

Trung tâm Đại học Y khoa, Utrecht, Hà Lan

Béo phì của mẹ và tác động dài hạn đến sức khỏe của thế hệ sau

Gerard H.A. Visser

Chủ tịch Ủy ban FIGO về Làm mẹ an toàn & Sức khỏe trẻ sơ sinh



FIGO

International Federation of
Gynecology and Obstetrics



HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA LẦN THỨ
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á
THÁI BÌNH DƯƠNG 19



Trung tâm Đại học Y khoa, Utrecht, Hà Lan

Dự hậu xấu: nguyên nhân do béo phì hay đái tháo đường?

Gerard H.A. Visser



FIGO

International Federation of
Gynecology and Obstetrics

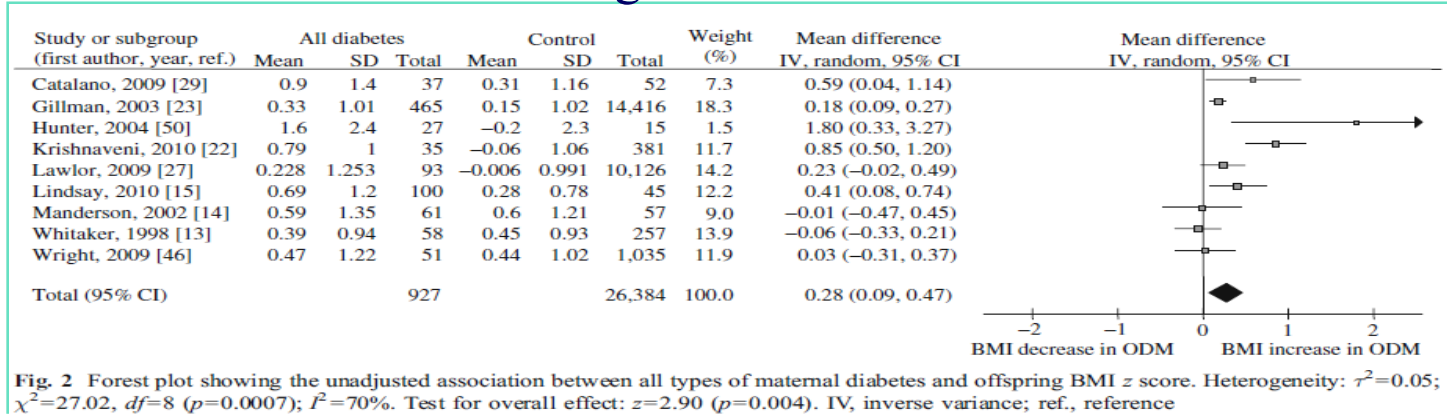
Chủ tịch Ủy ban FIGO về Làm mẹ an toàn & Sức khỏe trẻ sơ sinh

Phân tích gộp về ĐTĐ ở mẹ và béo phì

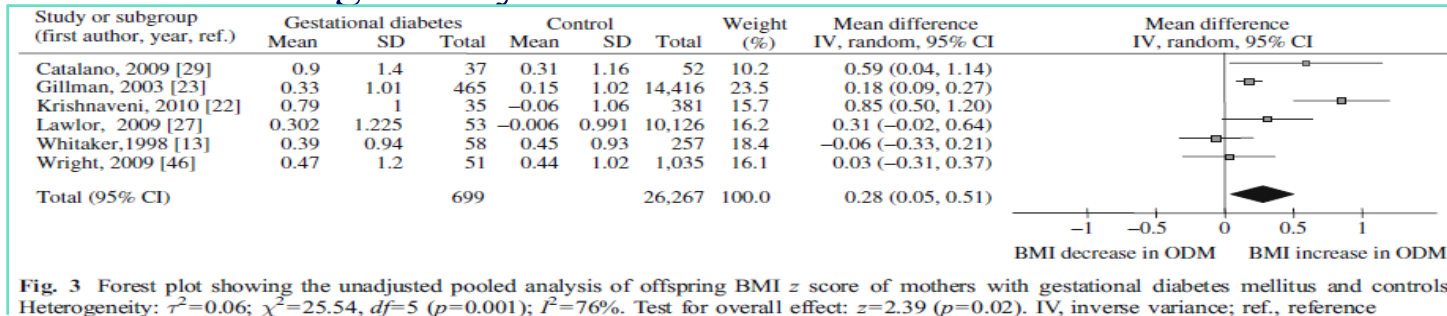


ở trẻ em, Philipps và cộng sự, Diabetologia 2011

Tất cả các thể đái tháo đường:



Đái tháo đường thai kỳ:

