

Đái tháo đường thai kỳ và thai to: Bài tổng hợp nghiên cứu

Kamana KC^{a, b} Sumisti Shakya^c Hua Zhang^{a, b}

^a Khoa Phụ Sản, ^b Phòng nghiên cứu y học bà mẹ và thai nhi kết hợp Canada-Trung Quốc-New Zealand, Bệnh viện chi nhánh đầu tiên của Đại học Y khoa Trùng Khánh, và ^c Khoa Phụ Sản, Bệnh viện chi nhánh thứ 2 của Đại học Y khoa Trùng Khánh, tỉnh Trùng Khánh, Trung Quốc

Thông tin chính

- Thai to, do tăng insulin trong máu thai nhi để đáp ứng với bệnh đái tháo đường của mẹ, có thể là một yếu tố dự đoán của tình trạng không dung nạp glucose về sau.
- Đái tháo đường ở mẹ trong thời kỳ mang thai có thể dẫn đến nguy cơ bị đái tháo đường qua các thế hệ.
- Thai nhi của phụ nữ béo phì kèm đái tháo đường thai kỳ có nguy cơ phát triển thai to cao hơn so với những phụ nữ có đái tháo đường thai kỳ nhưng không béo phì.

Từ khóa

Đái tháo đường thai kỳ · Lớn so với tuổi thai · Thai to · Tăng đường huyết · Béo phì · Mang thai · Ngoại di truyền

Tóm tắt

Tổng quan: Thai to, được định nghĩa là khi cân nặng lúc sinh $\geq 4,000\text{g}$, có thể xảy ra ở 12% trẻ sơ sinh của mẹ bình thường và 15-45% trẻ sơ sinh có mẹ mắc bệnh đái tháo đường thai kỳ (GDM). Tăng nguy cơ thai to trong GDM chủ yếu là do tăng đề kháng insulin của người mẹ. Trong GDM, lượng đường huyết đi qua nhau thai vào máu của thai nhi cao hơn. Kết quả là, một lượng đường dư trong bào thai

được lưu trữ dưới dạng mỡ gây thai to, mà còn được gọi là "lớn so với tuổi thai". Bài viết này xem lại các nghiên cứu đã khảo sát tác động của GDM và chứng thai to cũng như các biến chứng có liên quan đến tiên lượng thai và cung cấp một đánh giá về sức khỏe bà mẹ và thai nhi. **Tóm tắt:** Thai to là một tiên lượng xấu thường gặp của GDM ở trẻ sơ sinh nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời. Đối với trẻ nhũ nhi, thai to làm tăng nguy cơ dễ khó do kẹt vai, gây xương đòn và tổn thương đám rối thần kinh cánh tay và tăng tỷ lệ nhập vào đơn vị chăm sóc sơ sinh tích cực. Đối với các bà mẹ, các nguy cơ có liên quan với thai to bao gồm mổ lấy con, băng huyết sau sinh và rách âm đạo. Trẻ sơ sinh của bà mẹ GDM sẽ có nguy cơ trở nên quá cân hoặc béo phì cao ở độ tuổi trẻ (tuổi vị thành niên) và có nhiều khả năng phát triển bệnh đái tháo đường type II trong cuộc sống về sau. Bên cạnh đó, kết quả của một số nghiên cứu về việc những biến đổi ngoại di truyền của các gen khác nhau của bào thai trong tử cung của mẹ GDM có thể dẫn đến việc truyền GDM và bệnh đái tháo đường type II xuyên thế hệ là điều đáng được quan tâm.

© 2015 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Giới thiệu

Đái tháo đường thai kỳ (GDM) được định nghĩa là tình trạng không dung nạp đường ở nhiều mức độ và khởi phát, hoặc được phát hiện lần đầu, trong khi mang thai. Khoảng 15- 45% trẻ sinh ra từ các bà mẹ bị đái tháo

đường có thể mắc chứng thai to, với một tỷ lệ cao gấp 3 lần so với các trường hợp kiểm soát đường huyết bình thường. Thai to thường được định nghĩa là trọng lượng khi sinh trên 90 phần trăm so với tuổi thai hay > 4.000g.

Không giống như tăng đường huyết ở mẹ, mẹ béo phì có ảnh hưởng mạnh mẽ và độc lập trên thai to.[1] Tuổi thai lúc sinh, chỉ số khối cơ thể (BMI) của mẹ trước khi mang thai, tăng cân khi mang thai, chiều cao của mẹ, tăng huyết áp và hút thuốc lá cũng có một tác động đáng kể. Khi so sánh phụ nữ béo phì với phụ nữ cân nặng bình thường, trẻ sơ sinh của phụ nữ béo phì có nguy cơ mắc chứng thai to cao gấp đôi so với những phụ nữ có cân nặng bình thường.[2]

Trẻ sơ sinh của phụ nữ béo phì có nguy cơ mắc chứng thai to cao gấp đôi so với những phụ nữ có cân nặng bình thường.

