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







Trung tâm Đại học Y khoa, Utrecht, Hà Lan



Gerard H.A. Visser



International Federation of Gynecology and Obstetrics

Chủ tịch Ủy ban FIGO về Làm mẹ an toàn & Sức khốc 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:

Study or subgroup	A	II diabet	es		Control		Weight	Mean difference	Mean difference
(first author, year, ref.)	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	(%)	IV, random, 95% CI	IV, random, 95% CI
Catalano, 2009 [29]	0.9	1.4	37	0.31	1.16	52	7.3	0.59 (0.04, 1.14)	
Gillman, 2003 [23]	0.33	1.01	465	0.15	1.02	14,416	18.3	0.18 (0.09, 0.27)	-
Hunter, 2004 [50]	1.6	2.4	27	-0.2	2.3	15	1.5	1.80 (0.33, 3.27)	
Krishnaveni, 2010 [22]	0.79	1	35	-0.06	1.06	381	11.7	0.85 (0.50, 1.20)	_ <del></del>
Lawlor, 2009 [27]	0.228	1.253	93	-0.006	0.991	10,126	14.2	0.23 (-0.02, 0.49)	<b>├</b>
Lindsay, 2010 [15]	0.69	1.2	100	0.28	0.78	45	12.2	0.41 (0.08, 0.74)	<del></del>
Manderson, 2002 [14]	0.59	1.35	61	0.6	1.21	57	9.0	-0.01 (-0.47, 0.45)	<del></del>
Whitaker, 1998 [13]	0.39	0.94	58	0.45	0.93	257	13.9	-0.06 (-0.33, 0.21)	<b>-</b>
Wright, 2009 [46]	0.47	1.22	51	0.44	1.02	1,035	11.9	0.03 (-0.31, 0.37)	<del></del>
Total (95% CI)			927			26,384	100.0	0.28 (0.09, 0.47)	•
									-2 $-1$ 0 1 2
									BMI decrease in ODM BMI increase in ODM

Fig. 2 Forest plot showing the unadjusted association between all types of maternal diabetes and offspring BMI z score. Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.05$ ;  $\chi^2 = 27.02$ , df = 8 (p = 0.0007);  $I^2 = 70\%$ . Test for overall effect: z = 2.90 (p = 0.004). IV, inverse variance; ref., reference

#### Đái tháo đường thai kỳ:

Study or subgroup	Gesta	tional dial	betes	Co	ontrol		Weight	Mean difference	Mean difference
(first author, year, ref.)	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	(%)	IV, random, 95% CI	IV, random, 95% CI
Catalano, 2009 [29]	0.9	1.4	37	0.31	1.16	52	10.2	0.59 (0.04, 1.14)	
Gillman, 2003 [23]	0.33	1.01	465	0.15	1.02	14,416	23.5	0.18 (0.09, 0.27)	<del></del>
Krishnaveni, 2010 [22]	0.79	1	35	-0.06	1.06	381	15.7	0.85 (0.50, 1.20)	
Lawlor, 2009 [27]	0.302	1.225	53	-0.006	0.991	10,126	16.2	0.31 (-0.02, 0.64)	-
Whitaker, 1998 [13]	0.39	0.94	58	0.45	0.93	257	18.4	-0.06 (-0.33, 0.21)	
Wright, 2009 [46]	0.47	1.2	51	0.44	1.02	1,035	16.1	0.03 (-0.31, 0.37)	
Total (95% CI)			699			26,267	100.0	0.28 (0.05, 0.51)	-
									-1 -0.5 0 0.5 1
									BMI decrease in ODM BMI increase in OD!

