pav. Padidinta gliukozės koncentracija kraujo serume nėštumo pradžioje.

5 lentelėje pateikta, gliukozės koncentracija (mmol/l) tirtų moterų kraujo serume nėštumo pradžioje.

5 lentelė. Gliukozės koncentracija (mmol/l) kraujo serume nėštumo pradžioje.

	Tiriamųjų skaičius	Vidurkis mmol/l	Minimumas mmol/l	Maksimumas mmol/l	Standartinis nuokrypis
Rizikos grupė	332	4,96**	2,83	7,24	0,76
GD grupė	33	4,98*	3,26	6,83	0,78
Kontrolė	512	4,75***	2,75	6,74	0,73
Iš viso ištirta	877				

Statistinis patikimumas: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\*p<0,001.

Matome, kad rizikos ir GD grupėse gliukozės koncentracija kraujo serume nėštumo pradžioje buvo panaši ir statistiškai reikšmingai didesnė palyginti su kontroline grupe.

Statistiškai reikšmingas skirtumas gautas tarp rizikos ir kontrolinės grupių (p = 0,003), bei GD grupė ir kontrolinė grupė (p = 0,03). Statistiškai nereikšmingai skiriasi tarp rizikos ir GD grupių.



### 3. 3. 2. Gliukozės tolerancijos mėginys

PSO patvirtintais duomenimis diabetas diagnozuojamas atlikus GTM. VšĮ Šiaulių apskrities ligoninės Akušerijos – Ginekologijos klinikos Moterų konsultacinis centras vadovaujasi Lietuvos Sveikatos apsaugos ministerijos 2006 metų gruodžio 29d. nutarimu V – 1135, GD diagnozuojamas, jei po 2val. 75g krūvio gliukozės koncentracija kraujyje yra  $\geq 7,8$  mmol/l. Diagnozei patvirtinti nėščiosios siunčiamos į KMUK Endokrinologijos centrą.

Mes nustatėme padidintą GTM 33 (9,04 %) rizikos grupės moterims. Visoms diagnozuotas GD. Jauniausia moteris, kuriai diagnozuotas GD buvo 20, vyriausia 42 metų. Duomenys pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Gliukozės koncentracija (mmol/l) nėščių moterų kapiliariniame kraujyje.

	Rizikos grupė	GD grupė	P
Gliukozės koncentracija nevalgius mmol/l	$4,47 \pm 0,47$	$4,67 \pm 0,61$	0,09
Gliukozė po 2val. 75g gliukozės krūvio mmol/l	$5,35 \pm 0,82$	$8,45 \pm 0,79$	0,01

Iš pateiktų duomenų matyti, kad abiejų tirtų grupių moterų GTM gliukozės koncentracija kapiliariniame kraujyje nevalgius buvo panaši. Statistiškai reikšmingas padidėjimas šio rodiklio buvo moterų su GD tik po 2val. gliukozės krūvio palyginti su rizikos grupės nėščiosiomis.

Palyginus su kitų autorių duomenimis rezultatai yra panašūs. GD grupėje gliukozės koncentracija kapiliariniame kraujyje buvo nevalgius  $4,89 \pm 1,47$  mmol/l; o po krūvio -  $8,96 \pm 1,77$  mmol/l [4].

### 3. 3. 3. Po gimdymo galutinės diagnozės patvirtinimas

Visoms rizikos ir GD grupės moterims rekomenduojama 6-12 savaitę po gimdymo pakartoti GTM, kad būtų galima patvirtinti galutinę diagnozę. Toks testas buvo atliktas rizikos grupėje tik 10 (3,01 %) moterų, o GD grupės moterų – 5 (15,15 %), kurios apsilankė į VšĮ Šiaulių apskrities ligoninės Akušerijos – Ginekologijos klinikos, klinikinės diagnostikos laboratorijoje. Vienai GD grupės moteriai po gliukozės krūvio nustatyta 7,98 mmol/l gliukozės

koncentracija – tai rodo gliukozės toleravimo sutrikimą. Kitoms nustatyta sveikiems žmonėms rekomenduojama gliukozės koncentracija, galima manyti, kad tai buvęs GD.

### 3. 4. Nėščiųjų GD rizikos veiksnių įvertinimas

Norėdami įvertinti pagrindinių rizikos veiksnių reikšmę GD diagnozei, mes juos palyginome su rizikos ir kontrolinės grupių rizikos veiksniais.

7 lentelė. Rizikos veiksnių skaičius vienai moteriai.

Rizikos veiksnių skaičius moteriai	GD rizikos grupė		GD grupė		Kontrolinė grupė	
	Skaičius	%	Skaičius	%	Skaičius	%
0	29	7,94	2	6,06	273	53,22
1	126	34,52	9	27,27	171	33,39
2	131	35,89	15	45,45	54	10,54
3	52	14,24	4	12,12	11	2,14
4	23	6,30	2	6,06	3	0,58
5	2	0,54	1	3,03	-	-
6	2	0,54	-	-	-	-

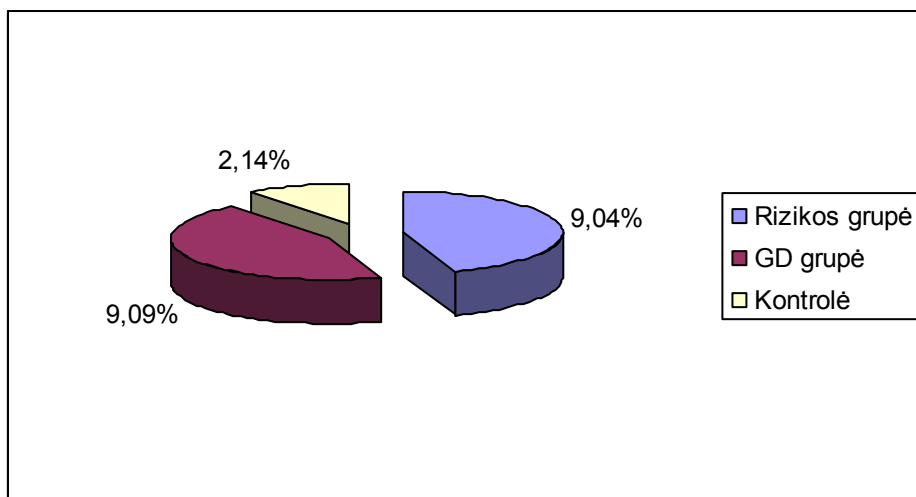
Iš 7 lentelėje pateiktų rezultatų matyti, kad be rizikos veiksnių buvo apie pusę kontrolinės grupės moterų, o rizikos ir GD grupėse buvo tik 7,94 % ir 6,06 % moterų, atitinkamai. Vieną rizikos veiksnių turėjo apie 30 % visų trijų grupių moterų. 2 – 3 - 4 rizikos veiksnių pasiskirstymas buvo panašus rizikos ir GD grupėse. Kontrolinėje grupėje jie nustatyti daug rečiau, o 5 – 6 rizikos veiksniai iš viso nebuvo. Panašius rezultatus gavo ir kiti autoriai [4]. Iš rezultatų matyti, kad diagnozuojant GD rizikos veiksnių skaičius neturi įtakos GD diagnozei.

#### 3. 4. 1. Gliukozurijos tyrimas

Gliukozurijos testas yra tik hiperglikemijos orientyras. Sveiko žmogaus šlapime gliukozės neturi būti. Ji atsiranda, kai peržengiamas gliukozės fiziologinis inkstų slenkstis, kai gliukozės koncentracija kraujyje yra 9 – 10 mmol/l. Šis slenkstis priklauso nuo individo, senstant – didėja. Jos priežastys yra hiperglikemija, didesnė už gliukozės slenkstį, ir gliukozės reabsorbcijos inkstų

kanalėliuose sutrikimas [35]. Gliukozurija dar nėra diabeto įrodymas, nes galima inkstų kilmės, alimentinė gliukozurija, gliukozurija nėštumo metu.