Dữ liệu từ Nghiên cứu Đái tháo đường trong giai đoạn sớm của thai kỳ chỉ ra rằng trọng lượng thai nhi lúc sinh có tương quan chặt chẽ với lượng đường huyết sau ăn ở thai kỳ thứ hai và thứ ba, chứ không tương quan với đường huyết lúc đói hay đường huyết trung bình.³ Khi giá trị đường huyết sau ăn trung bình bằng hoặc ít hơn 120 mg/dl, dự kiến có khoảng 20% trẻ nữ mắc chứng thai to và nếu giá trị glucose cao khoảng 160 mg/dl, tỷ lệ mắc chứng thai to có thể lên đến 35%.

Chứng thai to ở những thai phụ bị đái tháo đường phát triển duy nhất theo hướng tăng trưởng quá mức, bao gồm việc lắng đọng mỡ dưới da trung tâm ở vùng bụng và khu vực liên xương bả vai.^[4] Những thai nhi này có chu vi vai và chi lớn hơn, tỉ lệ đầu-vai giảm, lượng mỡ cơ thể tăng rất cao và các nếp gấp da chi trên dày hơn. Bởi vì kích thước đầu của thai không tăng, nhưng chu vi vai và bụng có thể tăng lên đáng kể, nguy cơ liệt Erb, dễ khó do kẹt vai và tổn thương đám rối thần kinh cánh tay thường gặp hơn. Tuy nhiên, tăng trưởng xương không bị ảnh hưởng.

Dữ liệu từ nghiên cứu Không dung nạp carbohydrate ở phụ nữ có thai tại Úc (ACHOIS) đã cho thấy có một mối liên quan dương tính giữa mức độ nặng của tình trạng tăng đường huyết lúc đói ở bà mẹ và nguy cơ đẻ khó do kẹt vai, trong đó tăng 1 mmol đường huyết lúc đói dẫn đến nguy cơ tương đối của đẻ khó do kẹt vai là 2.09.^[5]

Thai to có kết hợp với tình trạng tăng quá mức tỉ lệ mắc bệnh ở trẻ sơ sinh. Trẻ sơ sinh mắc chứng thai to có tỉ lệ hạ đường huyết nặng cao gấp 5 lần và vàng da sơ sinh tăng gấp 2 lần so với các trẻ nữ nhi có mẹ không bị đái tháo đường.^[6]

Ngoài ra, đường như lượng insulin trong thai nhi tăng quá mức cũng đóng vai trò làm cho thai tăng trưởng nhanh hơn. Trong một nghiên cứu so sánh xét nghiệm huyết thanh cuống rốn trong trẻ sơ sinh của các bà mẹ bị đái tháo đường và nhóm chứng, những đứa trẻ béo hơn, nặng cân hơn từ các bà mẹ mang thai bị đái tháo đường cũng kèm theo tăng insulin huyết.^[7]

Sinh lý bệnh của GDM

Cơ chế chính xác đằng sau bệnh đái tháo đường thai kỳ vẫn chưa được hiểu rõ. Những yếu tố nguy cơ của mẹ và nhau thai-thai sau đây có tương quan lẫn nhau và cùng góp phần gây ra tình trạng kháng insulin cũng như phát triển bệnh GDM.

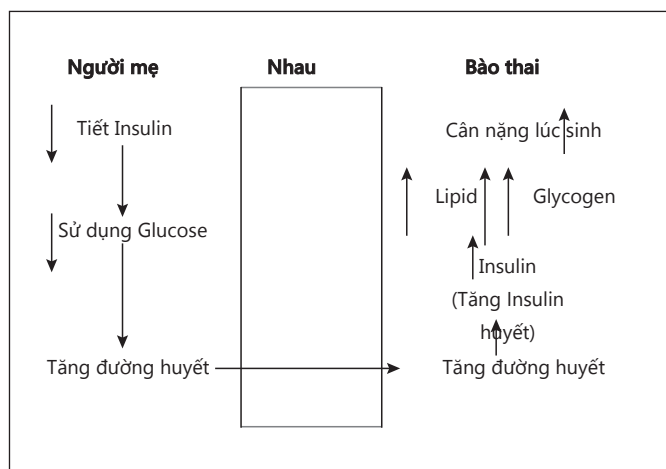
Vai trò của yếu tố nhau thai-thai nhi trong sự phát triển GDM

Trong suốt thai kỳ, khi tuổi thai tăng lên, kích thước nhau thai cũng tăng. Có sự gia tăng nồng độ các hormon liên quan với thai kỳ như estrogen, progesterone, cortisol và lactogen nhau trong máu người mẹ kèm theo tăng đề kháng insulin.^[8,9] Điều này thường bắt đầu vào giữa tuần thứ 20 và 24 của thai kỳ. Khi bà mẹ chuyển dạ và sinh con, các hormon nhau thai ngừng sản xuất và bệnh GDM cũng tự giới hạn. Hiện tượng này càng ủng hộ giả thiết các hormon trên đã gây nên đái tháo đường thai kỳ.^[10]

Lactogen nhau thai người tăng xấp xỉ 10 lần vào nửa sau của thai kỳ. Nó kích thích sự tiêu mỡ, dẫn đến tăng axit béo tự do để cung cấp một nguồn năng lượng khác cho mẹ, và để bảo tồn các axit amin và glucose cho thai nhi. Đối lại, sự gia tăng nồng độ axit béo tự do can thiệp trực tiếp vào sự vận chuyển glucose vào tế bào dưới sự điều khiển của insulin. Do đó, lactogen nhau thai người được coi là một chất đối kháng mạnh các hoạt động của insulin trong suốt thai kỳ.