Fig. 3 Forest plot showing the unadjusted pooled analysis of offspring BMI z score of mothers with gestational diabetes mellitus and controls. Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.06$ ;  $\chi^2 = 25.54$ , df = 5 (p = 0.001);  $l^2 = 76\%$ . Test for overall effect: z = 2.39 (p = 0.02). IV, inverse variance; ref., reference

### 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:

Study or subgroup (first author, year, ref.)	Mean difference	SE	Weight (%)	Mean difference IV, fixed, 95% CI	Mean difference IV, fixed, 95% CI
Lawlor, 2009 [27]	0.01	0.32	11.9	0.01 (0.62, 0.64)	
Lindsay, 2010 [15]	0.34	0.193	32.6	0.34 (-0.04, 0.72)	<del> </del>
Wright, 2009 [46]	-0.08	0.148	55.5	-0.08 (-0.37, 0.21)	
Total (95% CI)			100.0	0.07 (-0.15, 0.28)	
					+ + + + +
					-1 -0.5 0 0.5 1 BMI decrease in ODM BMI increase in ODM

Fig. 5 Forest plot showing the adjusted association between all types of maternal diabetes and offspring BMI z score. Heterogeneity:  $\chi^2 = 3.02$ , df = 2 (p = 0.22);  $l^2 = 24\%$ . Test for overall effect: z = 0.61 (p = 0.54). IV, inverse variance; ref., reference

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

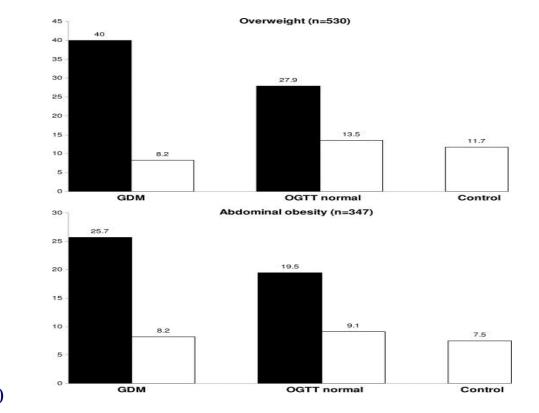
#### Thừa cân và béo bụng ở trẻ 16 tuối

### Quần thể có nguy cơ:

- -ĐTĐ thai kỳ 84
- -Test dung nạp glucose uống bình thường 657

### Nhóm chứng 3.427

= BMI me > 25



Pirkola et al, Diab Care 2010

## 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 me* 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							

 $>27.3 \text{ kg/m}^2$ .

Boney, Pediatrics 2005

\* BMI trước mang thai

## Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu đầu tiên ở Hongkong

<ul> <li>Độ tuổi 22</li> </ul>	
	,

Đường huyết mẹ lúc đói

**BMI** 

• BMI của thế hệ sau

p = 0.23

p < 0.001

Mỡ nội tạng ở thế hệ sau Chu vi vòng hông

p=0.73

p<0.001 p = 0.002

p=0.37

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)
- Mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đường huyết lúc đói và mức độ béo phì ở thế 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 thế hệ sau.

## Mối liên quan giữa ĐTĐTK và rối loạn chuyển hóa đường ở mẹ và béo 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; Michael 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;

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 = 4.832Theo 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)

DÓI: 10.1111/dme.12625

### 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



<sup>1</sup>Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism and Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Calgary, Alberta, Canada and <sup>2</sup>Department 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.

Diapet. Med. 32, 293-304 (2013)

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 trang béo phì của bố me

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



- Gen di truyền (gen trội)
- BMI me cao
- Tăng cân nhiều trong thai kỳ
- Thai to lúc sanh



• Và.....tăng cân quá mức khi > 2 tuổi

## 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



			•
	1 .	4	^
LEAN	$\alpha_1$	Triix	Jen
Gen	$\mathbf{u}_{\mathbf{I}}$	uu	$V \cup V$

- BMI me cao
- Tăng cân nhiều trong thai kỳ
- Thai to lúc sanh

dự phòng béo phì ở trẻ nhỏ

giảm cân trước khi mang thai

ăn kiêng, tập luyện

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



### Tai 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

\*=băt đâu trong thai kỳ khi thai < 13 tuân



Nhóm chírno

ID duong nay	et mae maem mem tae	Tillom chang
• N	108	107
<ul><li>Thai to</li></ul>	53%	69%
<ul> <li>Hạ đường huyết sơ sinh</li> </ul>	15%	28%
• NICU	27%	43%
/ \	•	