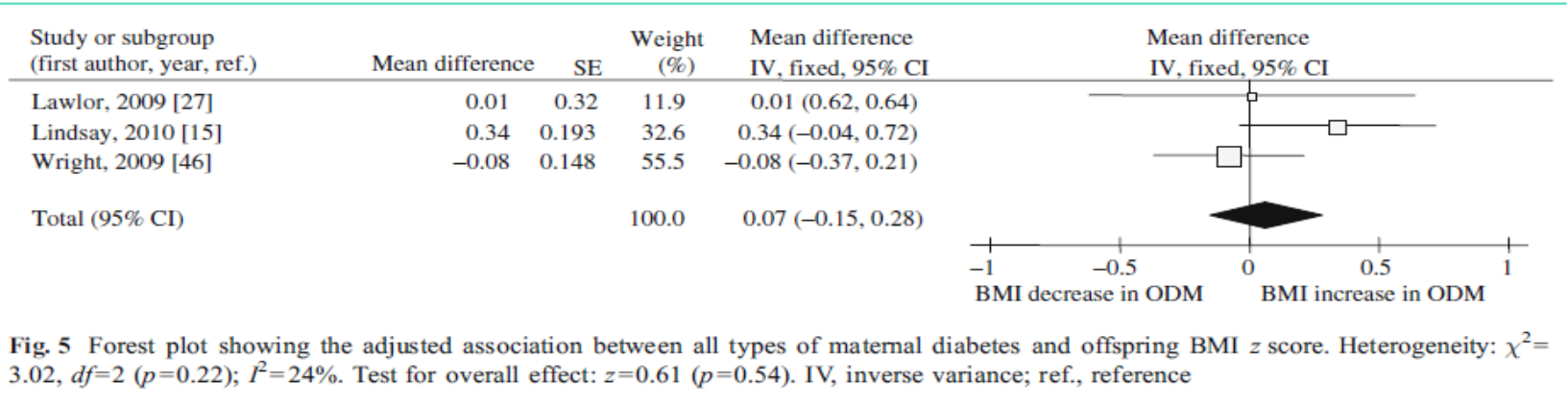


Phân tích gộp về ĐTĐ ở mẹ và béo phì ở trẻ nhỏ, Philipps et al, Diabetologia 2011



Hiệu chỉnh theo BMI của mẹ:

Các thể ĐTĐ:



Tăng cân ở mẹ là vấn đề chủ yếu chứ không phải ĐTĐ thai kỳ

Thừa cân và béo bụng ở trẻ 16 tuổi

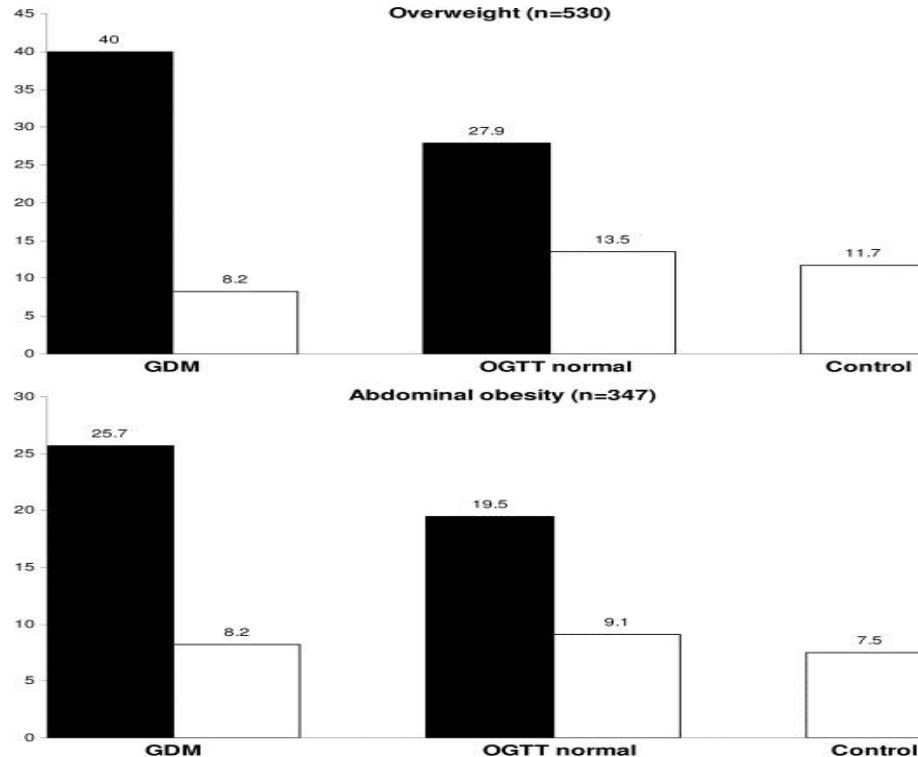
Quần thể có nguy cơ:

-ĐTĐ thai kỳ 84

-Test dung nạp glucose uống bình thường 657

Nhóm chứng 3.427

= BMI mẹ > 25



Hội chứng chuyển hóa ở 175 trẻ từ 7-11 tuổi, theo cân nặng lúc sinh và ĐTĐ thai kỳ



BẢNG 4. Tỷ số rủi ro (HR) của nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa (n = 175)

Biến số	Tỷ số rủi ro	Giá trị p	KTC 95%
Thai to s/v cân nặng thai bình thường	2.19	.006	1.25–3.82
Béo phì mẹ* so với không béo phì	1.81	.039	1.03–3.19
ĐTĐTK s/v nhóm chứng	1.44	.191	0.83–2.50
Nam s/v nữ	1.52	.133	0.88–2.61

* BMI trước mang thai >27.3 kg/m².

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu đầu tiên ở Hongkong



- Độ tuổi 22

	Đường huyết mẹ lúc đói	BMI
• BMI của thể hệ sau	$p=0.23$	$p<0.001$
• Mỡ nội tạng ở thể hệ sau	$p=0.73$	$p<0.001$
• Chu vi vòng hông	$p=0.37$	$p= 0.002$

Tutino et al, poster ADA 2016; R.Ma, DIP Barcelona, March 8, 2017

Nghiên cứu HAPO



- **Tại Belfast**, theo dõi trong 5-7 năm (Thaware et al, Diab Care, 2015)
- Mọi liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đường huyết lúc đói và mức độ béo phì ở thể hệ sau được giải thích bởi BMI mẹ tại thời điểm làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (OGTT).
- **Tại Hong Kong**, theo dõi trong 7 năm (Tam et al, Diab Care, 2017)
- Tăng đường huyết ở mẹ liên quan một cách độc lập với nguy cơ về bất thường dung nạp glucose, béo phì (chỉ ở nữ) và huyết áp của thể hệ sau.