Vai trò của mô mỡ trong sự phát triển của GDM

Mô mỡ sản xuất ra adipocytokine, bao gồm leptin, adiponectin, yếu tố hoại tử u - α (TNF- α) và interleukin-6, cũng như những chất vừa được phát hiện như resistin, visfatin và apelin.^[11, 12] Vai trò của adipocytokine và nồng độ lipid tăng cao trong thai kỳ cũng đã kết hợp với những thay đổi về độ nhạy insulin ở phụ nữ không có thai lẫn phụ nữ có thai^[14] Các bằng chứng cho thấy một hay nhiều hơn các adipocytokine này có thể làm suy giảm tín hiệu insulin và gây kháng insulin.^[12] Đặc biệt, TNF- α có vai trò tiềm năng trong việc giảm độ nhạy insulin.^[15]



Hình 1. Những kết quả của tăng đường huyết ở người mẹ, điều chỉnh theo giả thiết của Pedersen.

Giả thiết của Pedersen có điều chỉnh

Sinh lý bệnh của chứng thai to có thể được giải thích dựa trên giả thiết của Pedersen là: tăng đường huyết ở mẹ dẫn đến tăng insulin huyết ở thai nhi và tăng sử dụng glucose, từ đó tăng mô mỡ ở thai nhi. Khi kiểm soát đường huyết ở mẹ bị suy yếu và lượng glucose trong huyết thanh của mẹ cao, glucose qua được nhau thai. Tuy nhiên, insulin từ mẹ hay insulin ngoại sinh không qua được nhau thai. Kết quả là, trong 3 tháng thứ hai của thai kỳ, tuyến tụy của thai nhi, lúc này đã có thể tiết insulin, bắt đầu đáp ứng với tăng đường huyết, và tiết insulin một cách tự chủ không cần kích thích glucose. Sự kết hợp của tăng insulin huyết (insulin trở thành hormon đồng hoá chính) và tăng đường huyết (glucose trở thành năng lượng đồng hoá chính) dẫn đến gia tăng dự trữ mỡ và protein ở thai nhi, gây ra chứng thai to (Hình 1).

Các biến chứng liên quan đến thai to

Biến chứng ở mẹ

Nếu thai lớn một cách bất thường thì việc sinh qua đường âm đạo sẽ trở nên phức tạp hơn. Có nguy cơ xảy ra một cuộc chuyển dạ kéo dài, trong đó thai nhi có thể mắc kẹt tại âm đạo, có thể cần đỡ sinh bằng dụng cụ (với kẹp forceps hoặc máy hút chân không) và có thể cần mổ bắt con khẩn cấp hay thậm chí mổ không lên chương trình. Trong suốt quá trình sinh nở, nguy cơ rách mô âm đạo cao hơn so với các em bé có kích thước bình thường, và cũng có thể rách cơ giữa âm đạo với hậu môn (rách tầng sinh môn).

Ngoài ra, còn có nguy cơ cao bị đờ tử cung. Cơ tử cung không thể co lại thích hợp, dẫn đến chảy máu ồ ạt và xuất huyết sau sinh. Nguy cơ chảy máu sau sinh và tổn thương đường sinh dục cao gấp 3-5 lần trong sinh thai to.[16] Bên cạnh đó, nếu người mẹ đã có mổ bắt con từ trước, nguy cơ rách tử cung dọc theo vết sẹo của đường mổ cũ càng cao hơn nữa.

Biến chứng ở thai nhi

Biến chứng tức thì

Sinh non. Do kích thích chuyển dạ sớm trước 39 tuần tuổi thai và/hoặc ối vỡ sớm nên có nguy cơ sinh non. Mặc dù tất cả các biện pháp phòng ngừa cần thiết đã được tiến hành trước kích thích chuyển dạ sớm nhưng trẻ sơ sinh vẫn có nguy cơ gặp các biến chứng do sinh non, bao gồm vấn đề về hô hấp và nuôi ăn, nhiễm trùng, vàng da, phải ở tại đơn vị chăm sóc sơ sinh tích cực và tử vong chu sinh.