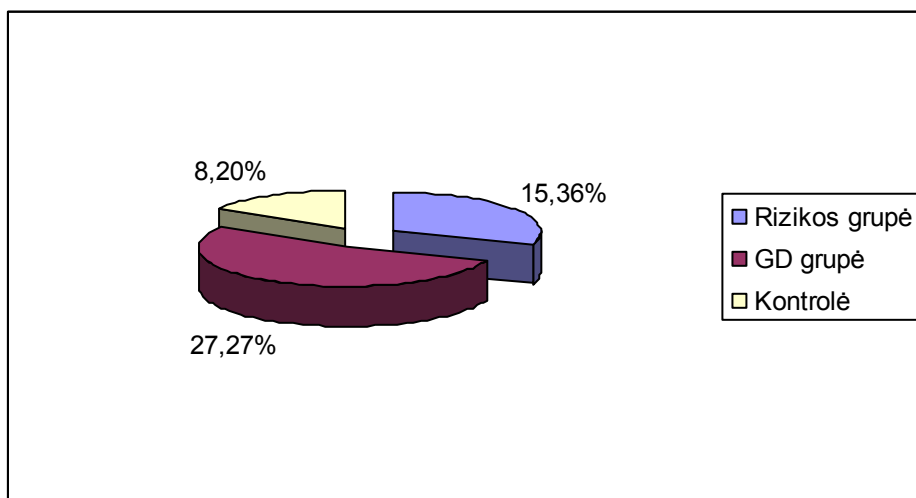
Gliukozurija nėštumo metu ne visada rodo hiperglikemiją. Nėštumo pradžioje gliukozurija rizikos grupėje nustatyta 30 (9,04 %) moterų, GD grupėje - 3 (9,09 %) moterims, kontrolinėje – 11 (2,14 %) moterų (4 pav.).



4 pav. Gliukozurijos dažnumas (%) šlapime nėštumo pradžioje.

Iš skritulinės diagramos matome, kad rizikos ir GD grupių moterų rezultatai panašūs, tačiau, palyginti su kontrolinės grupės nėščiosiomis, šiose grupėse gliukozurija nustatoma 4 kartus dažniau.

Iš skritulinės diagramos (5 pav.) matome, kad 24 – 28 nėštumo savaitę dažniausiai gliukozurija nustatoma GD grupės moterims, rečiau – rizikos grupės moterims, o kontrolinės grupės nėščiosioms - dar rečiau. Palyginę šiuos rezultatus su nėštumo pradžioje gautais, matome, kad 24 – 28 nėštumo savaitę gliukozurija padažnėja visose trijose tirtose grupėse.

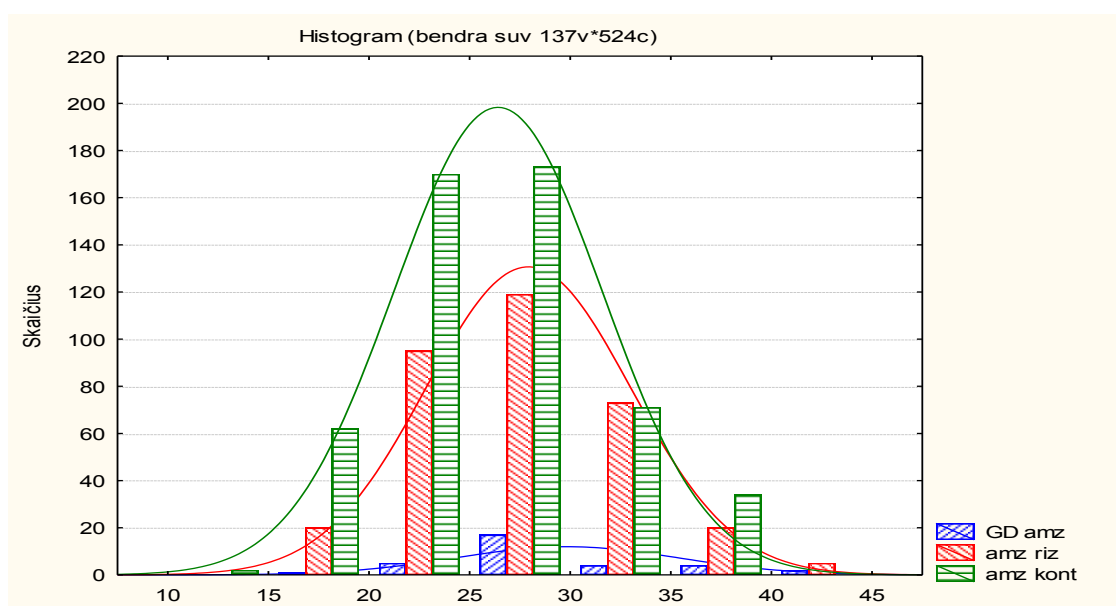


5 pav. Gliukozės nustatymas šlapime 24-28 nėštumo savaitę.

Iš paveikslo matome, kad 24 – 28 nėštumo savaitę gliukozurija padažnėja visose trijose grupėse: rizikos grupėje padažnėjo apie 2 kartus, GD grupėje – 3 kartus, o kontrolinėje – net 4 kartus.

### 3. 4. 2. Moters amžius

Vienas iš GD rizikos veiksnių yra ir moters amžius. Didėjant amžiui mažėja gliukozės toleravimas. Kaip matome 6 paveiksle, rizikos grupėje buvo 36 (10,84 %), GD grupėje buvo – 7 (21,21 %), o kontrolinėje grupėje - 47 (9,17 %) moterys virš 35 metų amžiaus.



6 pav. Moterų metų pasiskirstymas amžiaus grupėse.

Gauti rezultatai rodo, kad beveik dvigubai daugiau vyresnio amžiaus (virš 35 metų) moterų yra GD grupėje, palyginti su kitomis tirtomis moterimis. Tarp rizikos ir kontrolinės grupių didelių skirtumų nėra.

8 lentelė. Moterų amžius.

Rizikos grupė	GD grupė	Kontrolinė grupė
27,82 ± 5,06	29,72 ± 5,50	26,32 ± 5,15

8 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad GD grupės moterys yra statistiškai reikšmingai vyresnės ( $p < 0,01$ ) palyginti su rizikos grupės nėščiosiomis. Palyginus rizikos grupę su kontroline grupe ir GD grupe su kontroline grupe - nereikšmingas rezultatas.

### 3. 4. 3. Kūno masės indeksas ir antsvoris

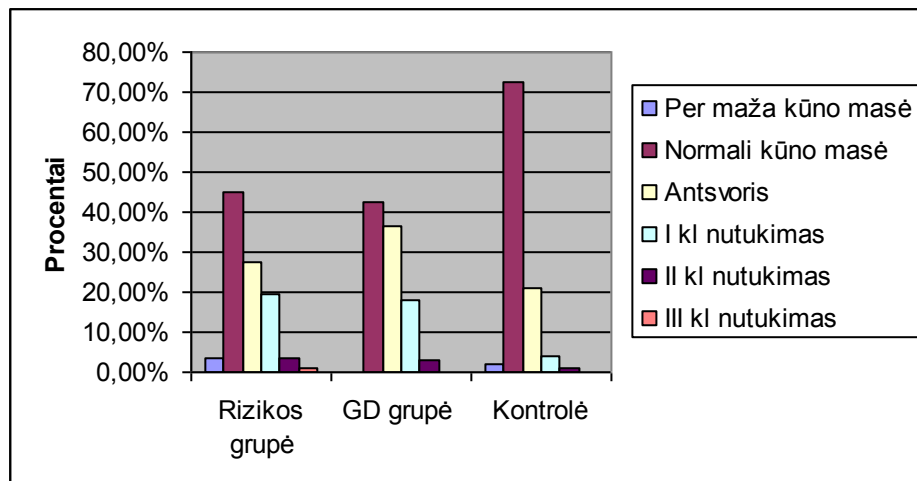
Tai dar vienas GD rizikos faktorius. Jis konstatuojamas atsižvelgiant į kūno masės indeksą prieš nėštumą. Apskaičiuojamas pagal formulę:  $KMI = \text{svoris (kg)} / \text{ūgis}^2 (\text{m}^2)$ . Rezultatai vertinami taip:

- Iki 18,5 kg / m<sup>2</sup> – per maža kūno masė;
- 18,5 – 24,9 kg / m<sup>2</sup> – normali kūno masė;
- 25,0 – 29,9 kg / m<sup>2</sup> – antsvoris;
- 30,0 – 34,9 kg / m<sup>2</sup> – I klasės nutukimas;
- 35,0 – 39,9 kg / m<sup>2</sup> – II klasės nutukimas;
- > 40,0 kg / m<sup>2</sup> III klasės nutukimas.

9 lentelė. Moterų skaičius KMI iki nėštumo tiriamųjų grupėse.