Mối liên quan giữa ĐTĐTK và rối loạn chuyển hóa đường ở mẹ và bé phì trẻ em

JAMA 2018

William L. Lowe Jr, MD; Denise M. Scholtens, PhD; Lynn P. Lowe, PhD; Alan Kuang, MS; Michael Nodzenski, MS; Octavious Talbot, MS; Patrick M. Catalano, MD; Barbara Linder, MD, PhD; Wendy J. Brickman, MD; Peter Clayton, MD; Chaicharn Deerochanawong, MD; Jill Hamilton, MD; Jami L. Josefson, MD, MS; Michele Lashley, MBBS, DM; Jean M. Lawrence, ScD; Yael Lebenthal, MD; Ronald Ma, MB, BChir, FRCP; Michael Maresh, MD, FRCOG; David McCance, MD; Wing Hung Tam, MD; David A. Sacks, MD; Alan R. Dyer, PhD; Boyd E. Metzger, MD; for the HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group

Kết quả Trong nghiên cứu đoàn hệ đa chủng tộc trên 4697 phụ nữ và 4832 trẻ em với thời gian theo dõi trung bình là 11.4 năm, ĐTĐTK được xác định liên quan có ý nghĩa đến sự phát triển các rối loạn chuyển hóa đường ở mẹ (bao gồm ĐTĐ type 2 hoặc tiền đái tháo đường, OR = 3.44).

ĐTĐTK không liên quan có ý nghĩa với tình trạng thừa cân hoặc béo phì ở trẻ em.

- Thừa cân/béo phì
- Béo phì

N = 4.832

Theo dõi 11.2 năm

ĐTĐ thai kỳ

Nhóm chứng

39.5%

28.6%

19.1%

9.9%

- Tỷ suất chênh hiệu chỉnh theo BMI mẹ 1.21 (CI 1.00-1.46)

Bài tổng quan

Phơi nhiễm với nồng độ đường huyết cao trong thai kỳ có làm tăng nguy cơ béo phì và ĐTĐ của thế hệ sau?

Một nhìn nhận mới quan trọng

¹Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism and Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Calgary, Alberta, Canada and

²Department of Medicine, Faculty of Medical & Health Sciences, University of Auckland, New Zealand

Accepted 4 November 2014

Kết quả: Một số nghiên cứu trên động vật ủng hộ mối liên quan giữa sự phơi nhiễm với nồng độ đường huyết cao trong thai kỳ và béo phì, ĐTĐ trong tương lai, nhưng kết quả nghiên cứu còn mâu thuẫn. Đa số các nghiên cứu trên người cho thấy có mối liên quan đã không lưu ý đến các yếu tố gây nhiễu được biết như BMI của bố mẹ. Chứng cứ ủng hộ mối liên quan “liều đáp ứng” giữa phơi nhiễm tăng đường huyết của mẹ và béo phì, ĐTĐ ở trẻ sơ sinh là yếu và không có chứng cứ thuyết phục nào cho thấy điều trị ĐTĐTK làm giảm nguy cơ về béo phì hoặc không dung nạp glucose ở thế hệ sau.

Kết luận: Phơi nhiễm với tình trạng tăng đường huyết trong thai kỳ có ảnh hưởng tối thiểu và trực tiếp đến nguy cơ béo phì và ĐTĐ type 2 sau này. Tăng nguy cơ béo phì ở thế hệ sau của những phụ nữ bị ĐTĐ type 2 hoặc ĐTĐTK có thể được giải thích bằng các yếu tố gây nhiễu, chẳng hạn như tình trạng béo phì của bố mẹ.

Diabet. Med. 32, 293–304 (2015)

Tăng nguy cơ béo phì ở thế hệ sau của những phụ nữ bị ĐTĐ type 2 hoặc ĐTĐTK có thể được giải thích do những yếu tố gây nhiễu, chẳng hạn như tình trạng béo phì của bố mẹ

Vậy, những trẻ nào dễ mắc béo phì/ ĐTĐ?



- Gen di truyền (gen trội)
- BMI mẹ cao
- Tăng cân nhiều trong thai kỳ
- Thai to lúc sanh
- Và.....tăng cân quá mức khi > 2 tuổi

Mẹ bị ĐTĐ



Xu hướng tiến hóa



“Kiểu gen trội”: là nhóm dân số chọn lọc có alleles đề kháng insulin.

Những gen này mang đến lợi thế trong trường hợp dinh dưỡng kém/môi trường tiêu thụ năng lượng cao, bằng cách làm giảm hấp thu glucose và giới hạn sự tăng trưởng của cơ thể.

Trẻ có khả năng mắc béo phì/ĐTĐ và các biện pháp phòng ngừa



- Gen di truyền dự phòng béo phì ở trẻ nhỏ
- BMI mẹ cao giảm cân trước khi mang thai
- Tăng cân nhiều trong thai kỳ ăn kiêng, tập luyện
- Thai to lúc sanh kiểm soát đường huyết trong thai kỳ?