Đẻ khó do kẹt vai và liệt Erb. Một trong những biến chứng nghiêm trọng của sinh ngã âm đạo trong thai to là đẻ khó do kẹt vai. Trẻ sơ sinh với cân nặng lúc sinh bằng hay hơn 4,500 g có nguy cơ gặp các chấn thương khi sinh cao gấp 6 lần và nguy cơ tổn thương đám rối cánh tay cao hơn xấp xỉ 20 lần khi cân nặng trên 4,500 g.[17-18]

Hạ đường huyết khi sinh. Một trong những rối loạn chuyển hoá phổ biến nhất của trẻ sơ sinh có mẹ bị đái tháo đường thai kỳ là hạ đường huyết. Rối loạn xảy ra do insulin bào thai tăng cao nhằm đáp ứng với tình trạng tăng đường huyết trong tử cung của mẹ. Hạ đường huyết có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng hơn như các rối loạn hệ thần kinh trung ương hay tim phổi nặng. Các di chứng lâu dài chủ yếu bao gồm tổn thương thần kinh dẫn đến chậm phát triển tâm thần, co giật tái phát, chậm phát triển và rối loạn nhân cách.

Vàng da sơ sinh. Các yếu tố có thể góp phần gây vàng da bao gồm sinh non, giảm kết hợp bilirubin tại gan và tăng tuần hoàn gan ruột của bilirubin do bú kém. Trong thai to, trẻ sơ sinh có nhu cầu oxy cao, gây tăng tạo hồng cầu và cuối cùng, là đa hồng cầu. Do đó, khi các tế bào phân hủy, bilirubin (một sản phẩm phụ của hồng cầu) tăng, dẫn đến vàng da sơ sinh.

Các dị tật bẩm sinh. Dị tật tim và ống thần kinh, ví dụ như tật nứt đốt sống, là những dị tật bẩm sinh phổ biến nhất. Lượng đường huyết của những phụ nữ bị đái tháo đường thai kỳ cao có thể làm tổn thương những cơ quan đang phát triển của thai nhi, dẫn đến các dị tật bẩm sinh.

Biến chứng muộn

Hội chứng chuyển hóa và béo phì ở trẻ em. Nhiều nghiên cứu cho rằng một trong những lý do gây béo phì ở trẻ em là GDM. Hiện đã có bằng chứng của bệnh béo phì sau này được lập trình từ lúc còn là bào thai trong số các con tiếp xúc với bệnh đái tháo đường hiện có trong tử cung. Các con của phụ nữ Pima Ấn Độ có bệnh đái tháo đường típ II từ trước và GDM là lớn hơn so với tuổi thai khi sinh và sau khoảng 5 năm tuổi, đã nặng hơn so với con của những phụ nữ tiền đái tháo đường hoặc không bị đái tháo đường.[19] Các nghiên cứu "Tìm hiểu tiên lượng chu sinh với đối tượng trẻ em" (EPOCH) cho thấy rằng tiếp xúc với mẹ GDM kết hợp với chỉ số BMI cao hơn, vòng eo lớn hơn, nhiều mô mỡ nội tạng và mỡ dưới da hơn cũng như phân phối chất béo về phía trung tâm nhiều hơn trong quần thể thanh thiếu niên đa sắc tộc từ 6 đến 13 tuổi.[20] Hơn nữa, trẻ tiếp xúc với GDM trong tử cung người mẹ nhìn chung có chỉ số tăng trưởng BMI trung bình cao hơn ở độ tuổi 27 tháng đến 13 tuổi và tốc độ tăng BMI nhanh hơn bắt đầu từ độ tuổi 10-13 tuổi.[21] Những phát hiện này cho thấy những ảnh hưởng lâu dài của việc tiếp xúc GDM trong tử cung không phải luôn luôn rõ ràng từ thời thơ ấu, thay vào đó xuất hiện ở tuổi dậy thì, một giai đoạn nhạy cảm cho sự phát triển của bệnh béo phì. Con của các bà mẹ bị đái tháo đường cũng dễ mắc phải hội chứng chuyển hóa như tăng huyết áp, tăng đường huyết, béo phì và lượng cholesterol bất thường xuất hiện cùng nhau và làm tăng nguy cơ bệnh tim, đột quỵ và đái tháo đường.

Di truyền qua các thế hệ đối với tình trạng đái tháo đường thai kỳ (GDM) và ngoại di truyền

Trong GDM, các bất thường chuyển hóa trong môi trường tử cung ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi bằng cách gây thay đổi biểu hiện gen qua cơ chế ngoại di truyền của các tế bào nhạy cảm, dẫn đến tiến triển đái tháo đường ở tuổi trưởng thành. Con cái (thế hệ F1) của các bà mẹ bị tăng đường huyết nhẹ và nặng sẽ phát triển GDM và các rối loạn chuyển hóa khác trong cuộc sống sau này, đồng thời ảnh hưởng đến thế hệ thứ hai (thế hệ F2). Như vậy, GDM đưa đến một vòng luẩn quẩn mà các bà mẹ với GDM có em bé với những thay đổi ngoại di truyền dễ phát triển các bệnh chuyển hóa trong cuộc sống sau này, từ đó lại phát sinh một thế hệ mới các bà mẹ với GDM. Xu hướng truyền một bệnh từ một thế hệ này sang thế hệ khác thông qua những thay đổi ngoại di truyền được gọi là truyền xuyên thế hệ (hình 2).

