

**Tartu Ülikool**  
**Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut**

**RASEDUSTULEMI SEOS GLÜKOOSI TOLERANTSUSE  
TESTI TULEMUSTEGA**

**Magistritöö rahvatervishoius**

**Triinu Kivitar**

**Juhendajad: Kristiina Rull, MD, PhD, SA Tartu Ülikooli Kliinikum,  
arst-õppejõud; Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituut, bio-  
ja siirdemeditsiini instituut, sünnitusabi, günekoloogia ja  
geneetika kaasprofessor  
Inge Ringmets, MSc, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja  
rahvatervishoiu instituut, biostatistika nooremlektor**

**Tartu 2021**

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 18.05.2021 lubada väitekiri terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Anne Kirss, MD, SA TÜK naistekliinik, vanemarst-õppejõud

Kaitsmine: 02.06.2021

## SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID .....	4
LÜHIKOKKUVÕTE .....	5
1. SISSEJUHATUS .....	6
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	8
2.1 Mõisted .....	8
2.2 Gestatsioonidiabeedi olemus .....	8
2.3 Gestatsioonidiabeedi levimus .....	9
2.4 Gestatsioonidiabeedi riskitegurid.....	11
2.5 Gestatsioonidiabeedi diagnoosimiseks kasutatavad testid.....	12
2.5.2 Glükohemoglobiin .....	14
2.5.3 Diagnoosimine Eestis .....	14
2.6 Gestatsioonidiabeedist tingitud tulemid emale ja vastsündinule .....	16
3. MAGISTRITÖÖ EESMÄRGID .....	19
4. MATERJAL JA METOODIKA.....	20
4.1 Andmestik .....	20
4.2 Töös uuritud tunnused ja andmete ettevalmistus .....	20
4.3 Andmeanalüüs .....	24
5. TULEMUSED .....	26
5.1 Gestatsioonidiabeedi ja selle riskitegurite levimus .....	26
5.2 Glükoosi tolerantsuse testi tulemus erinevate riskiteguritega naiste hulgas .....	27
5.2.1 Glükoosi tolerantsuse testi teostamise korrektsus erinevate riskiteguritega naiste hulgas.....	27
5.2.2 Gestatsioonidiabeedi esinemine erinevate riskitegurite korral .....	28
5.3 Gestatsioonidiabeedi diagnoosimise aeg .....	29
5.4 Ema ja vastsündinu rasedustulem .....	31
5.5 Rasedustulem piiripealse paastuglükoosi 5,1 mmol/l korral .....	34
6. ARUTELU .....	36
7. JÄRELDUSED JA ETTEPANEKUD .....	41
KASUTATUD KIRJANDUS .....	42
SUMMARY .....	45
TÄNUAVALDUS .....	47
CURRICULUM VITAE .....	48

## KASUTATUD LÜHENDID

ACOG – Ameerika Sünnitusabiartside ja Gynecoloogide Kolledž (*The American College of Obstetricians and Gynecologists*)

ADA – Ameerika Diabeediühing (*American Diabetes Association*)

Dgn - diagnoos

DM – diabeet (*diabetes mellitus*)

GDM – gestatsioonidiabeet (*gestational diabetes mellitus*)

GTT – glükoosi tolerantsuse test

HAPO – hüperglükeemia ja ebasoodsate raseduse tulemite uuring (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*)

HbA1c – glükohemoglobiin

IADPSG – Diabeedi ja Raseduse Uuringurühmade Rahvusvaheline Ühing (*the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group*)

IDF – Rahvusvaheline Diabeedi Föderatsioon (*the International Diabetes Federation*)

KMI – kehamassiindeks

NICE – Riiklik tervishoiu instituut Suurbritannias (*National Institute for Health and Care Excellence*)

PCOS – polütsüstiliste munasarjade sündroom

TÜK – Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum

WHO – Maailma Terviseorganisatsioon (*World Health Organization*)

## LÜHIKOKKUVÕTE

Kogu maailmas on ülekaalulisus ja rasvumine tõusev trend ning sellega seoses sageneb haigestumine diabeeti, sealhulgas gestatsioonidiabeeti (GDM). GDM on ainevahetushäire, mis avaldub tavaliselt raseduse teises pooles ning taandub peale lapse sünni. GDM-i diagnoositakse raseduse ajal tehtud glükoosi tolerantsuse testi (GTT) abil. GDM tõstab riski erinevate raseduse ja sünnitusega seotud tüsistuste tekkimiseks nii emale kui ka lapsele.

Käesoleva magistritöö eesmärk oli leida glükoosi tolerantsuse testi tulemuste seos rasedustulemiga nii emale kui vastsündinule SA Tartu Ülikooli Kliinikumi (TÜK) naistekliinikus 2018. aastal rasedusaegsel jälgimisel olnud naiste hulgas. Andmed pärinevad Tartu Ülikooli Kliinikumi infosüsteemist. Antud töö kogupalimi suuruseks oli 1806 naist.

Magistritöös hinnati GDM-i ja selle riskitegurite esinemist TÜK naistekliinikus rasedusaegsel jälgimisel olnud naiste hulgas. Rasedustulemeid võrreldi GDM-i suhtes madala ja kõrge riskiga rasedate hulgas. Eraldi võrreldi rasedustulemeid kõrge riskiga rasedate hulgas, kes jäeti GDM-i suhtes testimata, kes tunnistati GTT põhjal terveks ning GDM-iga naiste hulgas. Täiendavalt analüüsiti rasedustulemit piiripealse GTT tulemuse (paastuglükoos 5,1 mmol/l) rasedate hulgas.

Erinevate uuringugruppide võrdlemiseks kasutati Studenti t-testi, Fisheri testi, Wilcoxon testi või Pearsoni hii-ruut testi. Rasedustulemite esinemise seost riskitegurite olemasolu ja GTT tulemusega hinnati logistilise regressiooni mudelitega ning väljendati kohandamata ja kohandatud šansisuhete (AOR) ja 95% usaldusvahemikega (UI).

GDM-i esinemissagedus uuringus oli 13,6%. GDM-i riskiteguritest esines kõige rohkem ülekaalu (KMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) – 18,1% ning rasvumist (KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) – 11,6% rasedatest. Eesti raseduse jälgimise juhendi kohaselt testitakse korrektselt 2/3 kõrge riskiga naistest ning nendest 68,8% diagnoositakse GDM. Suurim šanss GDM-i haigestumiseks on neil naistel, kellel on GDM esinenud eelneva(t)e rasedus(t)e ajal (AOR 8,6; 95% UI 3,7–19,9) ja rasvunute hulgas (AOR 2,6; 95% UI 1,8–3,7). GDM-i korral on suurem risk makrosoomse lapse sünniks, sünnituse induktsiooniks ning sünnituseks keisrilõike teel, võrreldes madala GDM riskiga naistega. Makrosoomse lapse sünni esines GDM-i suhtes korrektselt testitud ja terveks tunnistatud naiste grupis peaaegu sama palju nagu GDM-iga naiste grupis, vastavalt 22,1% ja 23,6%. Piiripealse paastuglükoosi tulemusega naiste rasedustulemit sarnaneb pigem GDM-iga naiste tulemitega kui korrektselt testitud ja terveks tunnistatud naiste tulemitega.

## 1. SISSEJUHATUS

Järjest kasvav diabeedi juhtude arv maailmas on suureks rahvatervise väljakutseks. Sarnaselt diabeedile esineb oluliselt enam ka gestatsioonidiabeeti (GDM). GDM soodustab mitmete raseduse ja sünnitusega seotud tüsistuste teket nii emale kui lapsele. Lisaks on nii emal kui lapsel suurem risk haigestuda hilisemas elus diabeeti. Kuna GDM-i diagnoosimise kriteeriumid erinevates riikides ei kattu, on keeruline võrrelda haigestumist eri riikide vahel. GDM-i diagnoosimist ja edasist käsitlust mõjutavad sammuti piirkondlike tavade erinevus. GDM-i riskitegurite, diagnoosimise meetodite ja diagnoosi kriteeriumite ühtlustamine ning sarnastel printsiipidel diagnoositud GDM-iga tüsistunud raseduse tulemite uurimine on vajalik, et kujundada senisest tõhusamaid ravi- ja ennetusstrateegiaid. GDM-i avastamine raseduse ajal võimaldab tuvastada need naised, kellel on suur risk metaboolse sündroomi tekkimiseks hilisemas elus ning seejärel juba sekkuda nende riskide maandamiseks ja lükata edasi teist tüüpi diabeedi avaldumist. (1–3).

Rahvusvahelise Diabeedi Föderatsiooni (*The International Diabetes Federation – IDF*) hinnangul esines aastal 2019 maailmas 20 miljonil naisel ehk 16% elusa lapse sünnitanud naistest raseduse ajal hüperglükeemiat ning 84% oli see tingitud GDM-ist (4). Eestis on GDM-i levimus Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetel pidevalt tõusnud, olles 2019. aastal juba 11,9% kõikidest rasedatest (5).

Gestatsioonidiabeedi puhul on peamiseks riskiks tüsistused sünnitusel, mis on omakorda enamikel juhtudel tingitud loote makrosoomiast: õlgade düstookia, lapse sünnitrauma (rangluumurd, õlapõimiku närvikahjustus), sünnitusteede vigastused, suur verekaotus, keisrilõike vajadus. Naise kõrgeenenud vere glükoosisisaldus raseduse ajal põhjustab lootel hüperglükeemia ja hüperinsulineemia ning need omakorda viivad loote kiirele kasvule. Pärast sünnitust emalt tulev glükoosivool peatub järsult, kuid hüperinsulineemia vastsündinu veres püsib kauem, mistõttu esimestel elupäevadel on diabeeti põdeva ema vastsündinul oht hüperglükeemia tekkimiseks. Loote hüperinsulineemia pärsib kopsus surfaktandi sünteesi ning seega on nendel vastsündinutel sagedamini hingamishäireid. Raskematel juhtudel vajavad need lapsed respiratoorse distressi sündroomi tõttu ravi intensiivraviosakonnas. (3).

Tiidelepa 2016. aastal kaitsud magistritöös „Gestatsioonidiabeedi levimus ja tulemid emale ning vastsündinule aastatel 2006–2014 Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetel“ leiti, et enim on GDM seotud preeklampsia tekkimisega ja operatiivsete sünnituste arvu tõusuga. GDM-iga emade vastsündinutel oli oluliselt rohkem makrosoomiat, respiratoorset distress-sündroomi ja elustamisvajadust (6).

Maailmas püsib jõuline arutelu GDM-i diagnoosimise ja ravi kriteeriumite üle ning ei ole ühte kindlat juhendit GDM-i diagnoosimiseks (3). Glükeeritud hemoglobiini (HbA1c) määramist, mida kasutatakse ühe võimalusena teist tüüpi diabeedi diagnoosimiseks, rasedatel ei kasutata. Glükohemoglobiin näitab kolme kuu keskmist veresuhkru taset, kuid süsivesikute ainevahetus muutub alles raseduse teisel poolel. Seega ei jõua glükohemoglobiin veel nii kiiresti tõusta. Seni enim levinud seisukoht on, et gestatsioonidiabeedi diagnoosimise kuldstandard on glükoosi tolerantsuse test (GTT) raseduse teisel poolel. (7).

Eestis kasutatakse alates 2011. aastast GDM-i testimiseks ja diagnoosimiseks HAPO (*Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome*) uuringu tulemustel põhinevaid IADPSG (*Diabeedi ja Raseduse Uuringurühmade Rahvusvaheline Ühing - the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group*) heakskiidetud kriteeriume. HAPO uuringus osales 23 000 naist 15 riigist. Uuringu tulemusena näidati veenvalt, et ka mõõdukas hüperglükeemia tingib tüsistunud raseduse kulu (8, 9). Alates 2011. aastast Eestis kasutusel olnud raseduse jälgimise juhendi kohaselt peeti GTT normväärtusteks paastuglükoosi väärtust  $\leq 5,1$  mmol/l, 60 minutit pärast 75g glükoosilahuse manustamist  $\leq 10,0$  mmol/l ning 120 minutit pärast lahuse manustamist  $\leq 8,5$  mmol/l (10). 2018. aastal koostatud Eesti raseduse jälgimise juhendi kohaselt on testi normväärtused paastuglükoos  $< 5,1$  mmol/l, 60 minutit pärast koormust  $< 10,0$  mmol/l ja 120 minutit pärast koormust  $< 8,5$  mmol/l (9). Vähemalt ühe kõrgema väärtuse korral diagnoositakse GDM (9, 10). Kuni 2018. aastani loeti rasedad, kelle GTT ainsaks hälbivaks tulemuseks oli paastuglükoos 5,1 mmol/l terveks, kuid uuema juhendi kohaselt on tegemist GDM-iga. Arvestades diagnoosikriteeriumite muutust juhendis tekib küsimus kui palju rasedustüsistusi esineb nendel rasedatel, kes varasemate diagnoosikriteeriumite järgi (Eesti raseduse jälgimise juhend 2011) tunnistati terveks, kuid rangemate kriteeriumite kohaselt (Eesti raseduse jälgimise juhend 2018) peaksid saama GDM-i diagnoosi ja vastava ravi ning kas rangemad diagnoosikriteeriumid tagavad emale ja lapsele soodsamad tulemid.

## 2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

### 2.1 Mõisted

**APGAR hinne** – skaala vastsündinu seisundi hindamiseks sünni järgselt esimesel ja viiendal eluminutil. Hinnatakse südame löögisagedust, hingamist, lihastoonust, reflekside esinemist ja naha jume, tulemused liidetakse. Skoor võib jääda vahemikku 0–10 palli. Normiks loetakse > 7 palli. (11).

**Hüperglükeemia** – seisund, mille puhul vere glükoositase on tõusnud üle normi (12).

**Hüperinsulineemia** – seisund, mille puhul insuliini sekretsioon organismis on tõusnud (13).

**Hüpoglükeemia** – seisund, mille puhul vere glükoositase on langenud alla normi (14).

**Insuliiniresistentsus** – seisund, mille puhul rakkude tundlikkus insuliini toime suhtes on langenud (15).

**Makrosoomia** – vastsündinu seisund, mille puhul lapse sünnikaal on soole ja raseduse kestusele vastavalt kohandatud üle 95 protsentiili (16).

**Paastuglükoos** – vere glükoositase pärast 8–14 tunni paastumist (17).

**Preeklampsia** – raseduse ajal tekkiv hüpertensioon (süstoolne vererõhk 140 mmHg või rohkem ja diastoolne vererõhk 90 mmHg või rohkem), millele on lisandunud teiste organite kahjustuse sümptomid, kõige sagedamini proteiinuuria. Preeklampsia tekib pärast 20. rasedusnädalat ning taandub pärast sünnitust. (9).