- Và... dự phòng tăng cân quá mức khi > 2 tuổi

Theo dõi đường huyết liên tục (CGM) trong suốt thai kỳ



	CGM	Nhóm chứng*
• N	55	22
• HbA1c 3 tháng đầu	48 mmol/ml	59
• Thai to	61%	46%

De Valk et al, submitted



Tại sao ??

Kiểm soát đường huyết tốt trong giai đoạn thụ thai,



Thai làm tổ tốt hơn,



Đứa bé lớn hơn

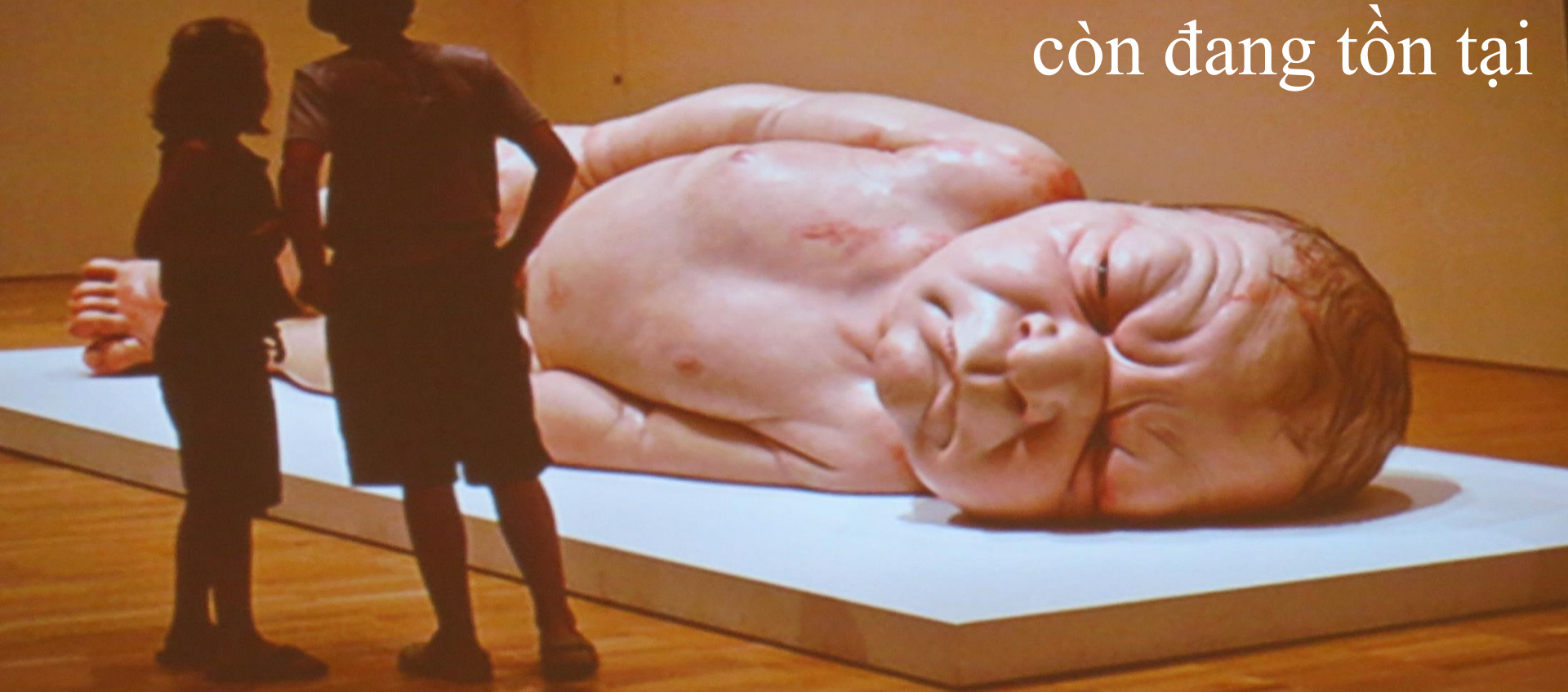
Theo dõi đường huyết liên tục ở phụ nữ mang thai có ĐTĐ type 1 (CONCEPT Trial), Feig et al, Lancet 2017

	TD đường huyết mao mạch liên tục*	Nhóm chứng
• N	108	107
• Thai to	53%	69%
• Hạ đường huyết sơ sinh	15%	28%
• NICU	27%	43%

*=bắt đầu trong thai kỳ khi thai < 13 tuần

Không cho thấy lợi thế nếu bắt đầu trước khi thụ thai

Trong thời điểm hiện tại, thai to vẫn là vấn đề
còn đang tồn tại



- Theo dõi đường liên tục đơn độc không đủ để phòng ngừa thai to
- Cần sự tham gia của chuyên gia dinh dưỡng !!