Hiện nay truyền xuyên thế hệ GDM được chấp nhận rộng rãi rằng môi trường trong tử cung và tiền sản bất lợi được kết hợp với việc tái lập trình gen ngoại sinh của sự trao đổi chất của thai nhi và bẩm chất mãn tính, và đặc biệt, rối loạn chuyển hóa trong cuộc sống sau này.[22, 23]

Ngoại di truyền là lĩnh vực nghiên cứu về những thay đổi của di truyền trong biểu hiện gen xảy ra mà không cần thay đổi trong chuỗi DNA.[24] Methyl hóa DNA và sửa đổi histone là hai yếu tố điều hoà ngoại di truyền chủ yếu trong tế bào động vật có vú, được liên kết về mặt chức năng trong phiên mã và có thể cung cấp một cơ chế cho việc di truyền hoạt động gen ổn định từ thế hệ tế bào này sang thế hệ tiếp theo.[25] Các thay đổi sinh hóa, ví dụ như hình thức methyl hóa DNA và sửa đổi histone, kiểm soát không gian, thời gian và các kiểu biểu hiện gen kết hợp cao đặc điểm- bố mẹ. Bởi vì những ảnh hưởng ngoại sinh có thể gây ra biến đổi ngoại di truyền, sự khác nhau về ngoại di truyền giữa các cá nhân có thể được xác định bởi di truyền hoặc môi trường.[26] Nhiều nghiên cứu khác nhau đã thực hiện các quan sát và cho thấy các điều kiện bất lợi xuất hiện sớm

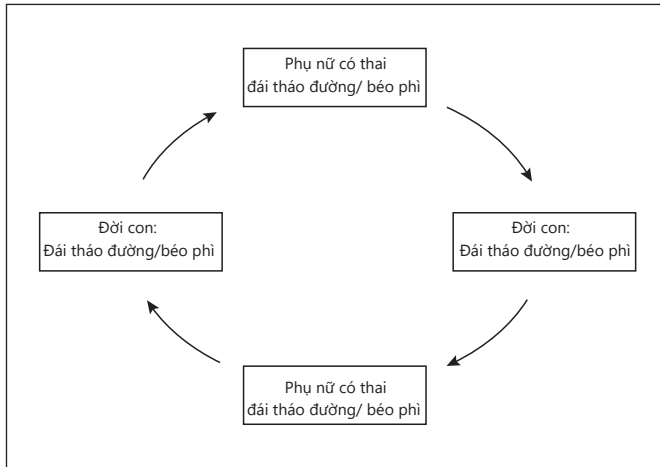
Các điều kiện bất lợi xuất hiện sớm có liên quan đến bệnh đái tháo đường và rối loạn chức năng chuyển hóa trong cuộc sống sau này.

có liên quan đến bệnh đái tháo đường và rối loạn chức năng chuyển hóa trong cuộc sống sau này.

Mặc dù các cơ chế liên quan đến việc sửa đổi ngoại di truyền dẫn đến khả năng truyền xuyên thế hệ vẫn chưa rõ ràng nhưng các bằng chứng cho thấy rằng sự methyl hóa trong tế bào mầm có thể là nguyên nhân.[27] Những người khác lại cho rằng tăng đường huyết trong môi trường tử cung khi mang thai ảnh hưởng đến nhiều vị trí trong bộ gen (epigenome) của thai nhi sẽ khởi đầu cho chương trình chuyển hóa, dẫn đến không chỉ GDM truyền qua nhiều thế hệ của mẹ mà còn một số bệnh chuyển hóa khác.[28, 29]

Trong một nghiên cứu, ở cả con đời F1 và F2 của mẹ bị GDM trong một mô hình chuột, biểu hiện của gen in dấu Igf2 và H19 đều bị giảm điều hoà trong đảo tụy, tình trạng được gây ra bởi tình trạng methyl hóa bất thường của vùng methyl hoá khác nhau, và đây có thể là một trong những cơ chế giải thích sai sót trong siêu cấu trúc và chức năng của đảo tụy.[30] Hơn nữa, trong cùng nghiên cứu, biểu hiện gen Igf2 và H19 bị thay đổi đã được tìm thấy trong tinh trùng của đời con (của mẹ GDM) F1 khi lớn, chỉ ra rằng những thay đổi về ngoại di truyền trong các tế bào mầm đã góp phần truyền xuyên thế hệ.

Trong một nghiên cứu khác, để kiểm tra tác động của GDM trên bộ gen của thế hệ tiếp theo, máu dây rốn và nhau thai của bà mẹ bị GDM đã được thử nghiệm.[28] Ở đây, các gen MEST in dấu của mẹ, gen NR3C1 thụ thể glucocorticoid không in dấu và lặp đi lặp lại ALU xen kẽ cho thấy giảm đáng kể mức độ methyl hóa trong nhóm GDM so với nhóm chứng.



Hình. 2. Vòng luân chuyển của GDM truyền qua nhiều thế hệ.

Sự methyl hoá MEST trong máu giảm đáng kể cũng được quan sát thấy ở người lớn bị bệnh béo phì so với nhóm chứng có cân nặng bình thường, cho thấy rằng tái lập trình ngoại di truyền của MEST có thể góp phần trong tình trạng béo phì trong suốt cuộc đời.