### 2.2 Gestatsioondiabeedi olemus

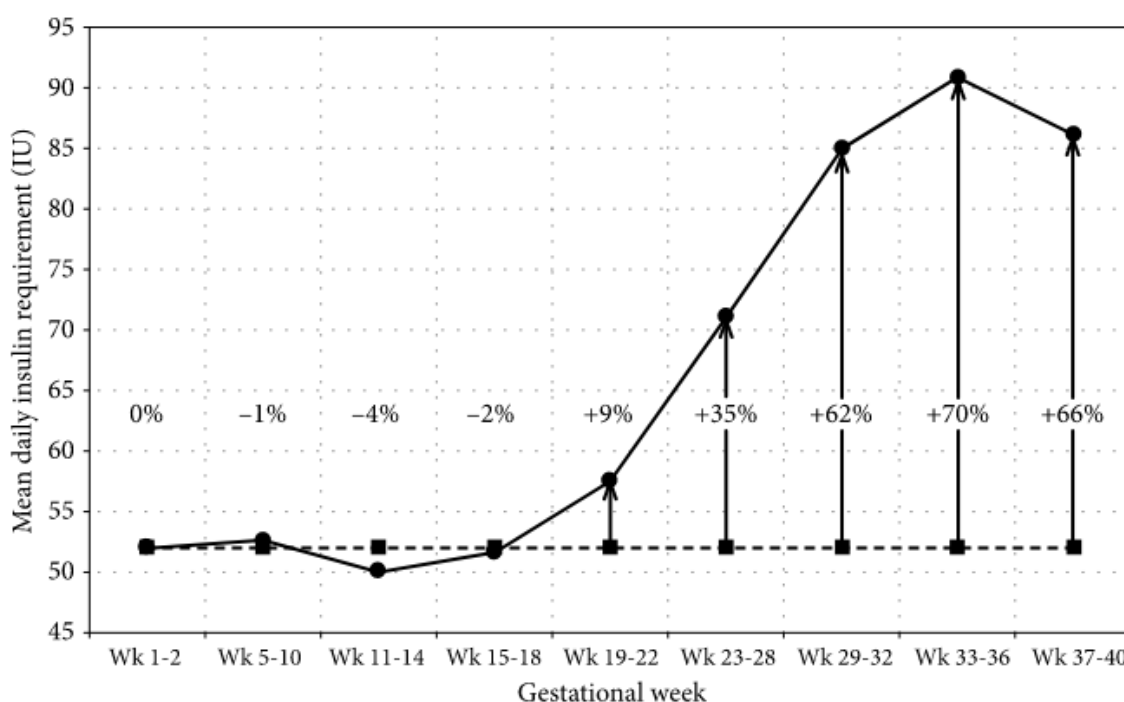
Gestatsioondiabeet (*gestational diabetes mellitus* – GDM) ehk rasedusaegne diabeet on ainevahetushaigus, mille tulemusena tõuseb vere glükoosisisaldus. GDM avaldub pärast 20. rasedusnädalat ning taandub peale sünnitust. Kui glükoosi ainevahetushäire diagnoositakse enne 20. rasedusnädalat on tegemist raseduseelse diabeediga, mis esines varasemalt varjatud kujul. (9, 18).

Raseduse ajal väheneb insuliinitundlikkus naise organismis 50–60%. Ilma glükoositaluvushäireta naistel kompenseerivad selle pankrease beetarakud, insuliini tootmise suurenemisega. Glükoositaluvushäirega naistel on endogeense insuliini sekretsioon ebapiisav, mis viib glükoositaseme tõusuni. (15).

Insuliiniresistentsus raseduse ajal on oluline teema, millel on märkimisväärne mõju raseduse lõpptulemusele. Raseduse ajal tekkival insuliiniresistentsusel on mitmeid mehhanisme. Oluline on teada insuliiniresistentsuse põhjuseid ja tagajärgi raseduse ajal, et rakendada GDM-iga naistele võimalikult head ravi, mis on oluline nii ema kui lapse

seisukohalt. Insuliinitundlikkuse vähenemine raseduse ajal on osaliselt põhjustatud platsenta hormoonidest ning osaliselt muudest rasvumise ja rasedusega seotud teguritest. Ema hüperglükeemia põhjustab loote hüperglükeemiat ja hüperinsulineemiat, mis põhjustab eelkõige loote makrosoomiat. Viimastel aastakümnetel on reproduktiivses eas naiste rasvumine suurenenud, mis on põhjustanud füsioloogilise insuliiniresistentsuse suurenemist. (19).

Raseduse alguses on tühja kõhu ja söögi järgse glükoosi kontsentratsioon tavaliselt madalam kui mitte rasedatel naistel. Kõrgenenud paastu või söögi järgne glükoosisisaldus raseduse ajal võib hästi kajastada rasedusele eelnenud diabeedi esinemist, kuid selle tuvastamiseks pole kriteeriumeid veel kindlaks määratud (18). Esimest tüüpi diabeediga naistel suureneb insuliinivajadus raseduse teisel poolel keskmiselt 70% (Joonis 1) (20).



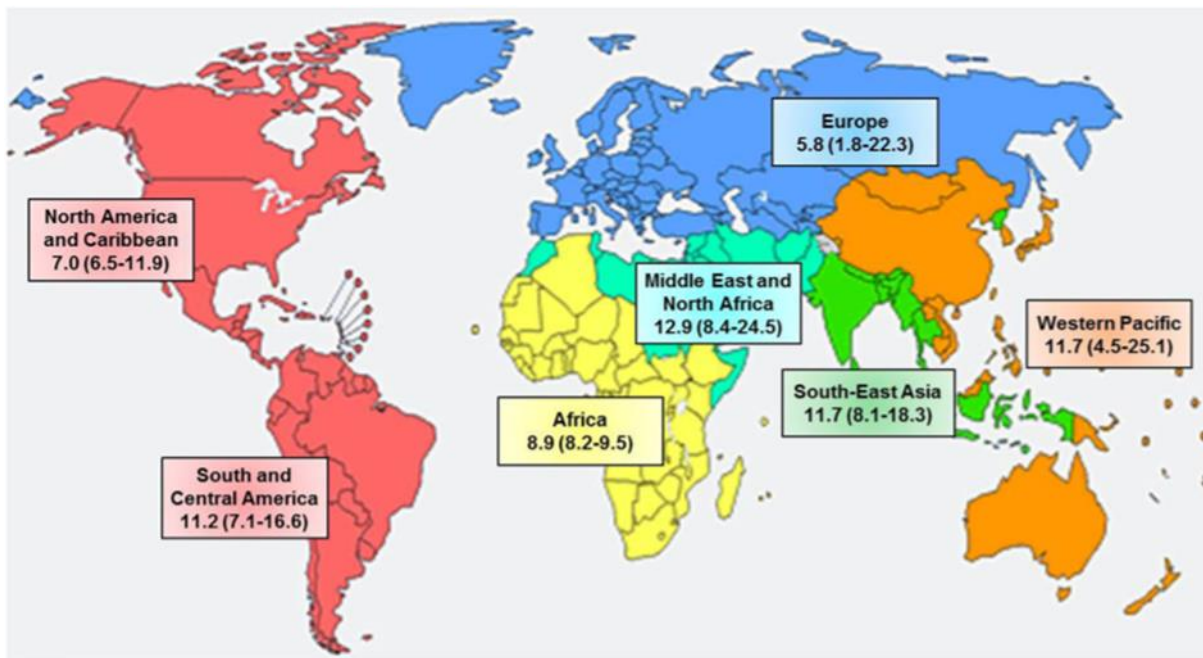
**Joonis 1.** Päevane keskmine insuliinivajadus raseduse jooksul I tüüpi diabeediga naistel. Kriipsjoon tähistab raseduseelset insuliini vajadust ja protsent näitab insuliinivajaduse suurenemist või vähenemist raseduseelse taseme suhtes (20)

## 2.3 Gestatsioonidiabeedi levimus

### 2.3.1 Gestatsioonidiabeedi levimus maailmas

Viimase kahekümne viie aasta jooksul on GDM-i diagnoosimise kriteeriumeid mitmeid kordi muudetud ning organisatsioonidel üle maailma on erinevad soovitused. Lisaks erinevatele testimise meetoditele on erisusi testide tulemuste tõlgendamises. Üle maailma erinevate GDM-i diagnoosimise kriteeriumite langetamisega on seotud ka haiguse diagnoosimise suurenemine.

Erinevate diagnoosimise kriteeriumite tõttu on keeruline võrrelda GDM-i levimust maailmas (joonis 2). (1, 21, 22).



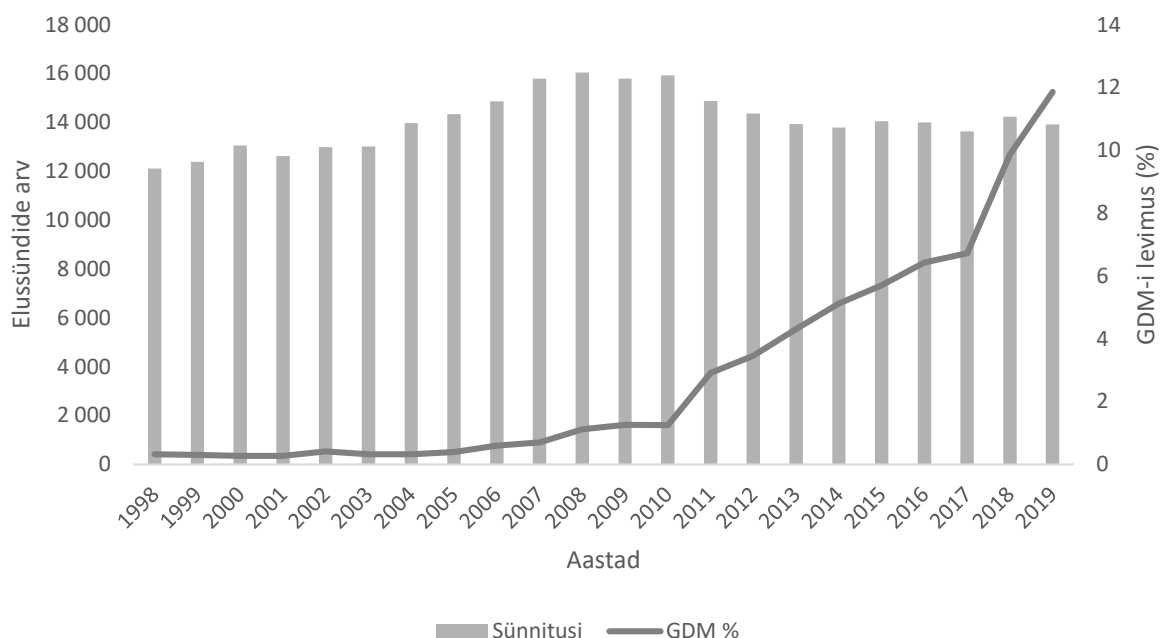
**Joonis 2.** Gestatsioondiabeedi levimuse (%) keskmine ning min ja max erinevates WHO piirkondades, aastatel 2005–2015 (1)

Larrabure-Torrealva jt (22) Peruu läbi viidud 1300 rasedaga läbilõikelises uuringus lähtuti GDM-i diagnoosimisel IADPSG kriteeriumitest ning saadi levimuseks 16%. Behboudi-Gandevani jt (21) koostatud süstemaatilises ülevaates ja meta-analüüsis kasutati 51 populatsioonipõhise uuringu andmeid, milles osales kokku 5 349 476 rasedat naist. Kogu maailmas oli GDM-i koondatud üldine levimus, sõltumata diagnoosi kriteeriumitest, 4,4%. IADPSG kriteeriumeid jälgides oli GDM-i koondatud üldine levimus 10,6%, mis oli kaasatud uuringute hulgas suurim. GDM-i suurim ja väiksem levimus sõltumata skriinimise kriteeriumitest leiti Ida-Aasias (11,4%) ja Austraalias (3,7%). Kõige rangemad diagnoosimise kriteeriumid on IADPSG soovitusel. Meta-analüüsi tulemustest selgus, et rangemate diagnoosimise kriteeriumite korral on GDM-iga naiste arv märkimisväärselt suurem võrreldes leebemate diagnoosimise kriteeriumitega. (21).

### 2.3.2 Gestatsioondiabeedi levimus Eestis

Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi kohaselt on GDM-i diagnoosimine tõusnud iga aastaga. 2010. aastast on elussündide arv Eestis vähenenud, kuid GDM-i levimus suurenenud. 1998.–2010. aastal oli GDM levimus Eestis alla 2% kõikidest elussündidest (joonis 3). 2010. aastast hakkas levimus kasvama, jõudes peaaegu 3%-ni, mis võib olla tingitud 2011. aastal

valminud Eesti raseduse jälgimise juhendis (10) toodud uutest kriteeriumitest. Sellest aastast alates on GDM-i levimus Eestis tõusnud iga aastaga ligikaudu 0,5%, olles jõudnud 2017. aastaks 6,7%-ni. 2018. aastal koostatud Eesti raseduse jälgimise juhendis (9) diagnoosimise kriteeriumite korrigeerimine tõstis mõnevõrra levimust veelgi, mis oli 2019. aastal 11,9%. (5, 23).



**Joonis 3.** Elussündide arv ja gestatsioondiabeedi levimus Eestis aastasel 1998–2019 (5, 23)

## 2.4 Gestatsioondiabeedi riskitegurid

Ülekaalulisus on insuliiniresistentsuse peamine põhjus ja insuliini tundlikkuse muutused raseduse ajal on osaliselt seotud ema rasvamassiga. Raseduse ajal täheldatakse naiste rasvamassi olulist suurenemist. Uuringud on näidanud, et ülekaal ja rasvumine on olulised riskitegurid GDM haigestumiseks (11, 22, 24). Larrabure-Torrealva jt (22) viisid Peruus läbi 1300 rasedaga läbilõikelise uuringu GDM-i levimuse ja selle riskitegurite ning depressiooni hindamiseks. GDM-i diagnoosimisel lähtuti IADPSG kriteeriumitest ning depressiooni hindamiseks kasutati tervise küsimustikku (*the Patient Health Questionnaire-9*). GDM diagnoositi umbes 16% rasedatest, ülekaalulisuse ja depressiooni levimus oli vastavalt 24,4% ja 10,6%. Selles uuringus oli rasvunud naistel 1,64 korda suurem šanss (OR 1,64; 95% UI 1,03–2,61) ja diabeedi esinemise korral perekonnas 1,51 korda suurem šanss (OR 1,51; 95% UI 1,10–2,07) GDM diagnoosimiseks. Depressiooni esinemise korral oli naisel 1,54 korda suurem šanss (OR 1,54; 95% UI 1,09–2,17) GDM-i diagnoosimiseks. Täiendavate GDM-iga seotud tegurite hulka kuuluvad naise vanus, rasvumine ja tervishoiuteenuste kasutamine.