Điều trị ĐTĐ thai kỳ cải thiện dự hậu

- Điều trị giúp cải thiện kết cục trẻ sơ sinh, làm giảm 50% tỷ lệ thai to lúc sinh
(tâm soát có ích)
- Tuy nhiên, không có sự khác biệt ở chỉ số BMI lúc nhỏ khi theo dõi đến lúc 5 tuổi (Gillman et al, Diab Care 2010; n = 199), hay 5-10 tuổi (Landon et al, Diab Care 2015; n = 500)

Crowther et al, 2005; n = 1000; Landon et al, 2010, n = 958

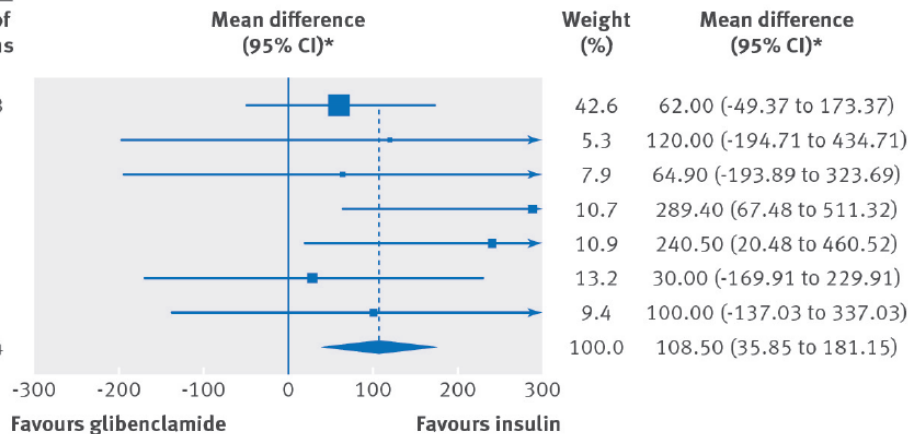
Glibenclamide và kích thước của thai nhi



Study or subgroup	Glibenclamide		Insulin	
	Mean (SD) birth weight (g)	No of births	Mean (SD) birth weight (g)	No of births
Glibenclamide v insulin				
Langer et al 2000 ²	3256 (543)	201	3194 (598)	203
Anjalakshi et al 2007 ²¹	2720 (340)	10	2600 (430)	13
Ogunyemi et al 2007 ²²	3460.5 (741)	48	3395.6 (542)	49
Silva et al 2007 ²⁰	3372.18 (501.04)	32	3082.78 (423.23)	36
Lain et al 2009 ³	3603.7 (607)	41	3363.2 (385)	41
Mukhopadhyay et al 2012 ²³	3010 (400)	30	2980 (390)	30
Tempe et al 2013 ²⁴	3200 (420)	32	3100 (540)	32
Total		394		404

Test for heterogeneity: $\chi^2=5.32$, $df=6$, $P=0.50$, $I^2=0\%$

Test for overall effect: $z=2.93$, $P=0.003$



RCTs sử dụng metformin bắt đầu ở tam cá nguyệt 1 ở phụ nữ béo phì không có ĐTĐ



Tác giả	Tiêu chuẩn chọn vào	N	Tăng cân mẹ	Cân nặng lúc sinh	Tiền sản giật	Cân nặng lúc 1 tuổi
Carlsen 2012	Buồng trứng đa nang BMI trung bình 30	258	-1 kg	-	?	+0.5kg
Chiswick 2015	BMI > 30 Chỉ người da trắng	449	-	-	-	
Syngelaki 2016	BMI > 35	400	-3 kg	-	Giảm 4 lần	

Carlsen et al, Pediatrics, 2012; Chiswick et al, Lancet July 2015; Syngelaki et al JEJM, 2016

Metformin và béo phì ở trẻ em?

- Metformin so với giả dược (Thử nghiệm RCT ở phụ nữ bị buồng trứng đa nang): béo phì trẻ em lúc 4 tuổi: 32% so với 18% (Hanem et al, JECM,2018)

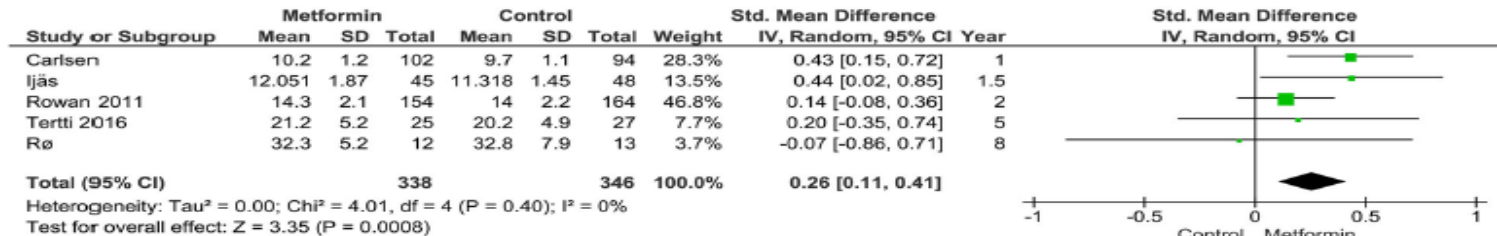


Fig. 2 Forest plot of meta-analysis on mean body weight

Metformin trong thai kỳ: theo dõi thể hệ sau (MiG TOFU): cấu trúc cơ thể và kết cục chuyển hóa ở lứa tuổi 7-9 tuổi **2018**

Janet A Rowan,¹ Elaine C Rush,² Lindsay D Plank,³ Jun Lu,² Victor Obolonkin,² Suzette Coat,⁴ William M Hague^{4,5}