KMI kg / m <sup>2</sup>	Rizikos grupė	GD grupė	Kontrolinė grupė
Iki 18,5	12	-	10
18,5 – 24,9	149	14	370
25,0 – 29,9	91	12	108
30,0 – 34,9	65	6	20
35,0 – 39,9	11	1	4
>40,0	4	-	-

Padidintą KMI rizikos grupėje turėjo 171 (51,50 %) moterų. Iš jų 27,40 % turėjo antsvorį, 19,57 % moterų – nustatytas I klasės nutukimas, 3,31 % – II klasės nutukimas, ir net 1,09 % moterų turėjo III klasės nutukimą (7 pav.). Palyginę visų tirtų moterų grupių KMI mes nustatėme, kad GD grupėje su viršsvoriu buvo 19 (57,57 %) moterų. Iš jų 36,36 % turėjo antsvorį, 18,18 % – I klasės nutukimą ir 3,03 % priklausė II klasės nutukimui. Kontrolinėje grupėje viršsvorį turėjo 132 (25,78 %), iš jų – antsvorį 21,09 %, I klasės nutukimą – 3,90 %, II klasės – 0,78 %.



7 pav. Moterų iki nėštumo pasiskirstymas pagal KMI.

Iš paveikslu matome, kad daugiausia moterų padidintą KMI turėjo GD ir rizikos grupėse.

10 lentelė. Moterų KMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) iki nėštumo.

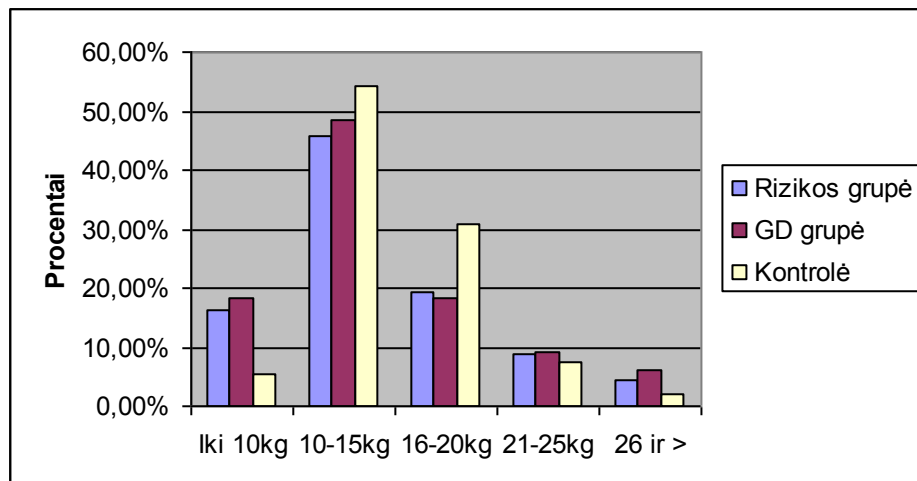
Rizikos grupė ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	GD grupė ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	Kontrolinė grupė ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
$25,99 \pm 5,16$	$26,07 \pm 4,56$	$23,25 \pm 3,38$

Iš 10 lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad rizikos ir GD grupėse KMI buvo reikšmingai didesnis palyginti su kontroline grupe ( $p < 0,001$ ).

#### 3. 4. 4. Pritaugtas svoris per nėštumą

Nėščiosios svoris I trimestre nekinta; II trimestre – pradeda didėti, apie 250g per savaitę; III trimestre – apie 500g per savaitę. Vaisius gimdoje auga dėl ląstelių hiperplazijos, didėja jų skaičius I trimestre; mažėjančios hiperplazijos ir ryškėjančios hipertrofijos II trimestre; hipertrofijos, kuomet auga ir didėja pačios ląstelės III trimestre. Šiame trimestre daugiausia auga vaisiaus svoris. Nėščiosios priaugį sudaro: vaisius - 3500g, gimda – 1000g, gemaliniai vandenys – 1000g, placenta – 650g, krūtys – 500g, padidėjęs kraujo kiekis 1250g, audinių skystis – 3000g. Vidutiniškai nėštumo metu moteris priauga apie 13kg, tačiau individualios ribos yra 11 – 15kg. Daugiausia svorio nėštumo laikotarpiu priauga lieknos, mažiau – pilnos. Jei būna nukrypimai nuo normaliai priaugto svorio, didėja rizika susirgti GD.

Normaliai per nėštumą moteris priauga iki 15kg. Tarp rizikos grupės moterų priaugusių daugiau negu 15kg buvo 138 (37,80 %), tarp sergančių GD 11 (33,33 %), kontrolinėje grupėje 207 (40,42 %).



8 pav. Moterų pasiskirstymas pagal priaugtą svorį (kg) per nėštumą.

Iš 8 paveikslą matyti, kad tarp tiriamų grupių 16 – 20kg priaugo daugiausiai kontrolinės grupės moterų. Gal tai lėmė pasyvus gyvenimo būdas? Tačiau virš 21kg daugiau priaugo moterys, esančios rizikos grupėje ir ypač moterys su GD. Tiriamųjų grupių moterų priaugtas svoris (kg) pateikiamas 11 lentelėje.

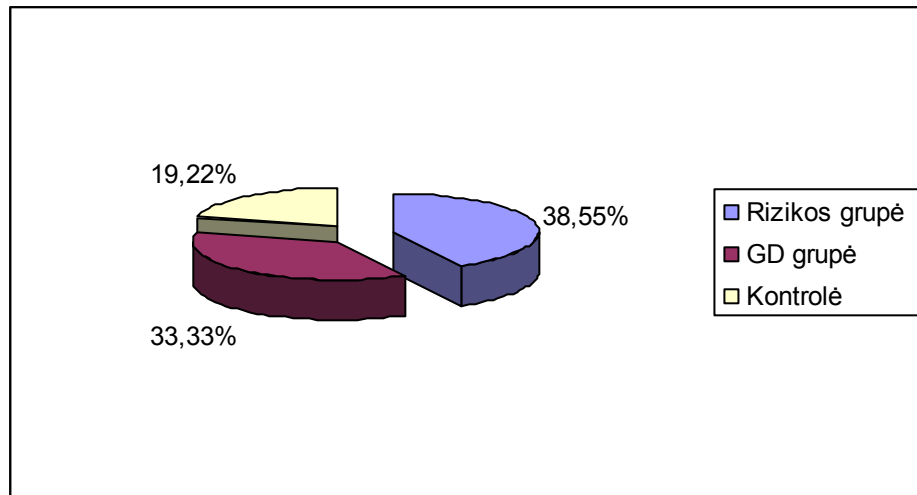
11 lentelė. Moterų priaugtas svoris (kg) per visą nėštumą.

	Tiriamųjų skaičius	Vidurkis (kg)	Minimumas (kg)	Maksimumas (kg)	Standartinis nuokrypis
Rizikos grupė	332	14,59	2	36	5,54
GD grupė	33	14,42	2	36	6,53
Kontrolinė grupė	512	15,18	3	30	4,28

Iš pateiktų duomenų matyti, kad visose tiriamose grupėse moterų priaugtas svoris per nėštumą buvo panašus. Nors kontrolinės grupės moterys priaugo šiek tiek daugiau svorio nėštumo metu statistiškai reikšmingo padidėjimo nenustatėme.

### 3. 4. 5. CD giminių tarpe

GD rizika yra toms moterims, kurių pirmos ir antros eilės giminaičiai, serga CD. Iš tirtų 332 moterų rizikos grupėje, giminių tarpe CD serga 128 (38,55 %), tarp 33 GD grupės moterų – 11 (33,33 %) serga giminaičių. Kontrolinėje 512 moterų grupėje sergančių CD giminių turėjo 102 (19,92 %) moterys (9 pav.).



9 pav. CD pasiskirstymas tarp giminaičių.

Iš paveikslo skritulinės diagramos matyti, kad rizikos ir GD grupių moterys turėjo daugiau giminių, kuriems diagnozuotas CD palyginti su kontroline grupės moterimis.