Uuringud on näidanud, et PCOS-i (polütsüstiliste munasarjade sündroom) esinemine on riskiteguriks GDM-i haigestumisel (25, 26). Samas Soomes Mustaniemi jt (24) läbi viidud uuringust ei selgu, et PCOS oleks GDM riskitegur. Vastuolulisi uuringute tulemusi võivad mõjutada erinevad GDM diagnoosimise kriteeriumid ning asjaolu, et ülekaal ja rasvumine on tihedalt seotud nii PCOS-i kui ka GDM-iga. Samast uuringust selgus, et GDM-iga naised olid vanemad, suurema KMI-iga, neil oli varasemalt rohkem rasedusi ning sünnitusi võrreldes kontrollgrupiga. Oluliseks oli ema varasem GDM-i põdemine ning lähisugulastel esinev DM.

Üheks GDM-i riskiteguriks on liigne kaaluiive raseduse ajal. Esmaseks sekkumiseks pärast GDM-i diagnoosimist on toitumis- ja liikumisnõustamine, et hoida glükoosisisaldus veres normi piires (2, 27). Gou jt (27) Hiinas tehtud uuringus osales 1523 GDM-iga rasedat, eesmärk oli uurida rasedusaegset kaaluiivet, ning selgus, et 31,8% naistest esines liigset kaaluiivet, hoolimata toitumisnõustamisest. Kaaluiive on tihedalt seotud vastsündinu kaaluga, liigse kaaluiibe korral suurenes šanss makrosoomse lapse sünniks 2,2 korda (AOR 2,20; 95% UI 1,5–3,5). Samuti suurenes šanss 2,45 korda sünnitada keisrilõike teel (AOR 1,45; 95% UI 1,13–1,87). Liigse kaaluiibe korral suurenes šanss vastsündinu hüpoglükeemia tekkeks 3,8 korda (AOR 3,8; 95% UI 1,2–12,0). Samas 29,6% naistest esines ebapiisavat kaaluiivet, mis võis olla tingitud liiga rangest dieedist või ülemäärasest füüsilisest aktiivsusest, mis tõstis riski enneaegseks sünnituseks. Seega peaks olema GDM-iga naised toitumise ja liikumise osas hästi nõustatud ja jälgitud, et tagada raseduse jooksul optimaalne kaaluiive, ära hoidmiseks ebasoodsaid tulemeid nii emale kui lapsele. (27).

## **2.5 Gestatsioondiabeedi diagnoosimiseks kasutatavad testid**

GDM-i tuvastamiseks kasutakse nii universaalset kui riskipõhist skriinimist: paastuglükoosi määramine, juhusliku glükoosi määramine, suukaudne glükoosi tolerantsuse test. Glükoosi tolerantsuse testi puhul kasutakse nii 75 g kui ka 100 g glükoosi koormust. Glükoosi koormus grammides tähendab kui palju glükoosi manustatakse rasedale testi alguses. Samuti võib olla testi kestus nii kaks kui ka kolm tundi. Erinevus seisneb selles, milliseid väärtusi peetakse normiks ning mitu testi ajal mõõdetud väärtust peab olema normist kõrgem, et GDM-i diagnoosida. (28). On uuritud glükosuuria tuvastamist ühe diagnoosimise viisina, kuid see on loetud ebausaldusväärseks madala spetsiifilisuse tõttu. Glükosuuriat loetakse üheks markeriks, mis võib viidata GDM olemasolule ja seda käsitletakse haiguse riskitegurina. (29). Erinevad organisatsioonid maailmas soovivad erinevaid teste ja diagnoosi kriteeriumeid GDM avastamiseks (7). Maailmas enim kasutatud diagnoosimise kriteeriumid on toodud tabelis 1.

**Tabel 1. Maailmas enim kasutatud gestatsioondiabeedi diagnoosi kriteeriumid**

Organisatsioon	Testimise aeg: rasedusnädal	Kasutatav test	Diagnoosimiseks vajalikud kõrgemad väärtused*	Paastuglukoos (mmol/l)	1-tunni plasmaglukoos (mmol/l)	2-tunni plasmaglukoos (mmol/l)	3-tunni plasmaglukoos (mmol/l)
IADPSG (30)	24.–28.	2h 75g GTT	1	5,1–6,9	≥ 10,0	≥ 8,5	**
WHO (18)	raseduse jooksul	2h 75g GTT	1	5,1–6,9	≥ 10,0	8,5–11,0	**
ADA (31)	24.–28.	2h 75g GTT	1	≥ 5,1	≥ 10,0	≥ 8,5	**
NICE (32)	24.–28.	2h 75g GTT	1	≥ 5,6	**	≥ 7,8	**
ACOG (33)	24.–28.	2 astmeline: 1. 50g GTT 2. 3h 100g GTT	2	≥ 5,3	≥ 10,0	≥ 8,6	≥ 7,8
EESTI (9)	Esimene trimester ja 24.–28.	2h 75g GTT	1	≥ 5,1	≥ 10,0	≥ 8,5	**

\*Diagnoosimiseks vajalikud kõrgemad väärtused, mitu GTT jooksul mõõdetud väärtust peab olema normis kõrgem, et diagnoosida GDM

\*\*Väärtust ei mõõdetata

### 2.5.1 Glükoosi tolerantsuse test

Enamikel juhtudel kasutatakse 75 g glükoosi tolerantsuse testi (GTT) (9, 18, 30–32). GTT teostamisel peab rase olema eelnevalt 8–14 tundi söömata, võetakse esimene proov paastuglükoosi määramiseks. Seejärel manustatakse patsiendile suukaudselt 75 g glükoosi lahustatuna 300 ml vees viie minuti jooksul, teine proov glükoosi määramiseks võetakse 60 minutit pärast lahuse joomist ning kolmas 120 minutit pärast lahuse joomist. Glükoos määratakse testi jooksul plasmast. Kapillaarverest glükoosi määramine glükomeetriga ei ole testiks sobiv (17). ACOG (Ameerika Sünnitusabiarstide ja Gynecoloogide Kolledž – *The American College of Obstetricians and Gynecologists*) soovib kasutada kaheastmelist testimist, mille puhul manustatakse esmalt suukaudu 50 g glükoosilahust, millele järgneb ühe tunni möödudes plasmaglükoosi määramine. Naised, kelle glükoosi tase ületab normväärtusi, läbivad seejärel 100 g glükoosiga kolme tunnise GTT. (33).

### 2.5.2 Glükohemoglobiin

Raseduse ajal muutub naise kehas hemoglobiini kontsentratsioon veres suureneva veremahu ja loote rauavajaduse tõttu ning väheneb paastuglükoosi tase (18). Sellest tulenevalt on rasedatel madalam glükohemoglobiini (HbA1c) tase kui mitte rasedatel. Neid tegureid tuleks arvesse võtta HbA1c tulemuste tõlgendamisel rasedatel (34). Samuti võivad HbA1c tulemused varieeruda erinevates populatsioonides naistel 4,0–6,0% (34). Renz jt (7) koostasid süstemaatilise ülevaate ning viisid läbi meta-analüüsi, et kindlaks teha HbA1c tulemuste täpsus GDM-i diagnoosimisel. Analüüs sisaldas kaheksat uuringut, milles oli kokku 6406 rasedat naist, kellest 1044 oli diagnoositud GDM. Uuringu tulemustest selgus, et HbA1c testil on kõrge spetsiifilisus, kuid madal tundlikkus, põhjustades seega vähe valepositiivseid tulemusi, kuid palju valenegatiivseid juhtumeid. Selle põhjal sobib HbA1c väärtuse määramine regulaarseks testimiseks, kuid diagnoosi täpsustamiseks oleks vaja kasutada tundlikumat testi.

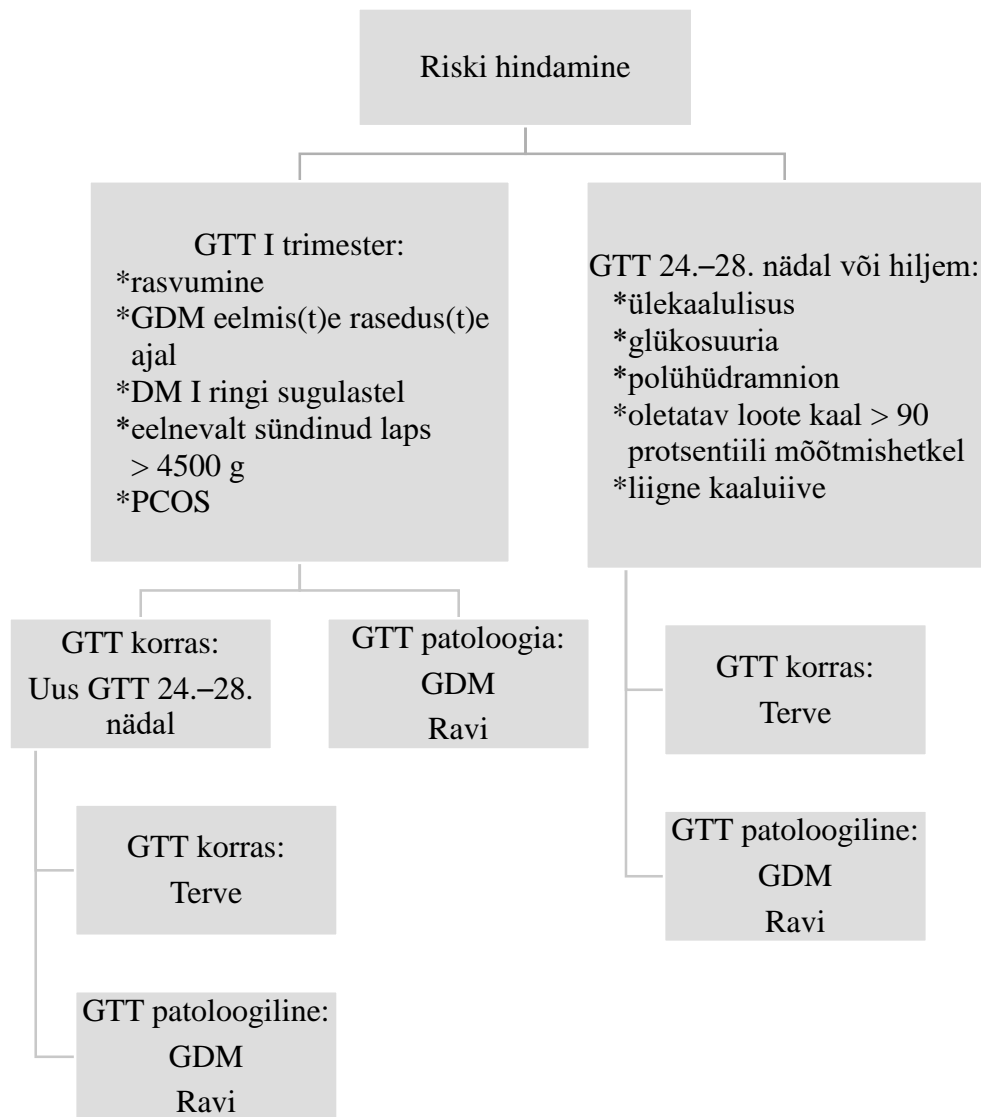
### 2.5.3 Diagnoosimine Eestis

Eestis praegu kasutusel oleva raseduse jälgimise juhendi kohaselt määratakse kõikidel rasedatel esimesel vastuvõtul paastu- või juhusliku glükoosi väärtus. Naiste puhul, kelle paastuglükoosi väärtus on  $\geq 7$  mmol/l ja/või juhuslik glükoosi väärtus  $\geq 11,0$  mmol/l, on tegemist väljakujunenud diabeediga ning sellisel juhul GTT ei teostata, vaid suunatakse naine diabeediga rasedatega tegelevasse keskusesse. Rasedad, kelle paastuglükoosi väärtus jääb vahemikku 5,2–6,9 mmol/l või juhusliku glükoosi väärtus 7,0–10,9 mmol/l tuleb GTT teostada raseduse esimesel trimestril. Lisaks tuleb teostada GTT esimesel trimestril rasedatel, kellel on

raseduseelne KMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kellel on olnud GDM eelmis(t)e rasedus(t)e ajal, esimese ringi sugulastel, kellel on polütsüstiliste munasarjade sündroom või juhul kui anamneesis on makrosoomse (lapse sünnikaal > 4500 g) lapse sünd. Normist hälbiva GTT tulemuse korral on tegemist diabeedi või glükoositaluvushäirega enne rasedust, kuid see loetakse lihtsuse huvides GDM-iks, sest käsitlus on sama. GTT normipärase tulemuse korral tuleb GTT korrata raseduse 24.–28. nädalal. GDM-i diagnoositakse, kui teisel trimestril teostatud testil esineb vähemalt üks kolmest plasmaglükoosi väärtusest on üle normi. (9).

GTT loetakse korrektselt teostatuks, kui see on tehtud pärast raseduse 20. nädalat või kui GDM on diagnoositud juba raseduse esimesel poolel tehtud GTT põhjal. Kui raseduse esimesel poolel on tehtud GTT ja selle tulemus on olnud normis ning pärast raseduse 20. nädalat ei ole GTT uuesti tehtud, siis loetakse GTT mitteteostatuks (joonis 4).

2011. aastal koostatud Eesti raseduse jälgimise juhendi kohaselt oli GTT normväärtusteks paastuglukoos  $\leq 5,1$  mmol/l, 60 minutit pärast lahuse manustamist  $\leq 10,0$  mmol/l ning 120 minutit pärast lahuse manustamist  $\leq 8,5$  mmol/l (10). 2018. aastal koostatud Eesti raseduse jälgimise juhendis on testi normaalväärtused pisut rangemad: paastuglukoos < 5,1 mmol/l, 60 minutit pärast koormust < 10,0 mmol/l ja 120 minutit pärast koormust < 8,5 mmol/l (9). Kuni 2018. aastani loeti rasedad, kelle GTT ainsaks hälbivaks tulemuseks oli paastuglukoos 5,1 mmol/l terveks, korrigeeritud kriteeriumite kohaselt on tegemist GDM-iga. Arvestades diagnoosikriteeriumite muutust juhendis tekib küsimus kui palju rasedustüsistusi esineb nendel rasedatel, kes varasemate diagnoosikriteeriumite järgi (Eesti raseduse jälgimise juhend 2011) tunnistati terveks, kuid rangemate kriteeriumite kohaselt (Eesti raseduse jälgimise juhend 2018) peaksid saama GDM diagnoosi ja vastava ravi.