Adelaide 7 năm

Auckland 9 năm

•N =

109

94

•Theo dõi

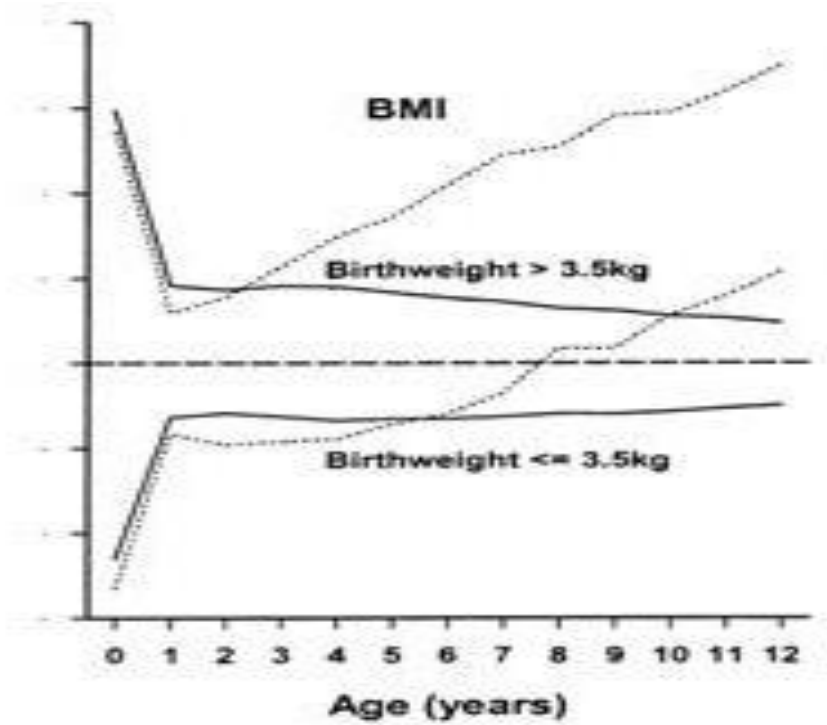
không có sự khác biệt

cân nặng, BMI, vòng
hông, tỷ
lệ vòng hông/chiều cao,
mỡ nội tạng cao hơn

Cân nặng lúc sinh, sự phát triển của trẻ & ĐTĐ type-2



Mean Z-score

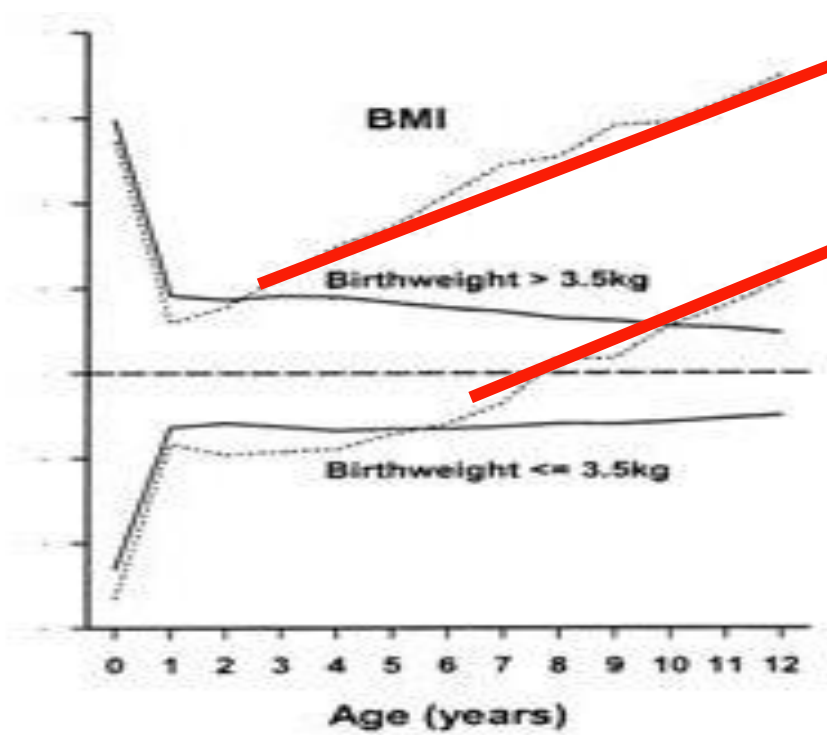


(Eriksson et al, Diab Care 2003; 26: 2006-10)

Cân nặng lúc sinh, sự phát triển của trẻ & ĐTĐ type-2



Mean Z-score



ĐTĐ

(Eriksson et al, Diab Care 2003; 26: 2006-10)

Ngăn ngừa kết cục xấu

- Dự phòng tăng trưởng quá mức ở trẻ em (2-7 tuổi)

Phòng ngừa béo phì trẻ em là cách giải quyết vấn đề



- Ăn kiêng, tập luyện, tăng cân phù hợp khi mang thai giúp giảm kết cục xấu ở phụ nữ béo phì, tuy nhiên hiệu quả không đáng kể.
- Để có thể phòng ngừa có hiệu quả tình trạng béo phì, việc dự phòng béo phì trẻ em nên là mục tiêu cụ thể ban đầu đối với cả thầy thuốc và chính quyền.

ĐTĐ type 1, type 2 và ĐTĐ thai kỳ những trẻ nào có nguy cơ cao nhất bị béo phì từ nhỏ?



Thai to so với tuổi thai lúc sinh

Thừa cân khi 4-5 tuổi?

Type-1 50%

Type 2 35%

ĐTĐ thai kỳ 20%

ĐTĐ type 1, type 2 và ĐTĐ thai kỳ những trẻ nào có nguy cơ cao nhất bị béo phì từ nhỏ?