### 3. 4. 6. Vaisiaus vandenys

Vaisiaus vandenų kiekis susijęs su nėštumo laikotarpiu. Šis kiekis kinta netolygiai. Nėštumo pradžioje, apie 10-tą nėštumo savaitę būna apie 30ml, 13 – 14-tą savaitę – apie 100ml; 18-tą savaitę – jau 400ml ir t.t. Didžiausias jo kiekis būna 37 – 38 nėštumo savaitę (1000 – 1500ml). Vėliau sumažėja iki 800 – 1000ml. Vaisiaus vandenys labai svarbūs vaisiaus saugumui – jie apsaugo jį nuo traumų. Vaisiaus vandenys – tai filtruota motinos kraujo plazma. Sudaro: 98 % vandens, 1 % neorganinių ir 1 % organinių medžiagų (riebalai, fermentai, hormonai, pigmentai), nusilupusio gemalo ar vaisiaus ląstelės. Vandenų apykaitoje dalyvauja vaisiaus inkstai, kvėpavimo takai, virškinimo sistema, oda, gemalo dangalai. Atlikus ultragarso tyrimą nustatomas jų kiekis. Aparato davikliu ieškoma didžiausios ir mažiausios vandens „kišenės“ ir išvedamas vaisiaus vandenų indeksas. Norma 8 – 20. Įtarus vandens patologiją gydytojas privalo moterį siusti į Perinatologijos centrą tyrimams. Dažniausios polihidramniono priežastys:

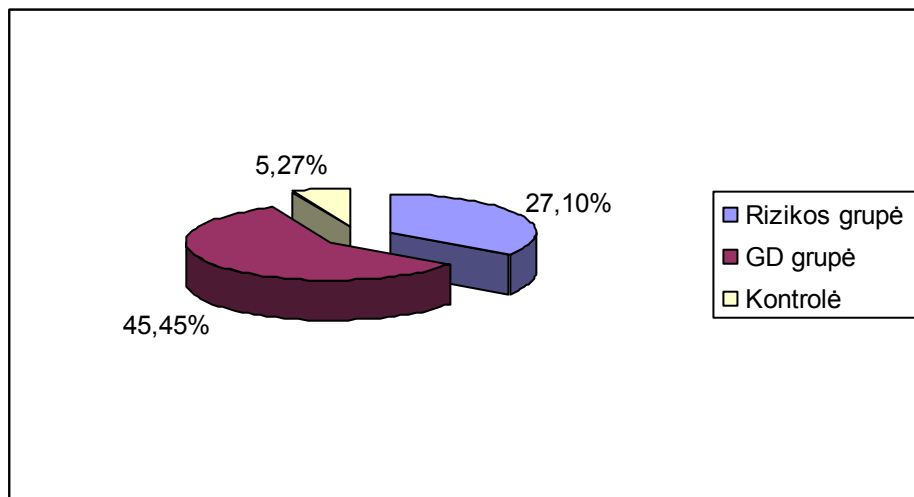
1. Nėščia moteris gali turėti kokį uždegimą (tai parodo kraujo, šlapimo tyrimai);
2. Problemos su gliukozės tolerancija;
3. Vandens pūslės sienelės ląstelių veiklos sutrikimas;
4. Dėl neaiškių priežasčių.

Kai kuriais atvejais vandenų susikaupia daugiau nei 1500ml, o kartais gali siekti net 5000ml.

Polihidramnionas buvo nustatytas rizikos grupėje 90 (27,10 %) moterų, o GD grupėje – 15 (45,45 %) moterų. Sumažintas vaisiaus vandenų kiekis nustatytas tik 0,3 % rizikos grupės



nėščiųjų ir 3,03 % GD grupės moterų. Kontrolinėje grupėje nustatyta gerokai rečiau tiek padidintas vaisiaus vandenų kiekis (5,27 % moterų), tiek sumažintas (0,97 % moterų).

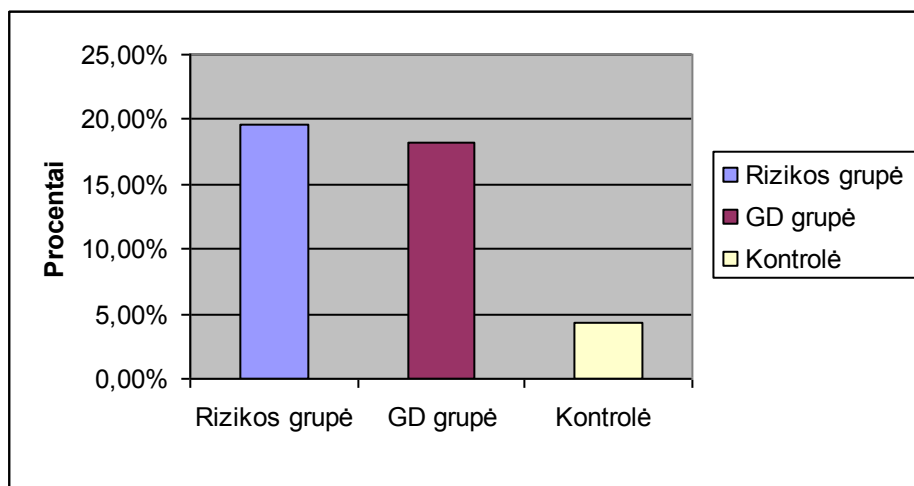


10 pav. Moterų pasiskirstymas (%) pagal padidintą vaisiaus vandenų kiekį.

Iš 10 paveikslo skritulinės diagramos matyti, kad dažniausia polihidramnionas nustatytas nėščiosioms su GD. Rizikos grupėje nustatytas jis buvo rečiau, o kontrolinės grupės nėščiosioms moterims gerokai rečiau. Panašius duomenis gavome palyginę visų tirtų grupių moterų sumažintą vaisiaus kiekį.

### 3. 4. 7. Stambūs naujagimiai gimę anksčiau

Makrosomija - tai gimęs naujagimis per didelio svorio, virš 4000g. Tai dažniausia moterų su GD naujagimio patologija. Rizikos grupėje 65 (19,57 %) moterys anksčiau buvo pasigimdžiusios stambius naujagimius, GD grupėje - 6 (18,18 %), kontrolinėje - 22 (4,29 %).



11 pav. Anksčiau gimusių naujagimių su makrosomija pasiskirstymas (%).

Iš 11 paveikslo diagramos matyti, kad beveik 5 kartus dažniau anksčiau buvo pagimdžiusios stambius naujagimius rizikos grupės ir 4 kartus GD grupės moterys, palyginti su kontrolinės grupės nėščiosiomis.

### 3. 5. Naujagimių komplikacijos

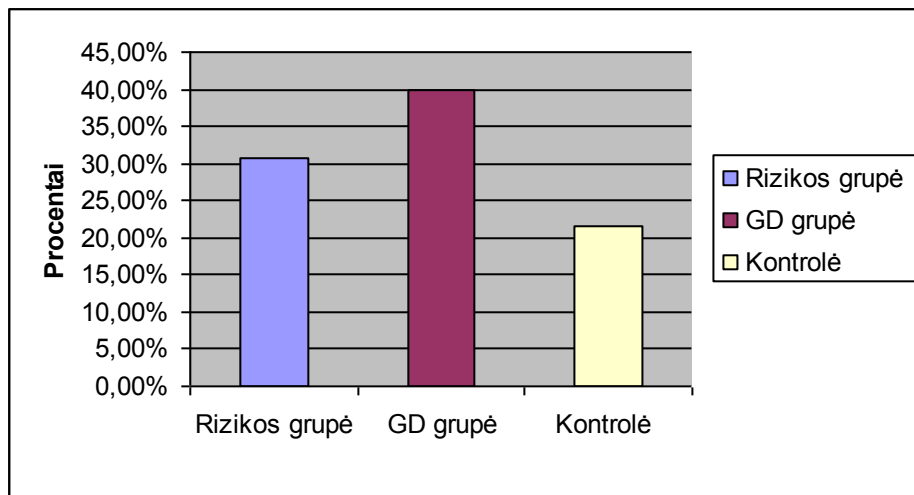
12 lentelė. Bendra naujagimių charakteristika.