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

TD đường huyết mạo mạch liên tục\*





- 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 **FAP**

- Điều trị giúp cải thiện kết cục trẻ sơ sinh, làm giảm 50% tỷ lệ thai to lúc sinh (tầm 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



	Glibenclamide		Insulin				
Study or subgroup	Mean (SD) birth weight (g)	No of births	Mean (SD) birth weight (g)	No of births	Mean difference (95% CI)*	Weight (%)	Mean difference (95% CI)*
Glibenclamide v insulin	0 10		0 10		, ,		
Langer et al 2000 <sup>2</sup>	3256 (543)	201	3194 (598)	203	<del> </del>	42.6	62.00 (-49.37 to 173.37)
Anjalakshi et al 2007 <sup>21</sup>	2720 (340)	10	2600 (430)	13		5.3	120.00 (-194.71 to 434.71)
Ogunyemi et al 2007 <sup>22</sup>	3460.5 (741)	48	3395.6 (542)	49		7.9	64.90 (-193.89 to 323.69)
Silva et al 2007 <sup>20</sup>	3372.18 (501.04)	32	3082.78 (423.23)	36	-	10.7	289.40 (67.48 to 511.32)
Lain et al 2009 <sup>3</sup>	3603.7 (607)	41	3363.2 (385)	41		10.9	240.50 (20.48 to 460.52)
Mukhopadhyay et al 2012 <sup>2</sup>	3010 (400)	30	2980 (390)	30		13.2	30.00 (-169.91 to 229.91)
Tempe et al 2013 <sup>24</sup>	3200 (420)	32	3100 (540)	32	-	9.4	100.00 (-137.03 to 337.03)
Total		394		404		100.0	108.50 (35.85 to 181.15)
Test for heterogeneity: $\chi^2=5$ .	.32, df=6, P=0.50, I	2=0%		-3	00 -200 -100 0 100 200 30	00	
Test for overall effect: $z=2.93$	3, P=0.003			Fa	vours glibenclamide Favours insul	in	

# RCTs sử dụng metformin bắt đầu ở tam cá



Cân nặng

lúc 1 tuổi

Giảm 4 lần

+0.5kg

nguyệt 1 ở phụ nữ béo phì không có ĐTĐ										
Tác giả	Tiêu chuẩn chọn vào	N	_	Cân nặng lúc sinh						
Carlsen 20	012 Buồng trứng đa nang	258	-1 kg	<del>-</del>	?					

449

400

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

-3 kg

Chiswick 2015 BMI > 30

Syngelaki 2016 BMI > 35

BMI trung bình 30

Chỉ người da trắng

### Metformin và béo phì ở trẻ em?



• Metformin so với giả được (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)

	Met	formir	n	Co	ontrol			Std. Mean Difference		Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	Year	IV, Random, 95% CI
Carlsen	10.2	1.2	102	9.7	1.1	94	28.3%	0.43 [0.15, 0.72]	1	
ljäs	12.051	1.87	45	11.318	1.45	48	13.5%	0.44 [0.02, 0.85]	1.5	
Rowan 2011	14.3	2.1	154	14	2.2	164	46.8%	0.14 [-0.08, 0.36]	2	<del>  •</del>
Tertti 2016	21.2	5.2	25	20.2	4.9	27	7.7%	0.20 [-0.35, 0.74]	5	
Rø	32.3	5.2	12	32.8	7.9	13	3.7%	-0.07 [-0.86, 0.71]	8	-
Total (95% CI)			338			346	100.0%	0.26 [0.11, 0.41]		•
Heterogeneity: Tau $^2$ = 0.00; Chi $^2$ = 4.01, df = 4 (P = 0.40); I $^2$ = 0%						= 0%			7	1 -0.5 0 0.5
Test for overall effect:	Z = 3.35	(P = 0.	(8000.							Control Metformin