Một số nghiên cứu trên các gen khác nhau đã được thực hiện nhằm tìm hiểu các cơ chế ngoại di truyền của GDM và sự chuyển dạng qua các thế hệ. Tất cả những nghiên cứu cho thấy các thay đổi ngoại di truyền trong các gen tương ứng đã được nghiên cứu.^{28, 31-34} Do đó, từ những nghiên cứu này, chúng ta có thể kết luận rằng cơ chế ngoại di truyền làm cho đời con dễ phát triển đái tháo đường type II, GDM và các bệnh chuyển hóa khác trong các giai đoạn sống sau này. Tăng nhu cầu insulin của thai nhi để đối phó với lượng glucose cao do GDM là một yếu tố môi trường mà có lẽ gây ra những thay đổi ngoại di truyền trong giai đoạn đầu của cuộc sống, có liên quan đến những gen quan trọng để phát triển chức năng tế bào B và tuyến tụy, lượng glucose ăn vào ở ngoại vi và kháng insulin.

Mẹ béo phì, GDM và Thai to

Đa số các bà mẹ bị đái tháo đường thai kỳ (GDM) bị béo phì, và một tỷ lệ đáng kể những người béo phì có GDM.³⁵ Một phân tích gộp cho thấy nguy cơ phát triển GDM cao hơn 2,14 lần ở phụ nữ mang thai thừa cân, cao hơn 3,56 lần ở phụ nữ mang thai béo phì và cao hơn 8,56 lần ở phụ nữ mang thai béo phì nặng so với phụ nữ mang thai có cân nặng bình thường.^[36]

Một phân tích các dữ liệu từ hơn 23.000 phụ nữ trong nghiên cứu HAPO (Các tiên lượng xấu của thai kỳ và

tăng đường huyết) cho thấy tỉ lệ hiện mắc của thai to trong số 17.244 phụ nữ không béo phì, không GDM là 6,7% so với 10,2% trong số 2.791 phụ nữ không béo phì, và 20,2% trong số 935 phụ nữ béo phì kèm GDM [37]. Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng mẹ béo phì là một yếu tố dự đoán chắc chắn rằng trẻ sơ sinh sẽ lớn so với tuổi thai hơn là tăng đường huyết ở mẹ.³⁸ Trong nghiên cứu HAPO, các nhà nghiên cứu tìm thấy tần suất thai to trong GDM tăng 50% so với người không GDM trong cả 2 nhóm béo phì và không béo phì.^[37] Béo phì kết hợp với tần suất thai to cao hơn gấp 2 lần trong nhóm GDM hay không có GDM. Thai to trong GDM chỉ chiếm 26%, trong nhóm GDM kèm béo phì là 33% và trong nhóm chỉ có béo phì là 41%. Một nghiên cứu lớn theo thời gian (trước kia còn gọi là NC tiền cứu) từ Tây Ban Nha phát hiện ra rằng BMI mẹ thuộc khoảng tứ phân vị trên chịu trách nhiệm cho 23% trường hợp thai to, trong khi GDM chiếm khoảng 3,8%.³⁹ Những người phụ nữ không có GDM nhưng bị béo phì có nguy cơ thai to (được định nghĩa là đứa trẻ có trọng lượng bằng hay lớn hơn 4,000 g khi sinh) tăng 13,6% so với phụ nữ không béo phì.^[37]

Từ điều này, chúng ta có thể kết luận rằng mặc dù GDM và mẹ béo phì có liên quan độc lập với các tiên lượng xấu của thai, sự kết hợp của cả hai GDM và mẹ béo phì có ảnh hưởng lớn hơn trên thai to.

Quản lý thai to

Có nhiều khuyến cáo khác nhau cho việc quản lý thai to, từ kiểm soát tiền sản và kích thích chuyển dạ có chọn lọc cho đến mổ bắt con có chọn lọc đối với thai nhi có trọng lượng ước tính $\geq 4,250$ g hoặc > 4.500 g tùy theo nghiên cứu.^[40-41]

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nguy cơ sinh ngã âm đạo là cao hơn khi chuyển dạ tự nhiên so với khi được kích thích chuyển dạ.⁴² Tuy nhiên, chờ đợi chuyển dạ tự phát để bắt đầu ít được lựa chọn bởi tuổi thai. Khi tuổi thai lớn hơn 41 tuần thai, bệnh suất ở mẹ và chu sinh cũng như tỷ lệ tử vong tăng lên. Do đó, hành động kịp thời để xúc tiến cuộc sinh đẻ là cần thiết.