**Joonis 4.** Gestatsoionidiabeedi diagnoosimise kriteeriumid Eestis vastavalt glükoosi tolerantsuse testi (GTT) tegemise ajale ja tulemusele (9)

## 2.6 Gestatsoionidiabeedist tingitud tulemid emale ja vastsündinule

Uuringud on näidanud, et sõltumata GDM-i diagnoosimise kriteeriumitest on ravitulemused üsna sarnased ning GDM-i ravimine vähendab raseduse ebasoodsaid tulemeid. GDM-i ravimisel vähenevad lapse sünnikaal, sh makrosoomia, keisrilõike vajadus ning õlgade düstokia ning sellest tulnevad traumad. (5).

GDM on üheks riskiteguriks preeklampsia tekkel. Preeklampsia korral esineb rasedal hüpertensioon, lisaks muude organite funktsioonihäire. 75% juhtudel kaasneb preeklampsia korral hüpertensioonile proteiinuuria, aga võib esineda ka maksafunktsiooni ja verehüübimise häireid, raskematel juhtudel hüpertensiivne kriis, aju- ja kopsuturse ning eklampsia. Preeklampsia tekib pärast 20. rasedusnädalat ning taandub pärast sünnitust. Preeklampsia

riskiteguriteks on kroonilised haigused (sealhulgas GDM), esmane rasedus, vanus > 40 eluaasta, lähisugulastel esinenud preeklampsia, ülekaal. (9). Texases tehtud uuringus, kus osales 1813 GDM-iga naist, selgus, et preeklampsiaga naised olid nooremad, suurema KMI-iga ning oluliselt suurema kaaluiibega raseduse ajal. Lastel, kelle emal oli GDM ning tekkis ka preeklampsia, oli sünnituse ajal iseloomulik madalam keskmine sünnikaal, võrreldes naistega, kellel oli GDM aga ei olnud preeklampsiat. Rasedatel, kellel oli lisaks GDM-ile ka preeklampsia täheldati kõrgemat sünnituse induktsiooni osakaalu ning keisrilõike vajadust. Lisaks leiti seos, et glükoosi väärtuste kasvades tõusis ka preeklampsia juhtumite arv. Raseduseelne rasvumine on GDM-ist sõltumatu preeklampsia riskitegur. (35).

Loote ja vastsündinu kasvu hindamiseks on koostatud mitmeid kasvu -ja kaalukõveraid. Tegemist on olulise vahendiga, et hinnata lapse kasvu ja kaudselt ka tervislikku seisundit (36–39). Arenenud riikides hinnatakse loote kaalu ultraheli abil (36, 39). Raseduse ajal kasutatakse Hadlocki valemit, mis arvestab ultrahelis mõõdetud kiiruluude vahelist mõõtu, peaümbermõõtu, kõhuümbermõõtu ja reieluu pikkust. Makrosoomseks loetakse kui loote oletatav kaal ultraheliuuringul on > 90 protsentiili. (36). Vastsündinu kaalu hindamiseks on kasutusel veelgi rohkem kaalukõveraid. Sildveri jt (37) on koostanud Eestis aastatel 1995–2012 elusalt sündinud vastsündinute andmete põhjal poistele ja tüdrukutele kasvukõverad. Igapäevapraktikas kasutatakse laialdaselt Fentoni (39) kasvukõveraid ning need sisaldavad nii ajalisel kui ka enneaegselt sündinud lapsi. Fentoni kasvukõverate väljatöötamisel kasutati kuut rahvastikupõhist uuringut, mis hõlmasid 3 986 456 sündi erinevates maades. *INTERGROWTH-21* projekt põhineb kaheksa linna populatsioonil, mis hõlmas 59 137 naist, ajavahemikus 2009 mai kuni 2013 august (40).

Sildveri jt (37) registripõhises uuringus sünnikaalukõverate ja sünnikaalu mõjutavate tegurite kohta leiti, et Eesti laste sünnikaalud on suured ja Skandinaaviamaade sünnikaaludega võrreldavad. Antud uuringu tulemustest selgus, et raseduse ajal tekkivad tüsistused (rasedusdiabeet, preeklampsia, eklampsia, aneemia ning enneaegse sünnituse ja raseduse katkemise oht) mõjutavad lapse kaalu rohkem kui ema kroonilised haigused (neeruhaigus, südamehaigus, diabeet, kõrgvererõhktõbi). Raseduse ajal tekkivatest tüsistustest on GDM ja aneemia sünnikaalu tõstvad tegurid ning preeklampsia, eklampsia, enneaegse sünnituse ja raseduse katkemise oht sünnikaalu vähendavad tegurid. Lisaks on esmasünnitajate lapsed väiksema sünnikaaluga kui korduvsünnitajate lapsed. (37). GDM-i puhul on sünnitusega seotud tüsistusteks kõrge keisrilõike risk, õlgade düstokia ja sünniteede trauma tekkimise risk, mis on sageli tingitud suurest lootest. Suur loode on tingitud ema tõusnud vere glükoosisisaldusest, mis toob kaasa loote hüperinsulineemia. (3).

GDM-iga naistel on täheldatud suuremat riski sünnituseks keisrilõike teel (41). Kuigi keisrilõige on tavaline kirurgiline protseduur, mis aitab tõhusalt ära hoida ema ja loote haigestumist ja surma, on protseduuril võimalikud tüsistused nagu näiteks, sünnitusjärgne verejooks, infektsioon ning armide mõju. Suurem risk tüsistusteks on erakorraliste keisrilõigete korral. (42). Seega oleks kasulik hinnata GDM-iga naiste seas esmase keisrilõike vajaduse riski (41). HAPO (*Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome*) uuringus leiti, et ema glükoositaseme tõusu puhul on 8–11% suurem tõenäosus sünnitada keisrilõike teel (8). Phaloprakarn jt (41) viisid läbi 385 GDM-iga naisega uuringu (esmase keisrilõike levimus 33,8%), et hinnata, millised tegurid tõstavad keisrilõike vajaduse riski. Keisrilõikega lõppenud rasedustest oli 70% tingitud sünniteede ja loote sobimatusel, 23,8% oli plaanilisi keisrilõikeid makrosoomse loote tõttu ja 6,2% erakorralised keisrilõiked, mis olid tingitud loote patoloogilisest südame löögisagedusest.

Kulliku (43) 2014. aastal kaitstud magistritöös „Keisrilõigete osamäär ja põhjuste analüüs Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetel“ leiti, et GDM-iga naistel on 2,1 korda suurem šanss esmase keisrilõike näidustuseks (OR 2,01; 95% UI 1,80–2,24) ning 3,4 korda suurem šanss korduva keisrilõike näidustuseks (OR 3,43; 95% UI 2,99–3,93), võrreldes loomuliku sünnitusega. Varajane keisrilõike vajaduse riski hindamine koos muudetavate riskitegurite juhtimisega nagu toitumise jälgimine võib vähendada esmase keisrilõike vajadust GDM-iga naistel ning parandada seeläbi sünnitusabi tulemusi (41).

HAPO uuringu tulemustest selgub neli peamist tüsistust GDM-iga naistel ning nende lastel: lapse oodatav sünnikaal > 90 protsentiili, esmane keisrilõige, vastsündinu kliiniline hüperglükeemia ning loote hüperinsulineemia. Lisaks oli GDM diagnoosiga naiste hulgas rohkem enneaegseid sünnitusi (enne 37. rasedusnädalat), vastsündinu õlgade düstookiat või muid sünnivigastusi, suuremat vajadust intensiivse vastsündinu hoolduse järele ning emadel preeklampsiat. Ema kerge hüperglükeemia, mille puhul ei saa GDM-i selgelt diagnoosida, on seotud oluliste perinataalsete probleemidega, mille mõjusid on võimalik ravi abil vähendada, kuigi tegemist ei ole GDM-iga (8).

### 3. MAGISTRITÖÖ EESMÄRGID

Magistritöö eesmärk on leida glükoosi tolerantsuse testi tulemuste seos rasedustulemiga nii emale kui vastsündinule Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliinikus 2018. aastal rasedusaegsel jälgimisel olnud naiste hulgas.

Alaeesmärgid:

- Hinnata gestatsioondiabeedi ja selle riskitegurite esinemissagedust rasedate naiste hulgas.
- Võrrelda glükoosi tolerantsuse testi tulemusi erinevate gestatsioondiabeedi riskiteguritega naiste hulgas.
- Analüüsida ema ja vastsündinu rasedustulemi seost glükoosi tolerantsuse testi erinevate tulemustega.
- Hinnata rasedustulemit piiripealse glükoosi tolerantsuse testi tulemuse (paastuglükoos 5,1 mmol/l) korral.

## 4. MATERJAL JA METOODIKA

### 4.1 Andmestik

Tegemist on ristläbilõikelise uuringuga. Valimi moodustavad 2018. aastal SA Tartu Ülikooli Kliinikumi (TÜK) naistekliinikus rasedusaegsel jälgimisel olnud rasedad. Andmed pärinevad TÜK infosüsteemist. Uuringusse kaasati rasedad, kes pöördusid rasedusaegseks jälgimiseks TÜK naistekliinikusse ajaperioodil 01.01–31.12.2018. Uuring on kooskõlastatud Tartu Ülikooli inimuuringu eetika komiteega (protokolli number: 322/M-17 17.08.2020). Uuringusse kaasati naised, kes olid raseduse alguses jälgimisel mõnes teises haiglas, kuid hiljem TÜK naistekliinikus. Nende naiste kohta ei ole kättesaadavad kõik uuritavad andmed, kuid selliseid rasedaid oli üksikuid. Valimist arvati välja rasedad, kellel oli varasemalt diabeet diagnoositud, kes ei sünnitanud TÜK naistekliinikus ning kelle rasedus katkes enne 22. rasedusnädalat. Riskitegurite hindamisel kuulusid valimisse ka mitmikrasedused ( $n = 35$ ), kuid rasedustulemite hindamisel arvati nad valimist välja, kuna nende puhul on normid teised. TÜK infosüsteemist koguti järgnevad andmed:

1. **Elektrooniliselt rasedakaardilt** isikukood; kaal enne rasedust või raseduse alguses, pikkus, kehamassiindeks (KMI), loodete arv; visiidi kuupäev, raseduse kestus visiidil, kehakaal visiidil; rasedusaegsete diagnooside loetelu, kuupäev; hospitaliseerimised, kuupäev, diagnoosid; retseptid, kuupäev, toimeaine; varasemad sünnitused, kuupäev, ajalisus, varasema lapse sugu ja kaal; operatsioonid; suhkrutõve esinemine lähisugulastel.
2. **Elektrooniliselt sünnikaardilt** isikukood; raseduse kestus sünnituse hetkel; sünnitusviis; sünnipuhused ja järgsed diagnoosid; verekaotus; sündinud lapse (laste) isikukood(id), sünnikaal, pikkus, Apgar 1. minutil, Apgar 5. minutil.
3. **E-laborist** isikukood; kuupäev, uuring: glükoos (a5184); uuringu tulemus.
4. **Radioloogiliste uuringute andmebaasist** isikukood; ultraheli uuringu kuupäev ja kirjeldus.

Isikukood oli vajalik erinevate andmete kokkuviimiseks ning seda ei kaasatud andmeanalüüsi.

### 4.2 Töös uuritud tunnused ja andmete ettevalmistus

#### **Gestatsioondiabeedi riskitegurid.**

**KMI** arvutatati valemi järgmise järgi: kehakaal (kg) / pikkus (m)<sup>2</sup>. Riskiteguriks loeti kehamassi indeksit raseduse alguses  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Eraldi hinnati ülekaalulisi (KMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) ning rasvunud (KMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) naisi.

**Varasema gestatsioondiabeedi** (GDM) esinemise kohta info saamiseks rakendati andmeväljale „varasemad sünnitused“ tekstiotsingut märksõnadega „GDM“, "rasedusajal tekkiv suhkurtõbi“, „gestatsioondiabeet“, „O24.4“.

**Varasema polütsüstiliste munasarjade sündroomi** (PCOS) esinemise kohta info saamiseks rakendati tekstiotsingut märksõnadega „PCOS“, „polütsüstilised munasarjade sündroom“, „drilling“ rasedakaardi andmeväljadele „rasedakaardi diagnoosid“, „klastuse andmed“ ja „operatsioonid“.

**Diabeedi esinemine lähisugulastel** märgiti ära juhul, kui diabeet esines esimese astme sugulastel, st vanematel või õdedel-vendadel.

**Polühüdramnioni** olemasolu kohta saadi andmed radioloogiliste uuringute andmebaasist, rakendades tekstiotsingut märksõnadega „polühüdramnion“, „ lootevee hulk suurenenud“, „LVI >20“, „normist rohkem“.

### **Glükoosi tolerantsuse testi tulemused ja gestatsioondiabeedi esinemine**

E-laborist saadud kuupäeva, kellaaja ja analüüside arvu järgi tehti kindlaks, kas tegemist oli paastuglükoosi, juhusliku glükoosi või glükoosi tolerantsuse testi (GTT) tulemusega. Kui ühel päeval oli tehtud 3 analüüsi, siis oli tegemist GTT-ga, ühe analüüsi korral oli tegemist kas paastuglükoosi või juhusliku glükoosi väärtusega. Hindamaks, kas GTT teostati õigel ajal, arvutati raseduse suurus analüüsi teostamise ajal sünnituse kuupäeval olnud raseduse kestuse põhjal. Välja jäeti analüüsid, mis olid teostatud enne rasedust või pärast sünnitust.

GDM-i esinemist hinnati GTT alusel. Lisaks rakendati tekstiotsingut andmeväljast „rasedakaardi diagnoosid“ märksõnadega „GDM“, "rasedusajal tekkiv suhkurtõbi“, „gestatsioondiabeet“, „O24.4“.

### **Rasedustulemid**

**Preeklampsia** diagnoosi kohta saadi andmed rasedakaardilt tekstiotsinguga andmeväljast „rasedakaardi diagnoosid“ ja „hospitaliseerimised“ ning sünnikaardilt „sünnipuhused- ja järgsed diagnoosid, märkused“ kasutades märksõnu „preeklampsia“, „O13“, „O14“.

**Enneaegne sünnitus** määrati raseduse kestuse järgi sünnituse hetkel. Enneaegne sünnitus on sünnitus raseduse kestuses 22 nädalat + 0 päeva kuni 36 nädalat + 6 päeva, ajaline sünnitus alates 37 nädalat + 0 päeva.

**Sünnitusviis** – vaginaalne (loomulikult teel, vaakumsünnitus) või keisrilõige ja **verekaotus** olid toodud eraldi andmeväljades ega vajanud töötlemist.