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

Van Weelden et al, Diab Ther 2018

Research & Care

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

> Janet A Rowan,<sup>1</sup> Elaine C Rush,<sup>2</sup> Lindsay D Plank,<sup>3</sup> Jun Lu,<sup>2</sup> Victor Obolonkin,<sup>2</sup> Suzette Coat, William M Hague<sup>4,5</sup>

Adelaide 7 năm

Auckland 9 năm

•N =

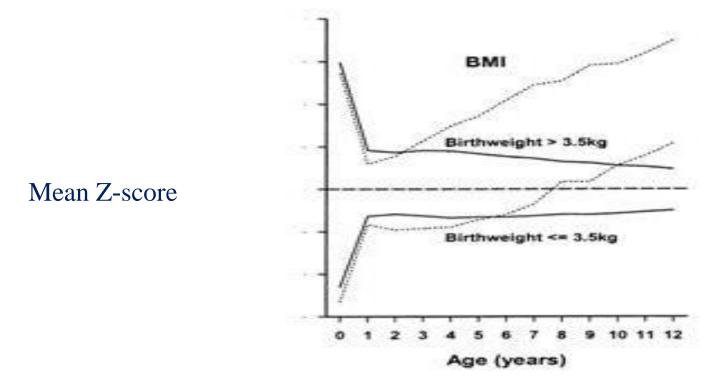
•Theo dõi

không có sự khác biệt

cân nặng, BMI, vòng hông, tỷ lệ vòng hông/chiếu cao, mỡ nội tang cao hơn

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

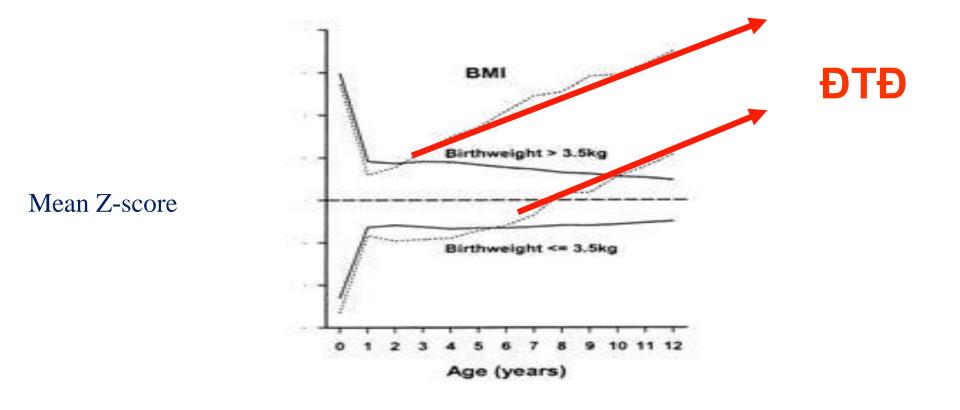




(Eriksson et al, Diab Care 2003; 26: 2006-10)

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





(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?

	9				?
T1	với tuổi thai	1/ - 1	T1. \	cân khi 4	E / ^:0
I hai to so	Vai filai fhai	IIIC CINN	i nira (	าดท เ/ทา Д.	<b>- 5</b> F1101 /
I Hai to so	voi tuoi mai	iuc siiii	Ima	Juli Kili T	J tuoi.