Kích thích chuyển dạ sớm

Cho rằng sau 37 tuần thai, thai nhi tiếp tục tăng trưởng với tốc độ 230 g/ tuần, kích thích chuyển dạ trước hoặc gần ngày dự tính được đề xuất để phòng ngừa thai to và các biến chứng của nó.⁴³⁻⁴⁴ Tuy nhiên, có hai yếu tố cần thiết cho việc khởi phát chuyển dạ: đầu tiên là sự trưởng thành phổi của thai nhi. Thai nhi có mẹ bị bệnh đái tháo đường đã được chứng minh là chậm trưởng thành phổi. Thông thường, sự trưởng thành phổi xảy ra ở tuổi thai trung bình 34-35 tuần. Vào tuần thứ 37, 99% phổi của thai nhi đã trưởng thành.

Tuy nhiên, trong bào thai của người mẹ bị đái tháo đường, phổi có thể không trưởng thành cho đến 38,5 tuần. Điểm quan trọng thứ hai là bệnh nhân chuẩn bị trải qua sự kích thích chuyển dạ phải có cổ tử cung đủ rộng với chỉ số Bishop ≥ 6 ; nếu không, sẽ tăng nguy cơ kích thích chuyển dạ thất bại, sau cùng sẽ phải mổ bắt con.⁴⁵ Trong một nghiên cứu, các tiên lượng của trẻ sơ sinh nghi ngờ mắc chứng thai to của bà mẹ sử dụng phương pháp quản lý tiền sản so với kích thích chuyển dạ chọn lọc đã được so sánh.⁴⁶ Tỷ lệ phải mổ bắt con được tìm thấy là rất cao (57% so với 31%) ở những người thuộc nhóm kích thích chuyển dạ chọn lọc. Trong một số nghiên cứu, kích thích chuyển dạ chọn lọc đối với thai to làm tăng tỷ lệ mổ bắt con mà không cải thiện tiên lượng chu sinh.^[42, 47]

Trong một số nghiên cứu, kích thích chuyển dạ chọn lọc cho thai to làm tăng tỷ lệ mổ bắt con mà không cải thiện tiên lượng chu sinh

Nhiều nghiên cứu cho rằng thực hiện mổ bắt con đối với các bệnh nhân nghi ngờ có thai to, đặc biệt là các bà mẹ với GDM, đái tháo đường phụ thuộc insulin và đã sinh con nặng cân trước đó, để phòng ngừa các chấn thương khi sinh cho cả mẹ lẫn con. Thật không may,

các phương pháp để tính toán trọng lượng của thai nhi đều không chính xác.⁴⁸ Trong một nghiên cứu, người ta cho rằng, trong dân số chung, sẽ là bất hợp lý nếu thực hiện một cuộc mổ bắt con chọn lọc để phòng ngừa bệnh lý đám rối cánh tay.

Các trẻ sơ sinh lớn so với tuổi thai không chỉ bao gồm các trẻ sơ sinh già tháng, mà còn là trẻ sinh đủ tháng hoặc thậm chí sinh non. Điều này nên được ghi nhớ khi quản lý và các mối quan tâm chính trong điều trị có thể khác nhau. Lượng đường huyết ở mẹ được điều chỉnh chặt chẽ làm giảm tiên lượng xấu chu sinh.

Trẻ sơ sinh có mẹ bị đái tháo đường nên được khám thực thể đầy đủ từ đầu đến chân, nên chú ý nhiều hơn các dị tật bẩm sinh (dị tật tim bẩm sinh, dò khí quản-thực quản và bất thường hệ thần kinh trung ương) và chấn thương khi sinh. Các trẻ này nên được quan sát và chăm sóc đặc biệt và nên được kiểm tra đánh giá tình trạng hạ đường huyết, đa hồng cầu, tăng bilirubin huyết và bất thường điện giải.

Lượng đường huyết nên được kiểm tra trong vòng 1 giờ đầu sau sinh, sau đó là mỗi giờ trong 6-8 giờ tiếp theo và sau đó nữa nếu cần thiết. Cho ăn qua đường miệng, lý tưởng nhất là cho bú, được khuyến cáo càng sớm càng tốt, và nếu ăn uống không đầy đủ, nên tiến hành truyền glucose qua đường tĩnh mạch

Tuyên bố công khai

Không ai trong số các tác giả có bất kỳ mâu thuẫn lợi ích liên quan với nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

- 1 Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM: The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:964–968.
- 2 Yogev Y, Langer O: Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:21–26.
- 3 Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al: Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:103–111.
- 4 McFarland MB, Trylovich CG, Langer O: Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med* 1998;7:292–295.
- 5 Athukorala C, Crowther CA, Willson K: Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: risk factors for shoulder dystocia. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2007;47:37–41.
- 6 Hunter DJ, Burrows RF, Mohide PT, Whyte RK: Influence of maternal insulin-dependent diabetes mellitus on neonatal morbidity. *CMAJ* 1993;149:47–52.
- 7 Simmons D: Interrelation between umbilical cord serum sex hormones, sex hormone-binding globulin, insulin-like growth factor I, and insulin in neonates from normal pregnancies and pregnancies complicated by diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2217–2221.
- 8 Ryan EA, Enns L: Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;67:341–347.
- 9 Ahmed SA, Shalaye MH: Role of cortisol in the deterioration of glucose tolerance in Sudanese pregnant women. *East Afr Med J* 1999;76:465–467.
- 10 Buchanan TA, Xiang AH: Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115:485–491.
- 11 Catalano PM: Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* 2010;140:365–371.