	GD rizikos grupės naujagimiai (n = 323)	GD grupės naujagimiai (n = 26)	Kontrolinės grupės naujagimiai (n = 506)
Vidutinis svoris	3736,87 ± 582,44	3816,92 ± 486,92	3660,21 ± 478,51
Makrosomija	109 (29,86 %)	10 (40 %)	109 (21,54%)
Hipoksija	81 (23,27 %)	5 (19,23 %)	58 (11,46 %)
Apgar po 1 min	8,58 ± 0,64	8,58 ± 0,64	8,26 ± 0,81
Apgar po 5 min	9,28 ± 0,68	9,19 ± 0,69	8,95 ± 0,80
Gimimo laikas	39,49 ± 1,03	39,27 ± 0,92	39,05 ± 1,56
Hipoglikemija	3,03 ± 0,84	2,90 ± 0,81	2,90 ± 0,66

Palyginus visas tris grupes matome, kad naujagimiai gimė stambesni toms moterims, kurios buvo GD rizikos grupėje ir kurioms buvo diagnozuotas GD. Tačiau statistškai reikšmingų skirtumų nenustatėme. Jų naujagimiams net 40 %, buvo nustatyta makrosomija. Lyginant su D. Baliutavičienės [4] duomenimis tirti naujagimiai gimė mažesnio svorio, rečiau buvo nustatyta makrosomija. Gal tai lėmė pragyvenimo lygis prieš 10 metų, kad naujagimiai gimdavo mažesnio svorio?

#### 3. 5. 1. Dabar gimę stambūs naujagimiai

2006 – 2008 m rizikos grupėje gimė 323 naujagimiai. Virš 4000g gimė 99 (30,65 %). GD grupėje gimė 26 naujagimiai, iš jų makrosomija turėjo 10 (40 %). Kontrolinėje grupėje gimė 506 naujagimiai iš jų 109 (21,54 %) didelio svorio.



12 pav. 2006 – 2008 m gimusių naujagimių su makrosomija pasiskirstymas (%).

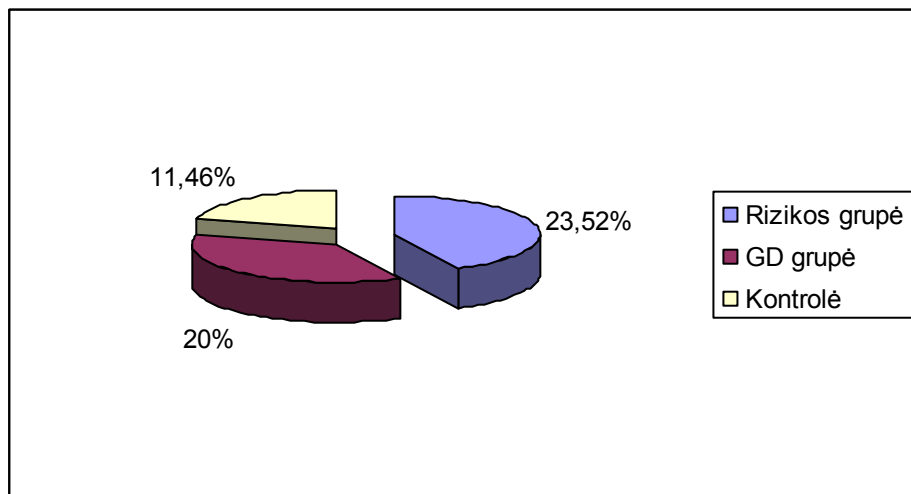
12 paveiksle matyti, kad 2006 – 2008m gimė daugiau naujagimių, kuriems nustatyta makrosomija visoms tirtoms nėščioms moterims, palyginti su ankstesniais gimdymais (11 pav.). Nerimą kelia, kad 5 kartus daugiau gimė stambesnių naujagimių kontrolinėje grupėje, palyginus su anksčiau gimusiais naujagimiais (11 ir 12 pav.). Gal dėlto, kad daugiau moterys priaugo svorio nėštumo metu? Ateityje jos visos pateks į rizikos grupę dėl GD. GD grupėje 2 kartus dažniau, o rizikos grupėje 1,5 karto dažniau gimė stambūs naujagimiai, palyginti su kontrolinės grupės nėščiosiomis.

### 3. 5. 2. Naujagimių hipoksija

Hipoksija - tai tokia būklė, kai pokyčius vaisiaus ar naujagimio organizme sukelia deguonies stoka. Remiantis naujagimio vertinimu pagal V. Apgar skalę praėjus 1 ir 5 minutėms po gimimo, skiriama lengva (7 balai), vidutinė (4 – 6 balai) ir sunki hipoksija (0 – 3 balai). Deguonies stoka iki gimimo, gimstant ir po gimimo sutrikdo visų organizmo sistemų funkcijas, o ypač – centrinės nervų sistemos. Vaisiaus ir naujagimio hipoksiją lemia:

- Motinos būklė (sunki lėtinė plaučių, širdies ir kraujagyslių ligos, diabetas, eklampsija, narkomanija);
- Vaisiaus būklė (neišnešiotumas, pernešiojimas, hipotrofija, Rh faktoriaus konfliktas, infekcija, įgimtos širdies ydos, kiti apsigimimai);
- Gimdymo patologija (užsitęsęs gimdymas, cezario pjūvis, ne taisyklinga vaisiaus pirmėiga, virkštelės patologija, placentos priešlaikinis atsidalijimas).

Rizikos grupėje naujagimio hipoksija nustatyta 76 (23,52 %), ir 5 (20 %) naujagimiams, kurių mamos buvo GD grupėje. Kontrolinėje grupėje – nustatyta 58 (11,46 %) naujagimiams hipoksija.



13 pav. Naujagimių hipoksija.

Galima teigti, kad beveik 2 kartus dažniau išrinka naujagimius hipoksija moterims, kurios yra rizikos grupėje ir su GD.

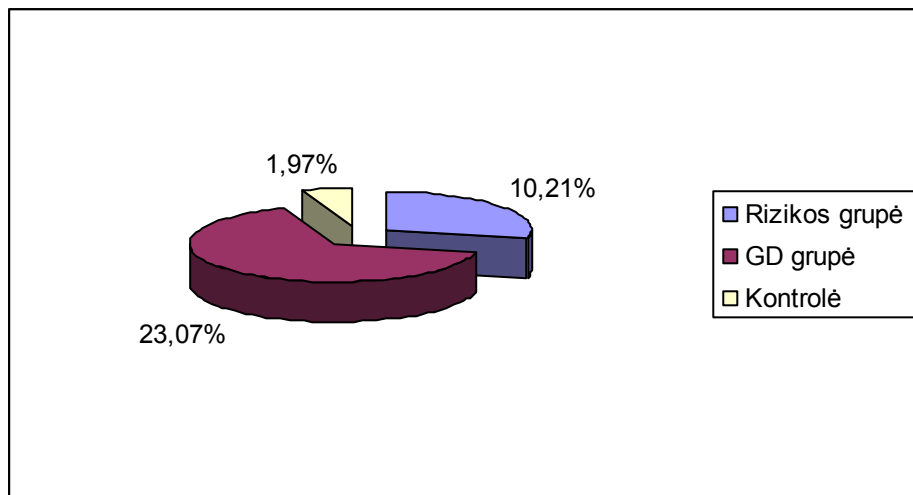
### 3. 5. 3. Naujagimių hipoglikemija

Palyginome visų trijų tiriamųjų grupių (rizikos, GD ir kontrolinės) naujagimių gliukozės koncentracija (mmol/l) kapiliariniame kraujyje pirmąją parą po gimimo (15 lent.). Rizikos grupės naujagimių vidutinė gliukozės koncentracija buvo  $3,04 \pm 0,84$  mmol/l, GD grupėje –  $2,89 \pm 0,81$  mmol/l, kontrolinėje –  $2,89 \pm 0,66$  mmol/l.

13 lentelė. Naujagimių gliukozės koncentracijos kapiliariniame kraujyje tiriamųjų grupėse.

	Tiriamųjų skaičius	Vidurkis mmol/l	Minimumas mmol/l	Maksimumas mmol/l	Standartinis nuokrypis
Rizikos grupė	107	3,04	1,16	5,35	0,84
GD grupė	19	2,89	1,60	4,97	0,81
Kontrolinė grupė	61	2,89	1,04	4,85	0,66

Palyginus gautus rezultatus, tarp visų trijų tiriamųjų grupių statistiškai nereikšmintų naujagimių gliukozės koncentracijų skirtumų nenustatėme.



14 pav. Naujagimių hipoglikemijos pasiskirstymas (%).

Iš 14 paveikslo skritulinės diagramos matyti, kad moterims, kurioms diagnozuotas GD, naujagimiams du kartus dažniau nustatoma hipoglikemija, negu esančioms rizikos grupėje. Ir dvidešimt kartų dažniau negu kontrolinėje grupėje, atsitiktinai tirtų naujagimių.