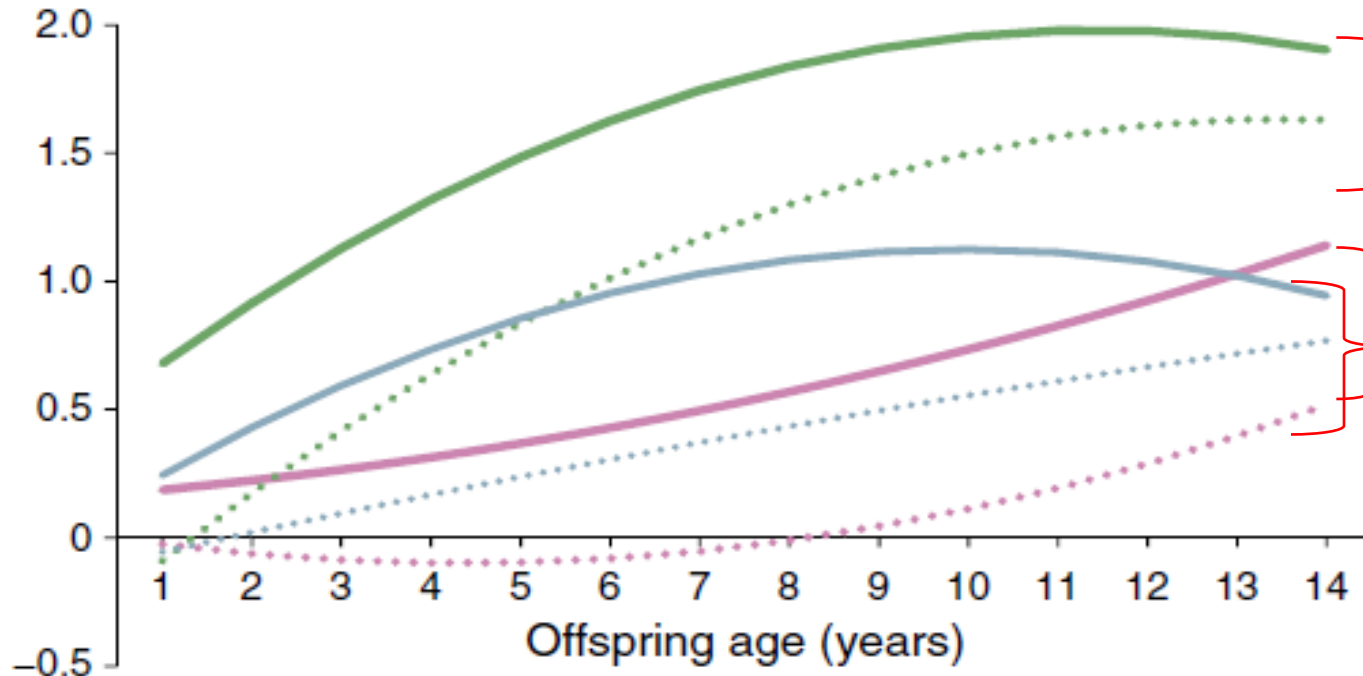
Thai to so với tuổi thai tại lúc sinh Thừa cân khi 4-5 tuổi Độ lệch chuẩn BMI lúc 14 tuổi

Type 1	50%	7% (0.15)
Type 2	35%	36% (1.7)
ĐTĐTK	20%	17% (0.65)

Sự phát triển của trẻ có mẹ bị ĐTĐ type 1, type và ĐTĐ thai kỳ (Hammoud và cộng sự, Ped Res 2017 và Diabetologia, 2018)