- 12 Briana DD, Malamitsi-Puchner A: Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci* 2009;16:921–937.
- 13 Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM: Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4854–4858.
- 14 Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al: IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271:665–668.
- 15 Al-Noaemi M, Shalayel MHF: Adiponectin. *Sudan J Med Sci* 2009;4:297–305.
- 16 Lazer S, Biale Y, Mazor M et al: Complications associated with the macrosomic fetus. *J Reprod Med* 1986;31:501–505.
- 17 Haji-Ebrahim-Tehrani F, Kazemi H, Kordi M: Prevalence and outcome of the macrosomic infants. *Acta Med Iranica* 2007;45:505–509.
- 18 McFarland LV, Raskin M, Daling JR, Benedetto TJ: Erb/Duchenne's palsy: a consequence of fetal macrosomia and method of delivery. *Obstet Gynecol* 1986;68:784–788.
- 19 Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC: Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 1993;16:310–314.
- 20 Crume TL, Ogden L, West NA, et al: Association of exposure to diabetes in utero with adiposity and fat distribution in a multiethnic population of youth: the Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) study. *Diabetologia* 2011;54:87–92.
- 21 Crume TL, Ogden L, Daniels S, Hamman RF, Norris JM, Dabelea D: The impact of in utero exposure to diabetes on childhood body mass index growth trajectories: the EPOCH study. *J Pediatr* 2011;158:941–946.
- 22 Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C: Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31:1235–1239.
- 23 Gillman MW: Developmental origins of health and disease. *N Engl J Med* 2005;353:1848–1850.
- 24 Wolffe AP, Guschin D: Review: chromatin structural features and targets that regulate transcription. *J Struct Biol* 2000;129:102–122.
- 25 Handel AE, Ebers GC, Ramagopalan SV: Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease. *Trends Mol Med* 2010;16:7–16.
- 26 Bollati V, Baccarelli A: Environmental epigenetics. *Heredity* 2010;105:105–112.
- 27 Smallwood SA, Kelsey G: De novo DNA methylation: a germ cell perspective. *Trends Genet* 2012;28:33–42.
- 28 El Hajj N, Pliushch G, Schneider E, Dittrich M, Müller T, Korenkov M, Aretz M, Zechner U, Lehn H, Haaf T: Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2013;62:1320–1328.
- 29 Moore TR: Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:643–649.
- 30 Ding GL, Wang FF, Shu J, et al: Transgenerational glucose intolerance with Igf2/H19 epigenetic alterations in mouse islet induced by intrauterine hyperglycemia. *Diabetes* 2012;61:1133–1142.
- 31 Bouchard L, Hivert M-F, Guay S-P, et al: Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration. *Diabetes* 2012;61:1272–1280.
- 32 Bouchard L, Thibault S, Guay SP, et al: Leptin gene epigenetic adaptation to impaired glucose metabolism during pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:2436–2441.
- 33 Uzelac PS, Li X, Lin J, et al: Dysregulation of leptin and testosterone production and their receptor expression in the human placenta with gestational diabetes mellitus. *Placenta* 2010;31:581–588.
- 34 Houde A-A, Hivert M-F, Bouchard L: Fetal epigenetic programming of adipokines. *Adipocyte* 2013;2:41–46.
- 35 Simmons D: Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:25–36.
- 36 Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, et al: Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:2070–2076.
- 37 Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: associations of higher levels of maternal glucose and BMI with macrosomia: an example of diabetes.
- ADA 70th Scientific Session, 2010. Abstract No. 154-OR. http://professional.diabetes.org/Abstracts_Display.aspx?TYP=1&CID=79099.
- 38 Ryan EA: Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia* 2011;54:480–486.
- 39 Ricart W, Lopez J, Mozas J, et al: Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 2005;48:1736–1742.
- 40 Conway DL, Langer O: Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: reduce shoulder dystocia versus increase cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:922–925.
- 41 American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins – Obstetrics: ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;98:525–538.
- 42 Sanchez-Ramos L, Bernstein S, Kaunitz AM: Expectant management versus labor induction for suspected fetal macrosomia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002;100:997–1002.
- 43 Ott WJ: The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988;15:237–263.
- 44 Cheng YW, Sparks TN, Laros RK, Nicholson JM, Caughey AB: Impending macrosomia: will induction of labour modify the risk of caesarean delivery? *BJOG* 2012;119:402–409.
- 45 Friesen CD, Miller AM, Rayburn WF: Influence of spontaneous or induced labor on delivering the macrosomic fetus. *Am J Perinatol* 1995;12:63–66.
- 46 Combs CA, Singh NB, Khoury JC: Elective induction versus spontaneous labor after sonographic diagnosis of fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 1993;81:492–496.
- 47 Horrigan TJ: Physicians who induced labor for fetal macrosomia do not reduce cesarean delivery rates. *J Perinatol* 2001;21:91–96.
- 48 Hall MH: Guessing the weight of the baby. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:734–736.
- 49 Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, et al: Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:332–346.