#### 4. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Surinkus ir išanalizavus duomenis apie nėščias moteris galima teigti, kad rizika dėl GD VŠĮ Šiaulių apskrities ligoninės Akušerijos – Ginekologijos klinikoje yra panaši, kaip ir Europoje, Lietuvoje. Europoje GD nustatomas 0,15 – 4 %, KMUK gimdžiusioms moterims nustatyta 1,5 % visų nėščiųjų [3, 4, 19]. Mūsų surinktais duomenimis GD buvo diagnozuotas 0,97 % moterų, kurios kreipėsi į VŠĮ Šiaulių apskrities ligoninės Akušerijos – Ginekologijos kliniką.

Darbe daugiausia dėmesio skirta GD diagnostiniams rodikliams – gliukozės koncentracijai (mmol/l) kraujo serume, GTM. Tai pagrindiniai tyrimai, kuriais remiantis nustatomas GD. Mūsų tyrimų rezultatai parodė, kad rizikos ir GD grupėse gliukozės koncentracija kraujo serume nėštumo pradžioje buvo panaši ir statistiškai reikšmingai didesnė, palyginti su kontroline grupe ( $4,96 \pm 0,76$  mmol/l,  $p = 0,003$ ;  $4,98 \pm 0,78$  mmol/l,  $p = 0,03$  ir  $4,75 \pm 0,73$  mmol/l atitinkamai). Nėštumo pradžioje padidinta gliukozės koncentracija kraujo serume beveik 3 kartus dažniau nustatyta rizikos grupėje ir 2 kartus – GD grupėje, palyginti su kontroline grupe.

PSO patvirtintais duomenimis diabetas diagnozuojamas atlikus GTM. Mes nustatėme padidintą GTM 33 (9,04 %) rizikos grupės moterims, kurių gliukozės koncentracija kapiliariniame kraujyje po 2 val. gliukozės krūvio buvo statistiškai reikšmingas padidėjusi ( $8,45 \pm 0,79$  mmol/l,  $p = 0,01$ ), palyginti su kitomis tirtomis moterimis ( $5,35 \pm 0,82$  mmol/l). Diagnozei patvirtinti nėščiosios siunčiamos į KMUK Endokrinologijos centrą. Joms

diagnozuotas GD. Palyginus su kitų autorių duomenimis rezultatai yra panašūs: GD grupėje gliukozės koncentracija kapiliariniame kraujyje buvo nevalgius  $4,89 \pm 1,47$  mmol/l, o po krūvio –  $8,96 \pm 1,77$  mmol/l [4].

Darbe taip pat analizuojami rizikos veiksniai – nėščiųjų gliukozurija, KMI, priaugtas svoris per nėštumą, naujagimių polihidramnionas ir kt. Norėdami įvertinti pagrindinių rizikos veiksnių reikšmę GD diagnozei, mes juos palyginome su rizikos ir kontrolinės grupių nėščiųjų rizikos veiksniais. Iš rizikos veiksnių didžiausią dėmesį skyrėme gliukozurijos tyrimui. Nėštumo pradžioje rizikos grupėje nustatyta 9,04 % moterų, GD grupėje – 9,09 % moterų, kontrolinėje – 2,14 % moterų. Rizikos grupės moterų ir GD grupės moterų rezultatai panašūs, tačiau, palyginti su kontrolinės grupės nėščiosiomis, šiose grupėse gliukozurija nustatoma 4 kartus dažniau. 24 – 28 nėštumo savaitę dažniausiai gliukozurija nustatoma GD grupės moterims (27,27 %), rečiau – rizikos grupės moterų (15,36 %) ir kontrolinės grupės nėščiųjų – dar rečiau (8,2 %). Palyginę šiuos rezultatus su nėštumo pradžioje gautais, matome, kad 24 – 28 nėštumo savaitę gliukozurija padažnėja visose tirtose nėščiųjų grupėse.

Kitas labai svarbus rizikos veiksnys yra moters amžius. Didėjant amžiui mažėja gliukozės toleravimas. Darbe nustatėme teigiamą koreliaciją tarp GTM gliukozės koncentracijos kraujyje po gliukozės krūvio ir amžiaus moterų su GD ( $r = 0,9972$ ,  $p = 0,048$ ). Rizikos grupėje ( $n = 332$ ) buvo 36 (10,84 %) moterų virš 35 metų, GD ( $n = 33$ ) grupėje buvo – 7 (21,21 %) moterys, kontrolinėje grupėje ( $n = 512$ ) – 47 (9,17 %). Mūsų duomenys rodo, kad GD grupės moterys yra statistiškai reikšmingai vyresnės ( $p < 0,01$ ) palyginti su rizikos grupės nėščiosiomis. Panašius duomenis gavo ir D. Baliutavičienė ištyrus KMUK gimdžiusias moteris [4].

Kelia didžiulį nerimą moterų viršsvoris iki nėštumo. Rizikos grupėje tokių buvo 51,50 %, GD grupėje – 57,57 %, kontrolinėje grupėje – 25,78 %. Esant nutukimui didėja tikimybė diagnozuoti GD, o vėliau ir CD. Lyginant rizikos grupę su GD grupe standartinis nuokrypis  $p = 0,13$  ir  $p = 0,01$ . Rizikos ( $25,99 \pm 5,16$  kg/m<sup>2</sup>) ir GD ( $26,07 \pm 4,56$  kg/m<sup>2</sup>) grupėse KMI buvo reikšmingai didesnis palyginti su kontroline grupe ( $23,25 \pm 3,38$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ). KMUK gimdžiusių moterų iki nėštumo KMI buvo mažesni (GD grupėje  $24,82 \pm 5,83$  kg/m<sup>2</sup>, kontrolinėje grupėje  $22,61 \pm 4,12$  kg/m<sup>2</sup>), priaugtas svoris taip pat buvo mažesnis [4].

Labai svarbu per nėštumą racionaliai maitintis, o nesant akušerinei patologijai būtinas ir fizinis aktyvumas. Normaliai per nėštumą moteris priauga iki 15 kg. Tarp rizikos grupės moterų priaugusių daugiau negu 15 kg buvo 37,80 %, tarp GD grupės – 33,33 %, kontrolinėje grupėje – 40,42 % moterų. Visose tiriamose grupėse moterų priaugtas svoris per nėštumą buvo panašus. Nors kontrolinės grupės moterys priaugo šiek tiek daugiau svorio nėštumo metu statistiškai

reikšmingo padidėjimo nenustatėme. Tai galima paaiškinti neracionalia nėščiujų mityba ir mažu fiziniu aktyvumu.

Atlikti tyrimai parodė, kad 2006 – 2008m gimė daugiau naujagimių, kuriems nustatyta makrosomija visoms tirtoms nėščioms moterims, palyginti su ankstesniais gimdymais. Nustatėme teigiamą koreliaciją tarp priaugto svorio nėštumo laikotarpiu ir naujagimio svorio rizikos grupei priklausančioms nėščiosioms ( $r = 0,3371$ ,  $p = 0,001$ ). Nagrinėjamu laikotarpiu GD grupėje 2 kartus dažniau, o rizikos grupėje 1,5 karto dažniau gimė stambūs naujagimiai, palyginti su kontrolinės grupės nėščiosiomis. Nerimą kelia, kad kontrolinės grupės moterims gimė 5 karus daugiau stambesnių naujagimių, palyginus su anksčiau gimusiais naujagimiais. Tai galima paaiškinti tuo, kad šios moterys priaugo daugiau svorio nėštumo laikotarpi. Ateityje jos visos pateks į rizikos grupę dėl GD. Nustatyta, kad rizikos grupės ir GD grupės moterys turėjo daugiau giminių, kuriems diagnozuotas CD palyginti su kontrolinės grupės moterimis. Be to, šių grupių moterų naujagimius 2 karus dažniau ištinka hipoksija nei kontrolinės grupės.

Įvertinus tirtų moterų GD diagnostinius rodiklius ir rizikos veiksnius, nustatėme, kad nėščiosios, kurioms buvo diagnozuotas GD buvo vyresnės, jų KMI buvo didesnis, tarp jų giminių sergančių CD buvo 2 kartus daugiau, anksčiau jos 4 kartus daugiau gimė naujagimių virš 4000g masės, palyginti su kontrolinės grupės nėščiosiomis.