Type-1	50%

### ĐTĐ thai kỳ 20%

### ĐTĐ type 1, type 2 và ĐTĐ thai kỳ



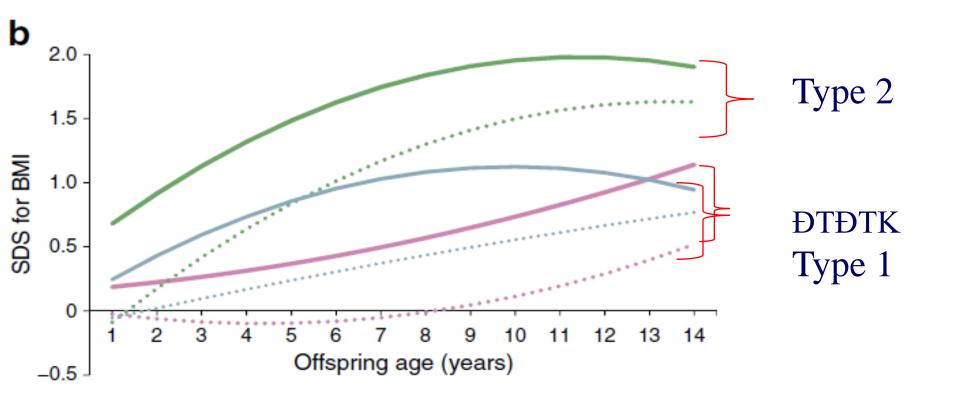
những trẻ nào có nguy cơ cao nhất bị béo phì từ nhỏ?

Tha	ai 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)	
ĐTĐT	K 20%	17% (0.65)	

Hammoud et al, Ped Res 2017; Neonatol, 2017, Diabetologia, 2018

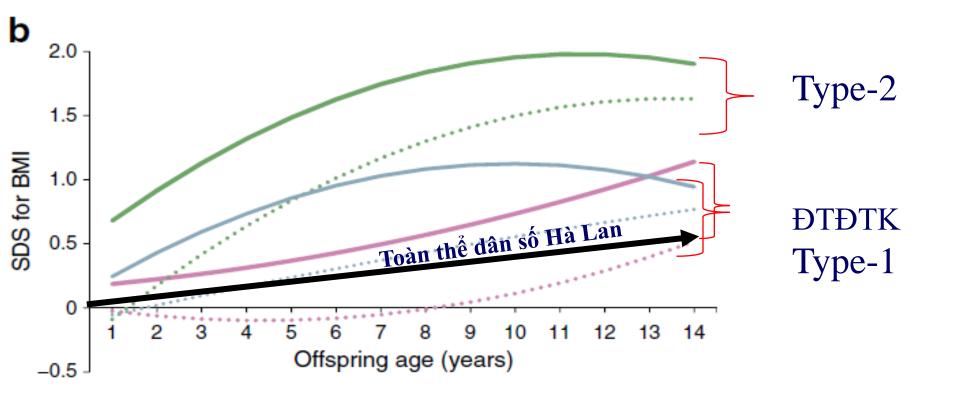
### Sự phát triển của trẻ có mẹ bị ĐTĐ type 1, type và ĐTĐ thai kỳ (Hammoud và cộng sự, Ped Res 2017 và Diabetologia, 2018)





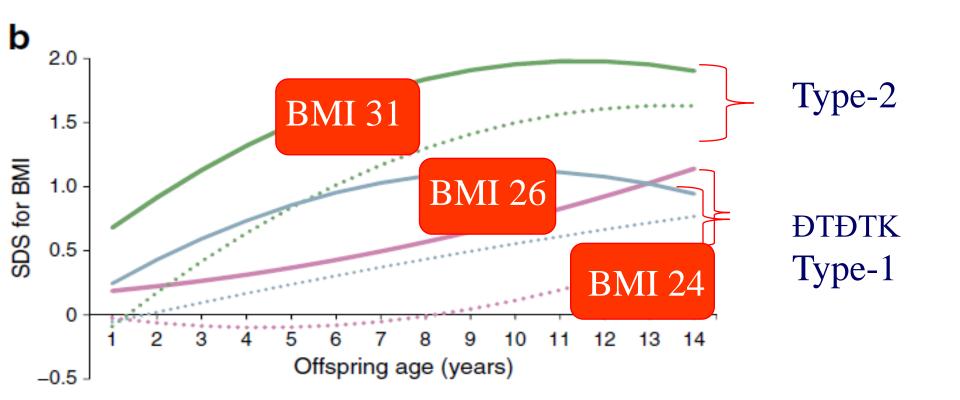
### Sự phát triển của trẻ có mẹ bị ĐTĐ type 1, type và ĐTĐ thai kỳ (Hammoud và cộng sự, Ped Res 2017 và Diabetologia, 2018)





### 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)







## 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.





- 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.