**Sünnituse induktsiooni** kohta saadi info andmeväljast „sünnitustoimingud“, kasutades tekstiotsingut märksõnaga „indutseerimine“.

**Sünnitusteede trauma** kohta saadi info märksõnadega: „kolmanda astme“, „perineumi III“, „neljanda astme“, „perineumi IV“, „emakakaela“, „O70.2“, „O70.3“ või „O71.3“ tekstiotsingu tegemisel andmeväljades „hospitaliseerimised“, „sünnitusdiagnoosid“ ja „märkused“.

**Õlgade düstokia** kohta saadi andmed andmeväljaest „hospitaliseerimised“ ja „märkused“ tekstiotsinguga märksõnu: „õlgade“ ja „O66.8“ kasutades.

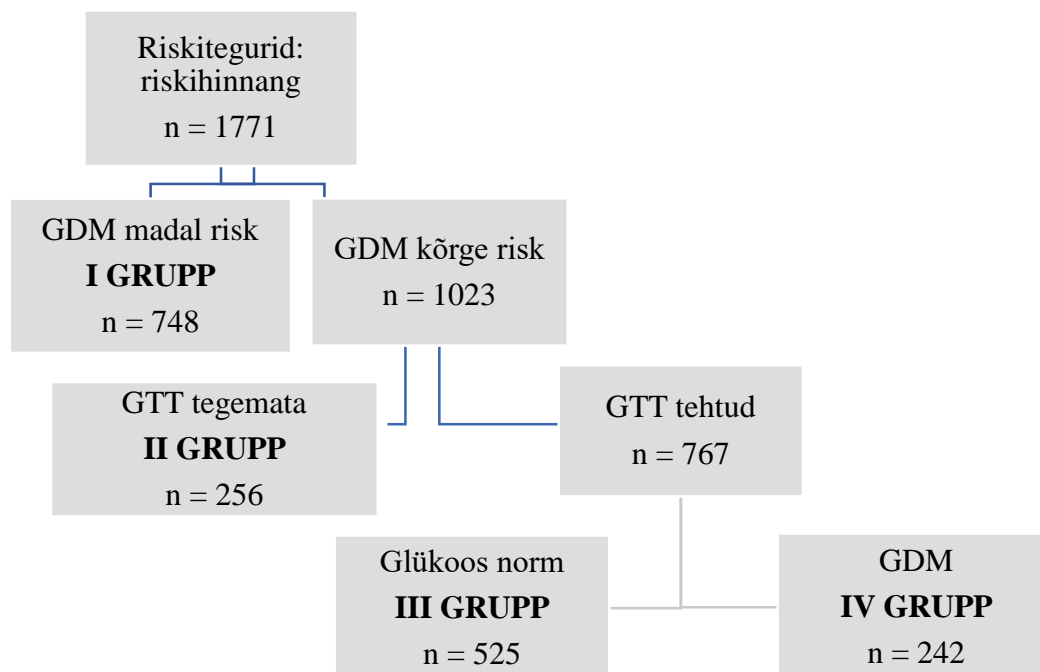
**Makrosoomseks** peetakse vastsündinut, kelle sünnikaal on üle 95 protsentiili soole ja raseduse kestusele kohandatud sünnikaalu. Aluseks võeti sünnikaalukõverad *Intergrowth-21st* (*The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century*) (16).

**Hüpoksia** esinemist hinnati vastsündinu Apgari hinde põhjal, eraldi 1. ja 5. minutil. Hüpoksiaks peetakse Apgar hinnet alla 7 palli ning vaadeldi binaarse tunnusena.

### **Rasedustulemite hindamisel kasutatavad uuringugrupid**

Rasedad jaotati GDM-i riski ja GTT teostamise ning selle tulemuse alusel uuringugruppidesse Eesti raseduse jälgimise 2018. aasta juhendi põhjal (9). Rasedustulemite võrdlemiseks moodustatakse neli uuringugruppi (joonis 5). GTT loetakse teostatuks, kui seda on tehtud vastavalt algoritmile (joonis 4).

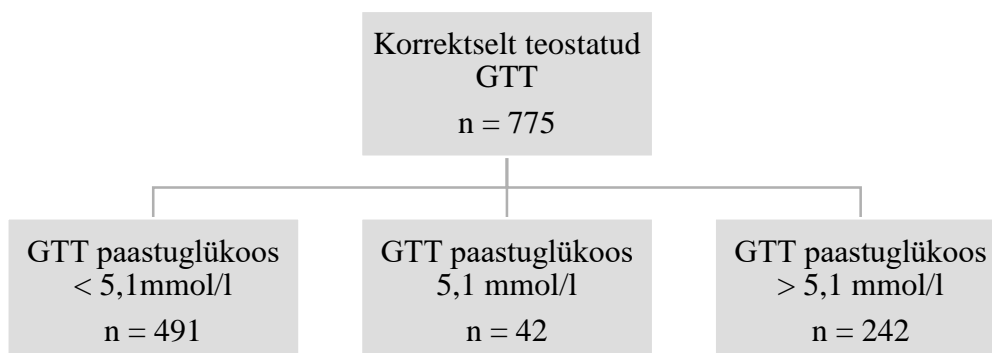
- I. GDM-i suhtes madal risk, GTT ei ole vajalik (nn. kontrollgrupp)
- II. GDM-i suhtes kõrge risk, GTT ei ole tehtud
- III. GDM-i suhtes kõrge risk, GTT tehtud, selle alusel terve
- IV. GDM-i suhtes kõrge risk, GTT tehtud, selle alusel gestatsioondiabeet



**Joonis 5.** Valimi jaotumine uuringugruppidesse vastavalt gestatsioondiabeedi (GDM) riskile ning glükoosi tolerantsuse testi (GTT) tegemise ajale ning selle tulemusele

Rasedustulemeid hinnati eraldi ka piiripealse glükoosi tolerantsuse testi tulemuse korral.

Korrektsest teostatud GTT tulemuste alusel jagati rasedad kolme gruppi: GTT paastuglukoos < 5,1 mmol/l, GTT paastuglukoos 5,1 mmol/l ning GDM grupp, st paastuglukoos > 5,1 mmol/l (joonis 6) ning piiripeale GTT tulemuse (paastuglukoos 5,1 mmol/l) ja rasedustulemi vahelise seose hindamiseks võrreldi neid grupe omavahel.



**Joonis 6.** Korrektsest teostatud glükoosi tolerantsuse testi (GTT) tulemuse saanud rasedate jaotumine kolme gruppi vastavalt GTT paastuglukoosi väärtusele

### 4.3 Andmeanalüüs

Riskitegureid kirjeldati ja nende esinemist hinnati kogu valimis ning eraldi GDM-iga ja GDM-ita naiste hulgas. Binaarsete tunnuste kohta esitati sagedus ja osakaalud (%) ning pidevate tunnuste kohta keskmine ja standardhälve. GDM gruppide võrdlemiseks kasutati binaarsete tunnuste korral Fisheri testi või Pearsoni hii-ruut testi ning pidevate tunnuste korral Wilcoxon'i astaksumma testi. Statistiliselt oluliseks erinevuseks loeti testi tulemus, mille  $p$ -väärtus jäi alla 0,05.

GTT korrektset teostamist erinevate riskitegurite kandjate hulgas kirjeldati sageduse ja osakaaludega (%). Korrektse testimise korral gestatsioonidiabeedi esinemise ja erinevate riskitegurite vahelisi seoseid hinnati logistiliste regressioonimudelitega, iga riskiteguriga koostati eraldi mudel. Sõltuvaks tunnuseks oli kõikides mudelites GDM ning sõltumatuks tunnuseks erinev riskitegurid. Leiti nii kohandamata kui ka kohandatud šansside suhted koos 95% usaldusvahemikuga. Kõik regressioonimudelid kohandati ema vanusele ja eelnevalt sündinud laste arvule.

Eraldi kirjeldati GDM-i diagnoosimise aega (enne 20. rasedusnädalat *versus* hiljem) erinevate riskitegurite esinemise korral. Tulemused esitati sagedustabelis sageduste ja osakaaludena (%).

Rasedustulemite seost GTT tulemustega kirjeldati sagedustabelis vastavalt tunnuse tüübile kas sageduse ja osakaaluga (%) või keskmise ja standardhällbega. Seoste analüüsimiseks kasutati logistilisi regressioonimudeleid, iga tulemi kohta koostati eraldi mudel. Sõltuvateks tunnusteks olid preeklampsia, makrosoomse lapse sünd, enneaegne sünnitus, sünnitusviis, induktsioon, hüdrarnion ehk verekaotus üle 1000 ml, õlgade düstooia ja hüpoksia. Sõltumatu tunnusena vaadeldi GTT teostamist neljas grupis (joonis 5): I – madala riskiga rasedad, II – testimata riskiteguri kandjad, III – testitud ning terveks tunnistatud rasedad ning IV – GDM-iga rasedad. Kohandatud analüüsis võeti arvesse tegureid, mis kirjanduse põhjal võivad olla seotud uuritava tulemiga. Preeklampsia puhul kohandati mudelit sündide arvule ning ema KMI-le. Makrosoomse lapse sünni korral kohandati mudelit gestatsiooniajale ning ema KMI-le. Enneaegse sünnituse korral kohandati mudelit ema vanusele ning ema KMI-le. Keisrilõike teel sünnituse, induktsiooni, polühüdrarnioni, hüpoksia ning õlgade düstookia korral kohandati mudelit gestatsiooniajale ja lapse sünnikaalule. Tulemusena esitati kohandamata ja kohandatud šansside suhted koos 95% usaldusvahemikuga. Sünniteede trauma ja GTT tulemuse vahelist seost ei saanud hinnata, kuna lahkliha III ja IV järgu rebendeid esines valimis liiga vähe.

Rasedustulemeid kolmes GTT grupis (joonis 6) kirjeldati vastavalt tunnuste tüübile kas sageduste ja osakaaludega (%) või keskmise ja standardhälbega. Kolme grupi võrdlemiseks kasutati binaarsete rasedustulemite korral Fisheri täpset testi ning pidevate korral Kruskal-Wallise testi.

Andmete ettevalmistuseks, kirjeldamiseks ja analüüsimiseks kasutati statistikaprogrammi STATA 14.0.

## 5. TULEMUSED

### 5.1 Gestatsioondiabeedi ja selle riskitegurite levimus

Tartu Ülikooli Kliinikumi Naistekliinikus oli 2018. aastal rasedusaegsel jälgimisel 2027 naist. Magistritöö valimist arvati välja 221 naist, kellest 24 oli eelnevalt diabeediga ning ülejäänutel puuduvad andme raseduse või sünnituse kohta (näiteks rasedus katkes varem või sünnitasid mõnes teises keskkuses). Seega koguvälimi suuruseks jäi 1806 naist (89,2% kõikidest jälgitud rasedatest). Naiste keskmine vanus oli  $30,9 \pm 5,0$  eluaastat ning keskmine KMI enne rasedust  $23,9 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>. Esmassünnitajaid oli 671 (37,2%).

GDM diagnoositi 243 naisel (13,5%), GDM-ita naise oli 1563 (86,5%). Ilma GDM-ita naiste keskmine vanus oli  $23,3 \pm 4,2$  eluaastat ning keskmine KMI enne rasedust  $23,3 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup>, esmassünnitajaid oli 607 (38,8%) (tabel 2).

GDM-iga naiste keskmine vanus oli  $32,3 \pm 5,2$  eluaastat ning keskmine KMI enne rasedust  $27,6 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup>. Esmassünnitajaid oli 64 (26,3%). GDM-iga naiste raseduseelne KMI oli oluliselt kõrgem ( $p < 0,001$ ) ning vanus oluliselt suurem ( $p < 0,001$ ) kui GDM-ita naistel. Esmassünnitajaid oli GDM-iga naiste hulgas 12,5% vähem kui GDM-ita naiste hulgas ( $p = 0,002$ ). GDM-iga naistel on eelnevate laste arv keskmiselt 2,2 ning GDM-ita naiste hulgas 1,9 ( $p < 0,001$ ).

Ülekaalulisi (KMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) või rasvunud (KMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) naise oli GDM grupis oluliselt rohkem kui GDM-ita naiste hulgas, ülekaalulisi vastavalt: 26,3% ja 16,8% ( $p = 0,001$ ) ning rasvunuid 34,6% versus 8,0% ( $p < 0,001$ ). GDM-i diagnoosi saanud naiste hulgas oli oluliselt rohkem naise, kellel varasem rasedus oli tüsistunud GDM-i või makrosoomse lapse sünniga, vastavalt 15,1% versus 1,0% ( $p < 0,001$ ) ning 4,9% versus 1,0% ( $p < 0,001$ ). Diabeedi esinemine lähisugulastel GDM grupis oli 16,7% ning kontrollgrupis 7,9% ( $p < 0,001$ ). Polütsüstiliste munasarjade sündroomi (PCOS) esinemise osakaal koguvälimises 0,4%, GDM grupis 0,8% ning kontrollgrupis 0,4%. Tegemist ei ole statistiliselt olulise erinevusega ( $p = 0,346$ ). Naise, kellel leiti ultraheliuuringul lootevee hulga suurenemine osakaal koguvälimises on 2,7%, GDM grupis 5,3% ning kontrollgrupis 2,3% ( $p = 0,029$ ).

**Tabel 2. Gestatsioondiabeedi (GDM) riskitegurite esinemine kogu valimis, GDM-iga ja GDM-ita naiste hulgas ning GDM gruppide võrdlus**

<b>Riskitegur</b>	<b>Kogu valim n=1806 (100%)</b>	<b>GDM-ga n=243 (13,5%)</b>	<b>GDM-ta n=1563 (86,5%)</b>	<b>P-väärtus</b>
KMI (kg/m <sup>2</sup> )*	23,9 ± 4,7	27,6 ± 6,1	23,3 ± 4,2	< 0,001
Ema vanus (aasta)*	30,9 ± 5,0	32,3 ± 5,2	30,6 ± 5,0	< 0,001
Eelnevate sünnituste arv*	2,0 ± 1,0	2,2 ± 1,0	1,9 ± 1,0	< 0,001
Esmasünnitaja **	671 (37,2)	64 (26,3)	607 (38,8)	0,002
KMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> **	209 (11,6)	84 (34,6)	125 (8,0)	< 0,001
KMI 25–29,9 kg/m <sup>2</sup> **	369 (18,1)	64 (26,3)	262 (16,8)	< 0,001
Makrosoomne laps anamneesis**	39 (2,2)	12 (4,9)	27 (1,7)	< 0,004
GDM varem**	37 (3,3)	27 (15,1)	10 (1,0)	< 0,001
Diabeedi esinemine lähisugulastel**	164 (9,1)	40 (16,5)	124 (7,9)	< 0,001
PCOS**	8 (0,4)	2 (0,8)	6 (0,4)	0,346
Polühüdrarnion**	48 (2,7)	12 (4,9)	36 (2,3)	0,029

\*Pidevate tunnuste korral keskmine ± standardhälvete

\*\*Binaarsete tunnuste korral sagedus (osakaal (%))

## 5.2 Glükoosi tolerantsuse testi tulemus erinevate riskiteguritega naiste hulgas

### 5.2.1 Glükoosi tolerantsuse testi teostamise korrektsus erinevate riskiteguritega naiste hulgas

GTT-le suunamine GDM-i riskitegurite esinemisel ei ole ühtlane. Korrektselt testimiseks loetakse testimist vastavalt algoritmile (joonis 4). GTT loetakse korrektselt teostatuks, kui see on tehtud raseduse 24.–28. nädalal või kui GDM on diagnoositud juba raseduse esimesel poolel tehtud GTT põhjal. Kui raseduse esimesel poolel on GTT teostatud ja tulemus on olnud normis ning raseduse teises pooles ei ole GTT enam tehtud, siis loetakse GTT mitteteostatuks.