## 5. REKOMENDACIJOS

Gydytojui akušeriui ginekologui:

- Surinkti tikslią anamnezę pirmojo apsilankymo metu, esant nors vienam rizikos veiksniai dėl GD, būtinai paskirti GTM;
- Esant padidintam gliukozės kiekiui kraujyje nėštumo pradžioje būtina gydytojų – genetiko, endokrinologo konsultacija, nes yra padidėjusi apsigimimo rizika;
- Įtarus GD būtina gydytojo – endokrinologo konsultacija;
- Vidutinės rizikos grupės moterims būtų tikslinga atlikti atrankinį GTM 1val. su 50g gliukoze;
- Didelės rizikos grupės moterims rekomenduojama atlikti GTM kuo anksčiau; ir kartoti 24 -28 nėštumo savaitę;
- GTM atlikti 24 – 28 nėštumo savaitę, bet ne vėliau, kad būtų galima laiku koreguoti gliukozę kraujyje;
- Kaip galima suprantamiau išaiškinti moteriai GD rizika ir pasekmes;

- Prieš išvykstant į namus po gimdymo, būtų tikslinga atlikti gliukozės kiekį kraujyje GD moterims, kad įsitikintumėme, kad gliukozė grįžo į normos ribas;
- Po gimdymo 6 - 12 savaitę rekomenduoti moteriai atlikti GTM.

Gydytojui neontologui:

- Griežtai laikytis nurodytų rekomendacijų skiriant naujagimiui gliukozės kiekį kraujyje;
- Prieš skiriant tyrimą labai svarbu pamaitinti naujagimį;
- Būtina tiksliai nustatyti gestacinį naujagimio laiką, esant nuokrypiui nuo normos – skirti tyrimą - gliukozės koncentracijos kiekį kraujyje;
- Būtina bendradarbiauti su gydytojais – akušeriais - ginekologais.

Moteriai:

- Kiekviena moteris turėtų rūpintis savo sveikata, savo svoriu, būti sąmoningai;
- Jei anksčiau buvo nustatytas GD, moteris prieš pastojant turėtų išsitiirti gliukozės kiekį kraujyje;
- Moterims, kurioms per ankstesnį nėštumą jau buvo nustatytas GD, būtina kartą metuose atlikti GTM;
- Diagnozavus GD griežtai privalo laikytis gydytojų nurodymų, rekomendacijų;
- Po gimdymo 6 -12 savaitę būtinai atlikti GTM, galima kreiptis ir į savo šeimos gydytoją.



## IŠVADOS

1. Rizikos ir GD nėščiųjų grupėse gliukozės koncentracija kraujo serume nėštumo pradžioje buvo panaši ir statistiškai reikšmingai didesnė palyginti su kontroline grupe.
2. Ištyrus GTM 33 (9,04 %) rizikos grupės moterims diagnozuotas GD, t. y. 0,97 % visų tirtų nėščiųjų.
3. Įvertinus tirtų moterų rizikos veiksnius galima teigti, kad nėščiosios su GD yra vyresnio amžiaus. Rizikos ir GD grupėse nėščiosios turėjo padidintą KMI, jos turi beveik 2 kartus daugiau giminių, kurie serga CD, dažnesnė nepalanki jų akušerinė anamnezė, apie 4 kartus dažniau buvo susilaukusios stambių naujagimių, ir dabar susilaukia 1,5 – 2,0 kartus daugiau stambių naujagimių palyginus su kontrolinės grupės nėščiosiomis.
4. Kontrolinės grupės moterys priaugo daugiau svorio galbūt dėl to, kad joms nebuvo taikytos dietos, joms būdingas pasyvus gyvenimo būdas. Šios grupės moterys 5 kartus daugiau pagimdė stambius naujagimius, palyginti su ankstesniais gimdymais. Galima teigti, kad ateityje visos jos įeis į rizikos grupę dėl GD.
5. Moterų, kurios priklauso GD grupei, naujagimiams dažniau nustatoma po gimimo hipoglikemija ir išrinka hipoksija, palyginti su kontroline grupe.
6. Džiugu, kad nei vienas naujagimis iš tirtų, nemirė.

## SUMMARY

The aim of this work was to investigate pregnant women's gestational diabetes mellitus (GDM) diagnostic indicators in Siauliai county hospital Obstetrics - Gynecology clinic; to collect the data about their risk factors and do the analysis. The tasks: 1) to investigate the concentration of glucose in blood serum in the beginning of pregnancy, to do oral glucose tolerance test (OGTT) the 24th - 28th week of pregnancy; 2) to repeat OGTT after childbirth to confirm the final diagnosis; 3) to collect the data about pregnant women's GDM diagnostic indicators and evaluate them; 4) to investigate the concentration of glucose in capillary blood of a newborn; 5) to collect the data about the complications of newborns and evaluate them.

The collected data was grouped into 3 groups: risk, GDM and control. In the work the biggest attention was given to diagnostic indicators and the analysis of risk factors. The concentration of glucose in serum and blood is identified by analyzer *EBIO* compact enzyme way. The concentration of glucose was identified for every woman in the beginning of pregnancy and for women in risk and GDM groups was done OGTT the 24th - 28th week of pregnancy. By a doctor neonatologist's prescription the analysis of the concentration of glucose in capillary blood of a newborn was done. For women, who came to the laboratory after childbirth was repeated OGTT for the final diagnosis.

Glucosuria in urine is identified in an automatic way, according to the principle: sample – tape covered in special reagents – reaction – color change. The principle of device work is reflexive photometric. The analysis of urine for glucosuria is done for every woman several times in the time of pregnancy.

After the review of scientific literature, exploring GDM diagnostic indicators, gathering the data on pregnant women's GDM risk factors and their analysis we could propose that risk for GDM in Siauliai county hospital Obstetrics - Gynecology clinic is the same as in Lithuania and Europe. In Europe GDM is identified 0,15 – 4 % for all pregnant women, in Lithuania – 1,5 % [4]. According to my collected data GDM was diagnosed 0,97 %. Pregnant women, who belong to GDM risk group, are of elder age, that's why the toleration of glucose is often in disorder. In the work we set plus correlation between the concentration of GTM glucose in blood after glucose loading and the age of ill GDM women ( $r = 0,9972$ ,  $p = 0,048$ ). The majority had enlarged body mass index, lots of relatives had diabetes mellitus, ill-affected obstetric anamnesis was more frequent, had larger newborns more often than women at the control. We set plus correlation between put on weight in pregnancy time and the weight of a newborn for pregnant women in risk group ( $r = 0,3371$ ,  $p = 0,001$ ). Women's from risk and GDM groups newborns

more often have hypoxia, more often hypoglycaemia is identified comparing with the control group. The control group was characterized in the feature that women put on weight in pregnancy that's why more larger newborns were born (plus correlation  $r = 0,3371$ ,  $p = 0,001$  is got). We could propose that in the future all these women will enter GDM risk group.

## LITERATŪRA

1. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 26: 1199 – 1205, 2003. Prieiga – 2008.08.09.
2. Ategbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol metab* 91 : 4137 – 4143, 2006.
3. Augustinienė V. Cukrinis diabetas ir mityba. - V. Senoja. - 2006.
4. Baliutavičienė D. Nėštumas ir diabetas. - K. Vitae Litera. - 2001.
5. Bandyopadhyay GK, Yu JG, Ofrecio J, Olefsky JM. Increased p85/55/50 expression and decreased phosphatidylinositol 3-kinase activity in insulin – resistant human skeletal muscle. *Diabetes* 54: 2351 – 2359, 2005.
6. Barbour LA, Shao J, Qiao L, Pulawa LK, Jensen DR, Bartke A, et al. Human placental growth hormone cause severe insulin resistance in transgenic mice. *Am J Obstet Gynecol* 186: 512 – 517, 2002.
7. Barbour LA, Mizanoor Rahman S, Gurevich I, Leitner JW, Fischer SJ, Roper MD, et al. Increased p85 alpha is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess. *J Biol Chem* 280: 37489 – 37494, 2005.
8. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 30: S112 – S119, 2007. Prieiga – 2008.03.18.
9. Biržietis T, Baliutavičienė D, Radišauskienė R. Lipidų apykaitos įtaka vaisiaus raidai esant gestaciniam diabetu. // Lietuvos akušerija ir ginekologija 2004. Nr. 4.
10. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285: E527 – E533, 2003.
11. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care* 30: S105 – S111, 2007.
12. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, Qiao L, Friedman JE. Downregulated IRS – 1 and PPAR gamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol* 282: E522 – E533, 2002.

13. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston – Presley L, Bernard S, Kalhan S, Hauguel – De Mouzon S. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* 49: 1677 – 1685, 2006.
14. Chen Y, Liao WX, Roy AC, Loganath A, Ng SC. Mitochondrial gene mutations in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 48: 29 – 35, 2000.
15. Di Cianni G, Seghieri G, Lencioni C, Cuccuru I, Anichini R, De Bellis A. et al. Normal glucose tolerance ant gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 30(7): 1783-8, 2007. Prieiga – 2008.08.09.
16. Coppack SW. Pro – inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 60: 349 – 356, 2001.
17. Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Kaszas E, Palik E, Winkler G. Plazma adiponectin and pregnancy – induced insulin resistance. *Diabetes Care* 27: 274 – 275, 2004.
18. Cukrinis diabetas. Parengė PL. Drury, W. Gatling. - V. UAB Vaistų žinios, 2006.
19. Cukrinis diabetas. Parengė J. Storpirštienė, D. Petrauskienė. - Vilniaus u-to l-kla. 2008.
20. Ellard S, Beards F, Allen LI, Shepherd M, Ballantyne E, Harvey R, Hattersley AT. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia* 43: 250 – 253, 2000.
21. Farnier C, Krief S, Blache M, Diot – Dupuy F, Mory G, Ferre P, Bazin R. Adipocyte functions are modulated by cell size change: potential involvement of an integrin / ERK signalling pathway. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27: 1178 – 1186, 2003.
22. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin – 6 in 3T3 – L 1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 301: 1045 – 1050, 2003.
23. Feig DS, Zinman B, Xuesong W, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after dzagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* 2008 July 29; 179 (3): 229 – 234.
24. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114: 1752 – 1761, 2004.
25. Green MF, Solomon CG. Gestational diabetes mellitus – time to treat. *The new England Journal of Medicine*. 352: 2544 – 2546, 2005.
26. Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 5: 551 – 559, 2002.
27. Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans. *Curr Diab Rep* 5: 136 – 140, 2005.

28. Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali – Ounis N, Seely EW. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3983 – 3988, 2005.
29. Jarvela IY, Juutinen J, Koskela P, Hartikainen A-L, Kullmala P, Knip M, Tapanainen JS. Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile. *Diabetes Care* 29: 607 – 612, 2006.
30. Kautzky – Willer A, Pacini G, Tura A, Biegelmayer C, Schneider B, Ludvik B, et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 44: 164 – 172, 2001.
31. Kautzky – Willer A, Krssak M, Winzer C, Pacini G, Tura A, Farhan S, et al. Increased intramyocellular lipid concentration identifies impaired glucose metabolism in women with previous gestational diabetes. *Diabetes* 52: 244 – 251, 2003.
32. Kirwan JP, Hauguel – De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston – Presley L, Friedman JE, et al. TNF – alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 51: 2207 – 213, 2002.
33. Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, Presley L, Shao J, Friedman JE, et al. Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4678 – 4684, 2004.
34. Kousta E, Ellard S, Allen LI, Saker PJ, Huxtable SJ, Hattersley AT, et al. Glucokinase mutations in a phenotypically selected multiethnic group of women with a history of gestational diabetes. *Diabet Med* 18: 683 – 684, 2001.
35. Kučinskienė ZA. Klinikinės biochemijos ir laboratorinės diagnostikos pagrindai. – Vilniaus u- to l- kla. 2008.
36. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 144: 2195 – 2200, 2003.
37. Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido – Franco M, et al. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 55: 792 – 797, 2006.
38. Nadišauskienė R. ir kt. Geros akušerinės praktikos gairės. Kaunas. Vitae Litera. 2005.
39. Norkus A. ir kt. Cukrinio diabeto klasifikacija ir diagnostika //Gydymo menas. 2001, Nr. 5-6.
40. Norkus A. ir kt. Cukrinio diabeto ir mitybos principai. Kaunas. Gabėja. 2002.
41. Ouzilleau C, Roy MA, Leblanc L, Carpentier A, Maheux P. An observational study comparing 2-hour 75-g oral glucose tolerance with fasting plasma glucose in pregnant

- women: both poor predictive of birth weight. *CMAJ* 2003, 168(4): 403 – 9. [www.cmaj.ca/cgi/content/full/179/3/229](http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/179/3/229) Prieiga 2009.01.26
42. Praškevičius A, ir kt. Cukrinio diabeto biochemija. Kauno Medicinos u-to l-kla. 2006.
  43. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. C – reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3507 – 3512, 2003.
  44. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 799 – 800, 2004.
  45. Ranheim T, Haugen F, Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Drevon CA. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. *Asta Obstet Gynecol Scand* 83: 341 – 347, 2004.
  46. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 24: 1151 – 1155, 2001. Prieiga 2009.01.26
  47. Sermer M. Does screening for gestational diabetes mellitus make a difference? *Cmaj* 2003, 168(4). [www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/4/429](http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/4/429) Prieiga 2009.01.26
  48. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, Smith S, Youngman J, et al. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plazma cell membrane glycoprotein-1 over expression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes (GDM): evidence for increased serine hreinine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* 49; 603 – 610, 2000.
  49. Shao J, Yamashita H, Qiao L, Draznin B, Friedman JE. Phosphatidylinositol 3-kinase redistribution is associated with skeletal muscle insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 51: 19 – 29, 2002.
  50. Stumvoll M, Van Haefte T, Fritsche A, Gerich J. Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times. *Diabetes care* 24: 796 – 797, 2001.
  51. Tamori Y, Sakaue H, Kasuga M. RBP4, an unexpected adipokine. *Nat Med* 12: 30 – 31, 2006.
  52. Tiikkainen M, Tamminen M, Hakkinen AM, Bergholm R, Halavaara J, Teramo K. Et al. Liver – fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes. *Obes Res* 10: 859 – 867, 2002.

53. Thyfault JP, Hrdberg EM, Anchan RM, Thorne OP, Isler CM, Newton ER, et al. Gestational diabetes associated with depressed adiponectin levels. *J Soc Gynecol Investig* 12: 41 – 45, 2005.
54. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes; close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1930 – 1935, 2001.
55. Weng J, Ekelund M, Lehto M, Li H, Ekberg G, Frid A, et al. Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes – associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 25: 68 – 71, 2002.
56. Williams MA, Qiu C, Mui – Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2306 – 2311, 2004.
57. Winkler G, Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Speer G, Hajos P, et al. Tumor necrosis factor system and insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 56: 93 – 99, 2002.
58. Winzer C, Wagner O, Festa A, Schneider B, Roden M, Bancher – Todesca D, et al. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27: 1721 – 1727, 2004.
59. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky – Willer A, Knofler M, Bancher – Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 191: 2120 – 2124, 2004.
60. Zaleckis G. Pagrindinių laboratorinių tyrimų žinynas. V. UAB Vaistų žinios. 2002.
61. [www.dia.lt/laikrastis/index.html](http://www.dia.lt/laikrastis/index.html)
62. [www.lsic.lt](http://www.lsic.lt)
63. [www.novonordisk.lt](http://www.novonordisk.lt)
64. [www.kmu.lt/AGK/Pacientams/straipsniai1](http://www.kmu.lt/AGK/Pacientams/straipsniai1)



## Padėka

Nuoširdžiai dėkoju diplominio darbo vadovei fiziologijos, biochemijos ir laboratorinės medicinos katedros doc. dr. Jūratei Valiūnienei. Už suteiktas žinias, malonų dalykinį bendravimą, skiriant man daug brangaus laiko, padrašinančius žodžius, moralinį palaikymą.

Dėkoju VŠĮ Šiaulių apskrities ligoninės Akušerijos – Ginekologijos klinikos l.e.p. direktorei gydytojai ginekologei Angelei Jurgaitienei, gydytojoms ginekologėms akušerėms Jurgitai Balčiūnienei ir Romualdai Vaineikienei, gydytojai neontologei Editai Krotkutei, Moterų konsultacinio centro vyr. administratorei Gražinai Savickytei už suteiktą galimybę naudotis klinikos archyvu, patarimus, žinias.

Dėkoju visam klinikinės diagnostikos laboratorijos kolektyvui už paramą, palaikymą ir supratimą.