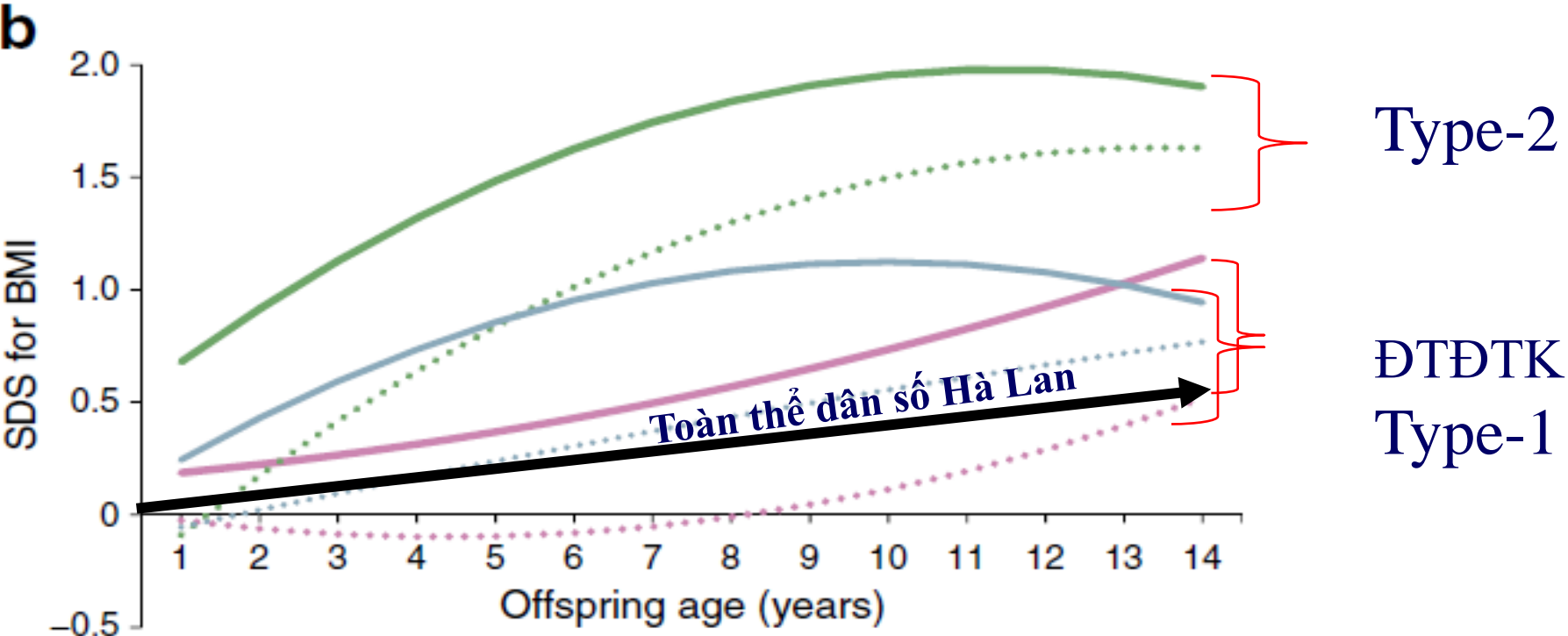
b



Type 2

ĐTĐTK
Type 1

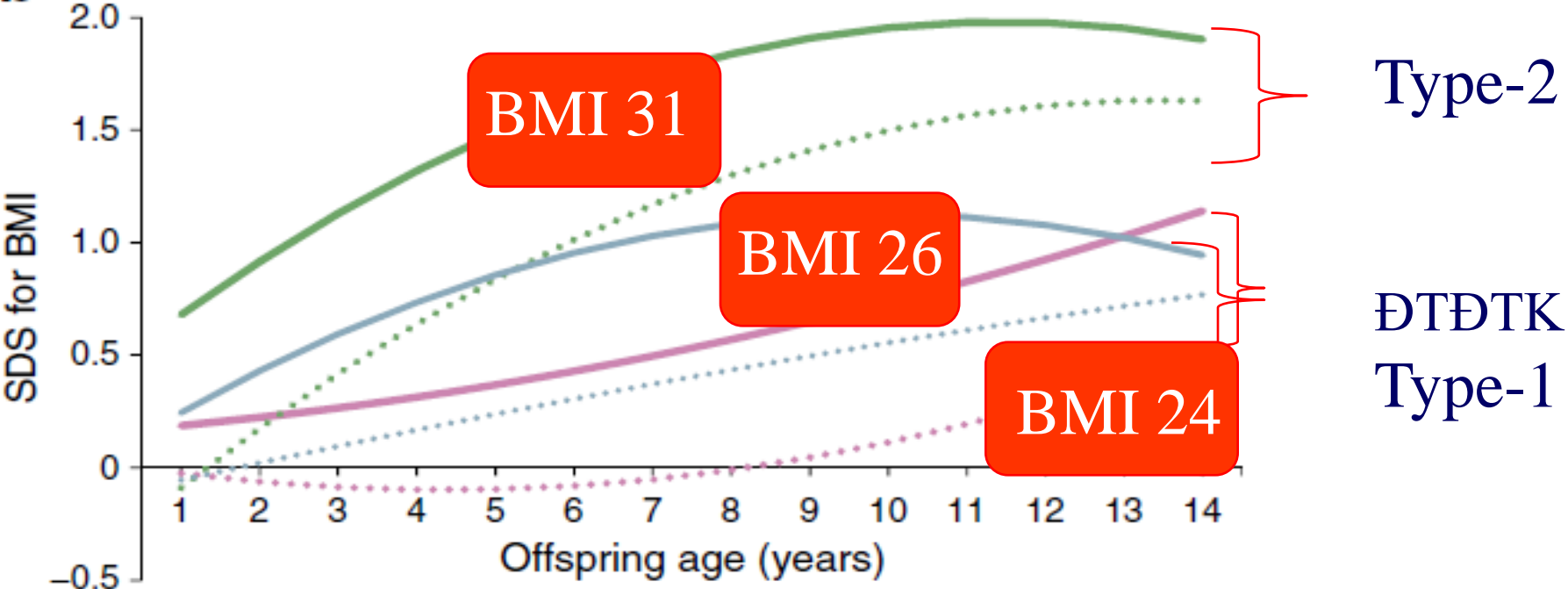
Sự phát triển của trẻ có mẹ bị ĐTĐ type 1, type và ĐTĐ thai kỳ (Hammoud và cộng sự, Ped Res 2017 và Diabetologia, 2018)



Sự phát triển của trẻ có mẹ bị ĐTĐ type 1, type và ĐTĐ thai kỳ (Hammoud và cộng sự, Ped Res 2017 và Diabetologia, 2018)



b



Vì vậy,

- Béo phì là yếu tố dẫn đến những kết cục không tốt về sau.
- ĐTĐ là một yếu tố phối hợp. Trong ĐTĐTK chỉ trong trường hợp phụ nữ béo phì.

Vì vậy,

- Cần sử dụng nghiêm ngặt ngưỡng của test dung nạp glucose đường uống (OGTT) đối với phụ nữ béo phì.
- Ít nghiêm ngặt hơn đối với những phụ nữ gầy.
- Cố gắng dự phòng béo phì và tăng cân nhiều trước và trong thai kỳ ở những phụ nữ này.
- Việc dự phòng nên bắt đầu sớm từ khi tuổi còn nhỏ.



Xin cảm ơn