Naistel, kellel esines GDM eelneva(t)e rasedus(t)e korral, 94,6% (tabel 3). Normist suurema KMI-iga (> 25 kg/m<sup>2</sup>), naiste testimine on erinev. Rasvunud naistest (KMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) testitakse korrektselt 85,6%. Samas ülekaalulistest naistest (KMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>), testitakse korrektselt vaid 64,4%. Korduvrasedate naiste hulgast, kellel esineb anamneesis makrosoomse lapse sünd testitakse korrektselt 87,2% ning naistest, kelle lähisugulastel esineb diabeeti on

korrektselt testitud 81,7%. Lisaks on suhteliselt suur hulk rasedaid (13,7%, n = 248), kellel esineb muu riskitegur, mille tõttu tuleb GTT teostada: liigne kaaluiive, glükosuuria või ultraheli uuringul loote mass üle 90% protsentiili, nende korral on korrektselt testitud 96,8% naistest. Polühüdrarnioni ja PCOS korral on korrektse GTT testimise osakaal madalam, vastavalt 64,6% ja 62,5%. See võib tuleneda riskiteguri hilisemast avastamisest, võrreldes teiste riskiteguritega. Ükskõik millise tabelis 3 toodud riskiteguri kandjate hulgas suunatakse õigel ajal testile 3/4 rasedatest (74,5%).

**Tabel 3. GTT teostamine erinevate gestatsioondiabeedi riskiteguritega naistel**

<b>Riskitegur</b>	<b>Ei testitud</b>	<b>Korrektselt testitud</b>	<b>Korrektselt testitud osakaal (%)</b>
KMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> n = 209	30	179	85,6
KMI 25–29,9 kg/m <sup>2</sup> n = 326	116	210	64,4
Makrosoomse lapse sünd anamneesis n = 39	5	34	87,2
GDM eelneva(t)e rasedus(t)e ajal n = 37	2	35	94,6
Diabeedi esinemine lähisugulastel n = 164	30	134	81,7
PCOS* n = 8	3	5	62,5
Polühüdrarnion n = 48	17	31	64,6
Muu** n = 248	8	240	96,8
Vähemalt üks riskitegur n = 1041	264	776	74,5

\*Rasedusele eelnev polütsüstiliste munasarjade sündroom (PCOS)

\*\*Muu – liigne kaaluiive, glükosuuria või suure lapse kahtlus

### **5.2.2 Gestatsioondiabeedi esinemine erinevate riskitegurite korral**

Korrektselt testitud riskitegurite kandjate hulgas diagnoositi GDM-i 68,6% rasedatest. Naistel, kellel oli GDM-i esinenud ka varem, diagnoositi käesoleva raseduse ajal GDM-i 77,1%, šans haigestuda GDM-i eelneva GDM-iga naistel oli 8,6 korda suurem (AOR 8,6; 95% UI 3,7–19,9) kui neil, kellel ei olnud varasealt GDM-i diagnoositud (tabel 4). Samuti oli oluliselt suurem

šanss GDM-i haigestuda naistel, kellel KMI oli  $> 30 \text{ kg/m}^2$  (AOR 2,6; 95% UI 1,8–3,7) võrreldes normaalkaaluliste naistega (KMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ ).

Korrektsest testitud naistel muude riskitegurite korral – makrosoomse lapse ( $> 4500 \text{ g}$ ) sünd anamneesis, diabeedi esinemine lähisugulastel, PCOS, polühüdrarnion ning muu põhjus GTT teostamiseks – korral olulist seost GDM-i diagnoosimisega ei leitud. Üheks võimalikuks põhjuseks võis olla riskitegurite madal sagedus valimis.

**Tabel 4. Korrektsest GTT-ga testitud naistel (n = 868) GDM-i esinemise seos erinevate riskiteguritega, šansside suhe (OR) ja 95% usaldusvahemik (UI)**

Riskitegur	Korrektsest testitud, terved*	Korrektsest testitud, GDM*	OR (95% UI)	AOR (95% UI)**
KMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	94 (52,5)	85 (47,5)	2,4 (1,7–3,4)	2,6 (1,8–3,7)
KMI 25-29,9 $\text{kg/m}^2$	146 (69,5)	64 (30,5)	0,9 (0,7–1,3)	0,9 (0,6–1,3)
Makrosoomse lapse sünd anamneesis (lapse sünnikaal $> 4500 \text{ g}$ )	22 (64,7)	12 (35,3)	1,2 (0,6–2,5)	0,9 (0,4–1,9)
GDM eelneva(t)e rasedus(t)e ajal	8 (22,9)	27 (77,1)	7,1 (3,1–15,9)	8,6 (3,7–19,9)
Diabeedi esinemine lähisugulastel	94 (70,1)	40 (29,9)	0,9 (0,6–1,4)	0,8 (0,6–1,3)
PCOS	3 (60,0)	2 (40,0)	1,5 (0,2–8,8)	1,2 (0,2–7,4)
Polühüdrarnion	19 (61,3)	12 (38,7)	1,4 (0,7–2,9)	1,7 (0,8–3,6)
Muu põhjus GTT teostamiseks	193 (80,4)	47 (19,6)	0,4 (0,3–0,6)	0,4 (0,3–0,7)

\* Andmed on esitatud absoluutarvude ja suhteliste sagedustena (%)

\*\*Logistilise regressiooni mudel on kohandatud ema vanusele ja eelnevalt sündinud laste arvule

### 5.3 Gestatsioonidiabeedi diagnoosimise aeg

Osade riskitegurite korral, KMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , GDM eelmis(t)e rasedus(t)e ajal, DM esimese ringi sugulastel, eelnevalt makrosoomse lapse sünd, PCOS, tuleb GTT teostada raseduse esimesel trimestril. Rohkem kui pooled GDM-iga rasvunud naistest said diagnoosi raseduse esimesel poolel (52,9%), samuti eelneva(t)e rasedus(t)e ajal GDM-i põdenud naised (51,9%). Seega on tegemist tugevate riskiteguritega. Varajane diagnoosimine on vajalik, raviga võimalikult varakult alustamiseks ning seeläbi tüsistuste ärahoidmiseks.

Nendel, kellel esimese testimisega GDM-i ei diagnoosita, tuleb uuesti teostada GTT 24.–28. rasedusnädalal. Osade riskitegurite puhul ei ole vaja GTT varakult teha, vaid see tuleb teostada 24.–28. nädalal. Ometi on ka nende riskitegurite korral saadud GDM-i diagnoos enne 20. rasedusnädalat. Ülekaalulistest naistest (KMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>), kes on saanud GDM diagnoosi on enam kui veerand (28,1%) saanud selle enne 20. rasedusnädalat. Samuti on GTT teostatud enne 20. rasedusnädalat ja GDM-i diagnoositud üksikutel juhtudel polühüdrarnioni (8,3%); glükosuuria, loote liiga suure kaalu (oletatav loote kaal > 90 protsentiili mõõtmishetkel) ja ema liigse kaaluübe (8,5%) korral.

Riskitegurite puhul nagu KMI vahemikus 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> (GDM-iga naistest diagnoos ≥ 20 nädalal 71,9%), makrosoomse lapse sünd anamneesis (66,7%), diabeedi esinemine lähisugulastel (57,5%), PCOS (100%), polühüdrarnion (91,7%), vähemalt ühe riskiteguri olemasolu (91,5%) ja muul põhjusel (liigse kaaluübe või glükosuuria korral) (91,5%) saadi GDM-i diagnoos enamasti pärast 20. rasedusnädalat (tabel 5).

**Tabel 5. GDM-i diagnoosimise aja jaotus erinevate riskitegurite korral**

<b>RISKITEGUR</b>	<b>GDM-ga naiste arv</b>	<b>GDM dgn &lt; 20 nädalat*</b>	<b>GDM dgn ≥20 nädalat*</b>
KMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> n = 209	85	45 (52,9)	40 (47,1)
KMI 25-29,9 kg/m <sup>2</sup> n = 326	64	18 (28,1)	46 (71,9)
Makrosoomse lapse sünd anamneesis n = 39	12	4 (33,3)	8 (66,7)
GDM eelneva(t)e rasedus(t)e ajal n = 37	27	14 (51,9)	13 (48,1)
Diabeedi esinemine lähisugulastel n = 164	40	17 (42,5)	23 (57,5)
PCOS** n = 8	2	0 (0,0)	2 (100,0)
Polühüdrarnion n = 48	12	1 (8,3)	11 (91,7)
Muu*** n = 248	47	4 (8,5)	43 (91,5)
Vähemalt üks riskitegur n = 1041	244	85 (34,8)	159 (65,2)

\* Andmed on esitatud absoluutarvude ja suhteliste sagedustena (%)

\*\*Rasedusele eelnev polütsüstiliste munasarjade sündroom (PCOS)

\*\*\*Muu (liigne kaaluübe, glükosuuria vm põhjus GTT-ks)

## 5.4 Ema ja vastsündinu rasedustulem

Ema ja vastsündinu tulemeid analüüsiti järgnevates gruppides: GDM-i suhtes madala riskiga naised, testimata riskiteguri kandjad, GTT korrektselt teostatud ja terved, GDM-i diagnoosiga naised.

Makrosoomse lapse sünd esines GDM grupis ja korrektselt testitud ning terveks tunnistatud naiste grupis sarnase tõenäosusega: 23,6% *versus* 22,1% juhtudel (tabel 6). Madala riski grupis ja testimata naiste grupis sündis suurekaalulisi lapsi vähem, vastavalt 10,2% ja 14,1%. Kõige suurema sünnikaaluga lapsed olid testitud ja tervete grupis ( $3685,0 \pm 492,3$  g), GDM grupis olid mõne võrra väiksema sünnikaaluga lapsed ( $3575,7 \pm 587,1$  g). Raseduse kestus oli madala riski grupis  $277,3 \pm 13,7$  päeva, testimata grupis  $278,7 \pm 12,0$ , testitud ja tervete grupis  $279,2 \pm 9,9$  ning GDM grupis  $274,8 \pm 12,5$  päeva. Raseduse lühem kestus GDM grupi naistel võib olla tingitud sellest, et nendel naistel teostatakse kõige rohkem sünnituse induktsioone (40,5%), testitud ja tervete grupis teostati sünnituse induktsioone ligikaudu kolmandikul naistest (32,2%), tervete ning testimata grupis veelgi vähem, vastavalt 21,9% ja 28,5%.

Kõige rohkem sünnitavad loomulikult teel madala riskiga naised (82,9%), mõnevõrra vähem testimata grupis olevad naised (80,5%). Testitud ja tervetest naistest sünnitavad loomulikult teel 75,6% ning GDM gruppi kuuluvatest naistest 66,5%. Kõige rohkem sünnitavad keisrilõike teel GDM gruppi kuuluvad naised (29,8%), samuti on enam kui viiendik keisrilõike teel sünnitajaid testitud ja tervete grupis (22,1%).

GDM ja erinevate rasedustulemite vahelised seosed on toodud tabelis 7. Testitud ja tervete naiste grupis oli 2,3 (AOR 2,3; 95% UI 1,6–3,2) korda suurem šans makrosoomse lapse sünniks võrreldes madala riskigrupiga ning GDM grupis 2,6 (AOR 2,6; 95% UI 1,7–3,9) korda suurem šans makrosoomse lapse sünniks võrreldes madala riskigrupiga.

GDM grupis oli kaks korda suurem šans ja testitud ning terveks tunnistatud naiste grupis 1,6 korda suurem šans sünnitada keisrilõike teel võrreldes madala riski grupiga, vastavalt AOR 2,0; 95% UI 1,4–2,9 ja AOR 1,6; 95% UI 1,2–2,2.

Testitud ja tervete naiste grupis oli 1,7 (AOR 1,7; 95% UI 1,3–2,1) korda suurem šans induktsiooniks võrreldes madala riskigrupiga ning GDM grupis 2,8 (AOR 2,8; 95% UI 2,0–3,9) korda suurem šans induktsiooniks võrreldes madala riskigrupiga.

Preeklampsia, enneaegse sünnituse, lapse soo, lahkliha III ja IV järgu rebendid, verekaotuse üle 1000 ml, õlgade düstokia ja hüpoksia esinemine (Apgar alla 7 palli), esimesel ja viiendal eluminutil, osas olulisi erinevusi gruppide vahel ei esinenud.

**Tabel 6. Rasedustulemite esinemine erinevate GTT tulemuste korral**

<b>Tulem</b>	<b>Madal risk</b>	<b>Testimata</b>	<b>Testitud terved</b>	<b>GDM</b>	<b>Kokku</b>
	<b>n = 748 (42,2%)</b>	<b>n = 256 (14,5%)</b>	<b>n = 525 (29,6%)</b>	<b>n = 242 (13,7%)</b>	<b>n = 1771 (100%)</b>
Preekalmpsia**	9 (1,2)	2 (0,8)	9 (1,7)	6 (2,5)	26 (1,5)
Makrosoomse lapse sünd**	76 (10,2)	36 (14,1)	116 (22,1)	57 (23,6)	285 (16,1)
Raseduse kestus (päevades)*	277,3 ± 13,7	278,7 ± 12,0	279,2 ± 9,9	274,76 ± 12,5	277,7 ± 12,3
Enneaegne sünnitus**	41 (5,5)	11 (4,3)	16 (3,1)	16 (6,6)	84 (4,7)
Lapse sünnikaal (grammides)*	3445,9 ± 540,7	3544,0 ± 533,4	3685,0 ± 492,2	3575,7 ± 587,1	3587,1 ± 575,1
Lapse sugu**					
poeg	370 (49,5)	114 (44,5)	274 (52,2)	122 (50,4)	880 (49,7)
tütar	378 (50,5)	142 (55,5)	251 (47,8)	120 (49,6)	891 (50,3)
Sünnitusviis**					
vaginaalne	620 (82,9)	206 (80,5)	397 (75,6)	161 (66,5)	1384 (78,2)
vaakum	20 (2,7)	5 (2,0)	12 (2,3)	9 (3,7)	46 (2,5)
ekstraktsioon					
keisrilõige	108 (14,4)	45 (17,5)	116 (22,1)	72 (29,8)	341 (19,3)
Sünnituse induktsioon**	164 (21,9)	73 (28,5)	169 (32,2)	98 (40,5)	504 (28,5)
Sünniteede trauma***	5 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,5)	1 (0,6)	8 (0,6)
Verekaotus > 1000 ml**	28 (3,8)	13 (5,3)	13 (2,5)	12 (5,0)	66 (3,7)
Õlgade düstokia***	5 (0,8)	4 (1,9)	8 (2,0)	4 (2,4)	21 (1,5)
Hüpoksia**					
1. minutil	29 (3,9)	13 (5,1)	22 (4,2)	14 (5,8)	79 (4,4)
5. minutil	7 (0,9)	5 (2,0)	5 (2,0)	5 (2,1)	22 (1,2)

\*Pidevate tunnuste korral keskmine ± standardhälvete

\*\*Binaarsete tunnuste korral sagedus (osakaal (%))

\*\*\*Sünniteede trauma (lahkliha III ja IV järgu rebend) – suhteline sagedus on arvestatud raseduste seast, mis lõppesid vaginaalsel teel sh vaakumsünnitusega.

**Tabel 7. Rasedustulemite seos riskiteguri olemasolu ja GTT tulemusega**

Tunnus		OR (95% UI)	AOR (95% UI)
Preeklampsia	Madal risk	1	1 <sup>a</sup>
	Testimata	0,7 (0,1–3,0)	0,6 (0,1–3,1)
	Testitud terved	1,4 (0,6–3,6)	1,2 (0,4–3,4)
	GDM	2,1 (0,7–5,9)	1,8 (0,5–6,4)
Makrosoomse lapse sünd	Madal risk	1	1 <sup>b</sup>
	Testimata	1,5 (0,95–2,2)	1,3 (0,99–1,1)
	Testitud terved	2,5 (1,8–3,4)	2,3 (1,6–3,2)
	GDM	2,7 (1,8–4,0)	2,6 (1,7–3,9)
Enneaegne sünnitus < 37 nädalat	Madal risk	1	1 <sup>c</sup>
	Testimata	0,8 (0,4–1,5)	0,6 (0,3–1,3)
	Testitud terved	0,5 (0,3–0,98)	0,5 (0,2–0,9)
	GDM	1,2 (0,04–0,1)	0,9 (0,4–1,8)
Sünnitus keisrilõike teel	Madal risk	1	1 <sup>d</sup>
	Testimata	1,3 (0,9–1,8)	1,3 (0,9–1,9)
	Testitud terved	1,7 (1,2–2,2)	1,6 (1,2–2,2)
	GDM	2,5 (1,8–3,5)	2,0 (1,4–2,9)
Sünnituse induksioon	Madal risk	1	1 <sup>d</sup>
	Testimata	1,4 (1,0–2,0)	1,4 (0,99–1,9)
	Testitud terved	1,7 (1,3–2,2)	1,7 (1,3–2,1)
	GDM	2,4 (1,8–3,3)	2,8 (2,0–3,9)
Verekaotus > 1000 ml	Madal risk	1	1 <sup>d</sup>
	Testimata	1,4 (0,7–2,7)	1,4 (0,7–2,8)
	Testitud terved	0,7 (0,3–1,2)	0,6 (0,3–1,3)
	GDM	1,3 (0,7–2,7)	1,2 (0,6–2,4)
Hüpoksia 1. minutil	Madal risk	1	1 <sup>d</sup>
	Testimata	1,3 (0,7–2,6)	1,5 (0,7–2,9)
	Testitud terved	1,1 (0,6–1,9)	1,2 (0,7–2,2)
	GDM	1,5 (0,8–2,9)	1,2 (0,7–2,8)
Hüpoksia 5. minutil	Madal risk	1	1 <sup>d</sup>
	Testimata	2,1 (0,7–6,7)	3,2 (0,9–11,3)
	Testitud terved	1,0 (0,3–3,2)	1,9 (0,5–6,7)
	GDM	2,2 (0,7–7,1)	2,9 (0,8–10,2)
Õlgade düstookia *	Madal risk	1	1 <sup>d</sup>
	Testimata	2,5 (0,7–9,2)	1,8 (0,4–7,0)
	Testitud terved	2,5 (0,8–7,8)	1,5 (0,5–4,8)
	GDM	3,1 (0,8–11,5)	2,4 (0,6–10,0)

<sup>a</sup>Kohandatud eelnevate laste sündide arvule ja ema KMI-le

<sup>b</sup>Kohandatud gestatsiooni ajale ja ema KMI-le

<sup>c</sup>Kohandatud ema vanusele ja KMI-le

<sup>d</sup>Kohandatud gestatsiooni ajale ja lapse sünnikaalule

\*Õlgade düstookia esinemist on hinnatud ainult sünnituste seas, mis lõppesid vaginaalsel teel

## 5.5 Rasedustulem piiripealse paastuglühkoosi 5,1 mmol/l korral

Eelnevates analüüsid arvatud rasedad, kelle paastuglühkoos oli täpselt 5,1 mmol/l, tervete hulka. Järgneva analüüsi jaoks moodustati neist eraldi grupp. Analüüsi kaasati 775 rasedat, kes olid GDM-i suhtes kõrge riskiga ning korrektselt testitud. Rasedustulemeid vaadeldi järgnevates gruppides: naised, kellele on korrektselt teostatud GTT ning tulemus on jäänud alla 5,1 mmol/l ehk terved ( $n = 491$ ); naised, kellele on korrektselt teostatud GTT ning paastuglühkoosi tulemus oli 5,1 mmol/l ( $n = 42$ ) ning naised, kellele on korrektselt teostatud GTT ning tulemus on üle 5,1 mmol/l ehk GDM diagnoosiga rasedad ( $n = 242$ ).

Lapse sünnikaal oli kõrgeim piiripealses grupis ( $3789,8 \pm 386,9$  g), järgnes madala GTT grupp ( $3673,3 \pm 497,3$  g) ning kõige madalama sünnikaaluga lapsed olid GDM grupis ( $3575,7 \pm 587,1$  g) (tabel 8). Sünnikaalud kolmes grupis olid statistiliselt oluliselt erinevad ( $p = 0,022$ ). Raseduse kestus oli samuti gruppides oluliselt erinev, GDM grupis kõige väiksem ( $274,8 \pm 12,5$  päeva), madala GTT tulemusega grupis ( $279,2 \pm 10,0$  päeva), ning piiripeale GTT grupis ( $279,5 \pm 8,4$  päeva) ( $p < 0,000$ ). Sünnituse induktsiooni esinemine oli kõige kõrgem piiripealse tulemusega grupis (42,9%), GDM grupis oli sünnituse induktsiooni mõnevõrra vähem (40,5%), ning madala GTT tulemusega grupis veelgi vähem (31,0%) ( $p = 0,017$ ). Kõrge sünnituse induktsioonide osakaal võib olla seotud laste suure sünnikaaluga.

Teiste tulemite – preeklampsia, enneaegne sünnitus, sünnitus keisrilõike teel, sünniteede trauma, verekaotus  $> 1000$  ml, õlgade düstokia ja hüpoksia – puhul ei olnud tegemist statistiliselt oluliste erinevustega gruppide vahel. Samas on rasedustulemite esinemissageduse põhjal näha trendi, et piiripealne GTT tulemus 5,1 mmol/l sarnaneb pigem GDM grupiga kui grupiga, kus GTT tulemus jäi alla 5,1 mmol/l.

**Tabel 8. Rasedustulemid piiripealse GTT tulemuse (paastuglukoos 5,1 mmol/l) korral**

<b>Tulem</b>	<b>Paastuglukoosi tulemus alla 5,1mmol/l n=491</b>	<b>Paastuglukoosi tulemus 5,1mmol/l n=42</b>	<b>Kõik GDM n=242</b>	<b>P-väärtus</b>
Preeklampsia*	9 (1,8)	0 (0,0)	6 (2,5)	0,658
Makrosoomse lapse sünd*	103 (21,0)	14 (33,3)	57 (23,6)	0,160
Raseduse kestus sünnituse hetkel (päevades)**	279,2 ± 10,0	279,5 ± 8,4	274,76 ± 12,5	< 0,000
Enneaegne sünnitus*	14 (2,9)	2 (4,8)	16 (6,6)	0,048
Lapse sünnikaal (grammides)**	3673,3 ± 497,3	3789,8 ± 386,9	3575,7 ± 587,1	0,022
Sünnitusviis*				
Vaginaalne	383 (76,0)	31 (73,8)	161 (66,5)	0,086
vaakum	11 (2,2)	1 (2,4)	9 (3,7)	0,086
ekstraktsioon				
Keisrilõige	107 (21,8)	10 (23,8)	72 (29,8)	0,086
Sünnituse induktsioon*	152 (31,0)	18 (42,9)	98 (40,5)	0,017
Sünniteede trauma*	2 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	1,000
Verekaotus > 1000 ml*	12 (2,5)	2 (4,8)	12 (5,0)	0,125
Õlgade düstokia*	8 (2,1)	0 (0,0)	4 (2,4)	0,880
Hüpoksia*				
1. minutil	22 (4,5)	0 (0,0)	14 (5,8)	0,296
5. minutil	5 (1,0)	0 (0,0)	5 (2,1)	0,437

\* Binaarsete tunnuste korral sagedus (osakaal (%))

\*\* Pidevate tunnuste korral keskmine ± standardhälvete

## 6. ARUTELU

Raseduse infosüsteemi andmete kohaselt oli 2018 aastal Eestis 14 235 elussündi, 1 404 (9,9%) naisel oli diagnoositud gestatsioonidiabeet (GDM). Esmassünnitajaid oli 5 212 (36,6%). (5, 23). TÜK naistekliinikus oli GDM-i levimus 13,5%, mis on suurem kui Eesti keskmine ning esmassünnitajaid oli valimis 37,2%. Esmassünnitajate osakaal on TÜK naistekliinikus ja Eestis üldiselt sarnased, erinevused GDM levimuses võivad tulla asjaolust, et kõrge riskiga naised suunatakse rasedusaegseks jälgimiseks kõrgema etapi keskusesse. Võimalik ka, et Tartus testitakse naisi raseduse jälgimise juhendi kohaselt rohkem kui teistes keskustes ning seega leitakse rohkem GDM-iga naisi. Esmassünnitajate osakaal on oluline, sest riskitegureid nagu varasem makrosoomne loode ja varasem GDM, saab hinnata ainult naiste puhul, kes on varasemalt sünnitanud. Seega ei pruugi kõik riskitegurid teada olla.

Ükskõik millise riskiteguri olemasolul testitakse GDM-i suhtes 75% naistest, 25% naistest jääb mingil põhjusel testimata. Kõige enam jääb testimata naisi, kelle raseduseelne KMI on vahemikus 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> (testitakse 64,4%). Raseduseelse ülekaalu korral tuleb saata naine GTT-le raseduse teises pooles, kuid selleks ajaks võib see ununeda. Samas muu riskiteguri (glükosuuria, liigne kaaluiive, suure lapse kahtlus) ilmnemisel on testimise osakaal 96,8%. Muu riskiteguri korral on tegemist faktoriga, mis ilmneb raseduse jooksul ja GTT-le saatmine toimub riskiteguri ilmnemisega samal ajal. Riskitegurite analüüsi halvendab oluliselt varasemate andmete kättesaadavuse keerukus. Digiloo andmetest on võimalik vaadata andmeid eelnevate terviseprobleemide ja raseduste kohta, kuid puudub info varasemalt dokumenteeritud andmete täpsuse kohta ning otsimine on ajakulukas.

Kõige suurema tõenäosusega saadakse GDM-i diagnoos eelnevalt GDM-iga kulgenud raseduse ja/või rasvumuse korral (15, 22, 24). Rasedus on stressi-situatsioon ning toob välja organismi nõrgad küljed (15). Larrabure-Torrealva jt (22) Peruus 1300 rasedaga läbi viidud uuringus, kus lähtuti IADPSG kriteeriumitest oli rasvunud naistel 1,64 korda suurem šans GDM-i diagnoosimiseks. Antud magistritöö analüüsist selgub, et rasvumise korral on 2,6 korda suurem šans GDM-i diagnoosimiseks. Larrabure-Torrealva jt (22) uurisid ka GDM-i ja perekonnas diabeedi (DM) esinemise vahelist seost ning leidsid, et DM-i esinemise korral perekonnas on 1,5 korda suurem šans GDM-i diagnoosimiseks (22). Käesoleva magistritöö tulemusena ei ilmestunud, et DM lähisugulastel oleks oluline riskitegur GDM-i tekkimiseks. Arvestades, et metaboolsed häired on geneetilise eelsoodumusega (44), siis erinevus selle teguri esinemisel võib tulla riskiteguri ebatäpsusest määratlusest – patsiendid ei tea täpselt perekonna haiguste ajalugu või pole see piisavalt hästi dokumenteeritud. Informatsiooni DM-i esinemise kohta lähisugulastel on võimalik teada saada ainult patsiendilt küsides ning patsiendid ei pruugi

perekonna anamneesiga täpselt kursis olla. Antud töö kontekstis on keeruline hinnata, millist korrektselt testimise osakaalu riskiteguritega naiste hulgas saab pidada heaks ja mida mitte.

Uuringute kohaselt on polütsüstiliste munasarjade sündroom (PCOS) GDM-i riskiteguriks (25, 26), kuid antud töös ei olnud PCOS GDM-i diagnoosimisel oluliselt sagedasem. Sarnase tulemuse said Mustaniemi jt (24) Soomes läbi viidud uuringus. Võimalikuks põhjuseks võis olla PCOS-iga uuritavate vähesus valimis. Kuna PCOS-iga on seotud ka viljatus (45), siis mitterasestumise korral ei satu nad valimisse. Samuti ei pruugi PCOS-i diagnoos olla elektroonilises haigusloos hästi kajastatud. Rasvumine on omakorda GDM-ist sõltumata PCOS-i (24) ja preeklampsia (9, 35) ebasoodsate tulemite riskiteguriks, seega on raske uurida, millisest riskitegurist ebasoodsad rasedustulemid täpselt tingitud on.

Raseduse ajal muutub süsivesikute ainevahetus ning raseduse teises pooles tõuseb insuliinresistentsus (15). GDM-i diagnoos raseduse esimeses pooles näitab süsivesikute ainevahetushäiret juba varasemalt, aga selle põhjal ei saa diagnoosida teist tüüpi diabeeti, sest diagnoosimise kriteeriumid on teised. Teist tüüpi diabeedi diagnoosimiseks kasutatakse paastuglukoosi määramist plasmas ( $\geq 7,0$  mmol/l), juhusliku glükoosi määramist plasmast ( $\geq 11,1$  mmol/l, ning hüperglükeemia sümptomid), GTT (2h pärast koormust glükoos plasmas  $\geq 11,1$  mmol/l) või glükohemoglobiini määramist (HbA1c) ( $\geq 6,5\%$ ) (46).

Lihtsuse huvides nimetatakse ka raseduse esimeses pooles normi ületavate glükoosi väärtuste korral süsivesikute ainevahetushäiret GDM-iks. Osade riskitegurite korral – KMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, GDM eelmis(t)e rasedus(t)e ajal, DM-i esimese ringi sugulastel, eelnevalt makrosoomse lapse sünd, PCOS, tuleb GTT teostada raseduse esimesel trimestril (9). Rohkem kui pooltel juhtudel, kui naise raseduseelne KMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> (52,9%) või on olnud GDM eelneva(t)e rasedus(t)e, diagnoositakse GDM raseduse esimesel poolel (51,85%). Patsiendi käsitlus on sama, mis raseduse teises pooles diagnoositud GDM-i korral. Võimalik, et naistel, kellel diagnoositi GDM raseduse esimeses pooles on suurem tõenäosus, hilisemas elus teist tüüpi diabeeti haigestumiseks.

DM-i kujunemise üheks riskiteguriks on varasemalt esinenud GDM-i. Ameerika Ühendriikides tehtud populatsioonipõhises uuringus, kus osales 659 164 rasedat selgus, et järgneva üheksa aasta jooksul tekkis DM 18,9% GDM-iga naistest, GDM-ita naiste hulgas oli see määr 2,0%. DM diagnoosi saanutest 3,7% diagnoositi haigus üheksa kuu jooksul pärast sünnitust, nendel naistel oli tõenäoliselt enne rasedust diagnoosimata DM, mis avastati GDM-i skriinimise käigus. (47).

Lisaks sellele, et GDM tagajärjel tõuseb ema risk DM-i haigestumiseks, mõjutab GDM lapse kasvu ja arengut ning tõstab riski haigestuda hilisemas elus ainevahetushaigustesse (48). Naistest, kelle raseduseelne KMI jäi vahemikku 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> said 28,1% GDM-i diagnoosi

raseduse esimeses pooles. Ainult selle riskiteguri olemasolul ei oleks pidanud neid naisi raseduse esimesel poolel testima, järelkult esines neil ka mõni muu riskitegur, ning suunati seetõttu GTT-le. Varajane diagnoosimine võimaldab varakult raviga alustada ja seeläbi hoida ära tüsistusi (47).

Üllatuslikult ilmnis, et samasuguste riskiteguritega naised, kes GTT põhjal terveks tunnistati, sarnanesid rasedustulemite poolest GDM-i diagnoosi saanud naistega. Siit tekib küsimus, millest selline sarnasus, kui GTT põhjal terveks tunnistatud naistel süsivesikute ainevahetuses häiret ei tuvastatud. Üheks võimalikuks põhjuseks võib olla rasedusaegne eluviis.

Riskiteguriteta naiste ja testimata jäänud riskiteguritega naiste hulgas oli suurekaalulise lapse sündimine harvem kui GDM diagnoosiga ja GTT põhjal terveks tunnistatud naiste hulgas. Lapse keskmine sünnikaal on aga testitud ja tervete naiste rühmas isegi suurem kui GDM-i põdevate naiste hulgas. GDM-i puhul on makrosoomia tingitud ema tõusnud vere glükoosisisaldusest, mis toob kaasa hüperinsulineemia (3). Keisrilõige on kirurgiline protseduur, mis aitab edukalt ära hoida ema ja lapse haigestumist ja suremust (42) ning GDM-iga naistel on suurem risk keisrilõikeks (41, 43) makrosoomse lapse tõttu. Makrosoomse lapse sünnil loomulikult teel on riskiks sünniteede trauma ja suurem verekaotus (9). Magistritöö valimis esines sünnitusteede traumasid vähe, mis võib olla seotud sünnitusabi hea kvaliteediga kui ka rasedusaegse jälgimisega – väga paljud sünnitused, kus on oodata suure lapse sündi lõpetatakse plaanilise või erakorralise keisrilõike teel. See võib olla põhjuseks, et GDM grupis on laste sünnikaal väiksem kui GDM suhtes korrektselt testitud ja terveks tunnistatud naiste hulgas. Keisrilõike teel sündinud lastel ei saa tekkida õlgade düstookiat ja lahkliha III ja IV järgu rebendeid, mis on GDM-i tüsistusteks. Glükoosi tolerantsuse testi põhjal terveks tunnistatud naised võivad sünnitusel saada samuti makrosoomse lapse sünniga seotud tüsistusi, seega peaks suuremat tähelepanu pöörama testitud ja terveks tunnistatud naiste jälgimisele ja nõustamisele raseduse jooksul. Toitumise ja liikumise osas hästi nõustatud naistel on ka vähem raseduse ja sünnitusega seotud tüsistusi (2, 27).

Emal tervisliku eluviisi järgimine raseduse ajal, tervislik toitumine, mitte-suitsetamine ja alkoholi mittetarvitamine, raseduseelne normaalkaal on seotud järglaste ebasoodsate sünnitulemuste ja laste rasvumise vähenenud riskiga (49). GTT järgselt terveks tunnistatud naised võisid jätkata harjumuspärase eluviisidega. Naised, kes said GDM-i diagnoosi võisid olla rohkem motiveeritud, et järgida erinevaid rasedatele suunatud infomaterjale tervislike eluviiside kohta ning neid teadmisi ka rakendada. Oleks huvitav edaspidi uurida kaaluiivet, eluviise – toitumis- ja liikumisharjumusi nendes kahes grupis. Liigne kaaluiive on üheks GDM-i riskiteguriks. Kaaluiive on tihedalt seotud vastsündinu kaaluga, liigse kaaluiibe korral

suurenes šanss makrosoomse lapse sünniks 1,5 korda. Liigse kaaluübe korral suurenes šanss hüpoplükeemia tekkeks 3,8 korda. (27). Gou jt (27) Hiinas tehtud uuringus, kus osales 1523 GDM-iga rasedat ja eesmärgiks oli uurida rasedusaegset kaaluüvet, selgus, et 31,8% naistest esines liigset kaaluüvet, hoolimata toitumisenõustamisest. Hui jt (50) viisid Kanadas läbi uuringu, et leida toitumisenõuannete järgimist takistavad tegurid GDM-iga naistel hulgas. Takistavateks teguriteks osutusid erinevused isiklike toidueelistustega, söögiaegade sobimatus töö ja elustiiliga, vähene lähedaste toetus ning vajadus harjumusi muuta lühikese aja jooksul. Antud uuringu põhjal peaks paremate tulemuste saavutamiseks lähenema patsientidele individuaalselt, võttes arvesse nende eelistusi ning elustiili.

Teiseks võimalikuks põhjuseks võib olla, et GTT ei ole parim viis GDM-i skriinimiseks. Maailmas on väga palju erinevaid viise ja kriteeriumeid GDM-i tuvastamiseks (3). Sõltumata GDM-i diagnoosimise kriteeriumidest on ravitulemused üsna sarnased ning GDM-i ravimine vähendab raseduse ebasoodsaid tulemeid (15). Diagnoosimise kriteeriumidest sõltub, kui palju juhtumeid suudetakse tuvastada. Küll aga on oluline seda teemat edaspidi uurida, sest see annab võimaluse paremate ennetusstrateegiade kujundamiseks ning võimaluse tuvastada metaboolse sündroomiga naised, ning sekkuda, et lükata teist tüüpi DM avaldumist edasi (1–3). Samuti pööratakse järjest rohkem tähelepanu GDM-iga emade laste võimalikele terviseriskidele, mis võivad olla mõjutatud ema GDM-ist (48).

GDM-iga naiste šanss sünnituseks keisrilõike teel oli 2,0 korda suurem ja testitud ning terveks tunnistatud naiste šanss 1,6 korda suurem võrreldes riskitegurita naistega. Korrektselt testitud ja terveks tunnistatud naiste grupis oli laste sünnikaal oli 110 g suurem võrreldes GDM grupiga. Samas oli korrektselt testitud ja terveks tunnistatud naiste puhul raseduse kestus sünnituse hetkel umbes 3,4 päeva pikem. Raseduse kestus sünnituse hetkel ja lapse sünnikaal on mõjutatud sünnituse induktsioonist, GDM grupis oli 2,8 korda suurem šanss ja korrektselt testitud ning terveks tunnistatud naiste grupis 1,7 korda suurem šanss sünnituse induktsiooniks võrreldes madala riski grupis olevate naistega.

Uuringu tulemustest on näha trendi, et piiripealse GTT tulemusega, paastuglukoos 5,1 mmol/l, grupp sarnaneb rasedustulemite põhjal pigem GDM grupiga kui grupiga, kus naiste paastuglukoos oli < 5,1 mmol/l. Lapse sünnikaal oli piiripeale GTT grupis 116,5 g suurem kui madala GTT grupis ning 214,1 g suurem kui GDM grupis. Seega olid piiripeale GTT tulemustega naiste lapsed kõige suurema sünnikaaluga ning GDM-iga naiste lapsed kõige väiksema sünnikaaluga. GDM grupi madalam sünnikaal võib olla tingitud raseduse lõpetamisest keisrilõike teel (29,8%), samuti oli raseduse kestus sünnituse hetkel lühem võrreldes teiste gruppidega. Induktsiooni esinemine oli kõige kõrgem piiripealse tulemusega grupis (42,9%), GDM grupis oli induktsiooni mõnevõrra vähem (40,5%), ning madala GTT

tulemusega grupis veelgi madalam (31,0%). Kõrge sünnituste induktsioonide osakaal võib olla seotud laste suure sünnikaaluga. Piiripeale GTT tulemusega naiste grupis esinenud laste suuremat sünnikaalu saaks seostada pigem rasedusaegse eluviisiga kui pikemast raseduse kestusest tingitud suurema lapse kehakaaluga. On vähe-tõenäoline, et lühikese aja jooksul loote kaal nii palju suureneb. Teiste tulemite – preeklampsia, enneaegne sünnitus, sünnitus keisrilõike teel, sünniteede trauma, verekaotus > 1000 ml, õlgade düstookia ja hüpoksia puhul ei olnud tegemist statistiliselt oluliste erinevustega, mis võis olla tingitud nende tegurite vähesest esinemisest valimis.

**Töö tugevused.** Tegemist on selekteerimata valimiga kuhu kaasati kõik rasedad, mistõttu uuringu tulemusi saab üldistada kogu populatsioonile. Kui paljudes uuringutes on hinnatud riskitegurite esinemist haigete hulgas, siis magistritöös on uuritud riskitegurite levimust ka tervete hulgas ning seega saab hinnata seoseid usaldusväärselt.

Andmekoosseisus oli puuduvaid kirjeid suhteliselt vähe ning peamiste riskitegurite osas olid andmete kvaliteet hea, sest põhines haiguslugudes dokumenteeritud mõõtmistulemustel ja patsiendi varasemalt dokumenteeritud anamneesist tulenevatel andmetel (eelneva lapse sünnikaal, GDM varasema raseduse ajal), laboratootsete analüüsides ja radioloogiliste uuringute tulemustel, mitte patsiendi hinnangutel. Samuti rasedustulemid: lapse sünnikaal, sugu, Agpari hinne, raseduse kestus sünnimomendil, olid hästi dokumenteeritud.

**Töö nõrkused.** Osade riskitegurite hindamine põhines patsiendi poolt raporteeritud andmetel: diabeedi esinemine lähisugulastel, PCOS enne rasedust. Nende usaldusväärsust ei saa kontrollida.

Osasid rasedustüsistusi esines harva: sünniteede traumad (lahkliha III ja IV järgu rebendid), verekaotus > 1000 ml ja vastsündinu õldage düstookia. Nende puhul ei saa seoseid hinnata.

Kõigi vastsündinute tulemite – hüpoglükeemia, hüperbilirubieemia ja hingamishäirete esinemist ei olnud võimalik usaldusväärselt analüüsida puuduvate andmete tõttu.

**Edasist uurimist vajavad probleemid.** GTT järgselt terveks tunnistatud naistel esines raseduse ebasoodsaid tulemeid: lapse suurem sünnikaal, makrosoomsete laste suhteliselt suur hulk ning sellega seotud operatiivsete sünnituste arvu tõus. Antud asjaolu võib olla mõjutatud testimiste strateegiast. Lisaks võiks edaspidi uurida kaaluivet ning eluviise – toitumis- ja liikumisharjumusi terveks tunnistatud ning GDM diagnoosi saanud naiste seas.

## 7. JÄRELDUSED JA ETTEPANEKUD

Käesoleva töö tulemuste põhjal võib teha järgmised järeldused:

1. GDM-i levimus 2018. aastal TÜK naistekliinikus oli suurem (13,6%) kui Eestis üldiselt (9,9%).
2. GDM-i riskiteguritest esines kõige rohkem ülekaalu (KMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) ja rasvumist (KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>).
3. Vastavalt raseduse jälgimise juhendile testitakse GDM-i suhtes 2/3 naistest ning nendest 68,8% diagnoositakse GDM.
4. Suurim šanss GDM-i haigestuda on rasvunud naistel (KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) ning naistel, kelle on GDM esinenud eelneva(t)e rasedus(t)e ajal.
5. Makrosoomse lapse sünni esines GDM-i suhtes korrektselt testitud ja terveks tunnistatud naiste grupis peaaegu sama palju nagu GDM-iga naiste grupis, vastavalt 22,1% ja 23,6%.
6. Piiripealse paastuglukoosiga tulemusega naiste rasedustulem sarnaneb pigem GDM-iga naiste tulemitega kui GDM-i suhtes korrektselt testitud ja terveks tunnistatud naiste tulemitega.

Arvestades käesoleva töö tulemusi saab teha järgnevad ettepanekud:

1. Oluline on leida tegurid, mis seonduvad suure lapse sünniga ning GDM-i suhtes testitud ja terveks tunnistatud naised vajavad raseduse ajal sarnast jälgimist ja nõustamist nagu GDM diagnoosiga rasedad, et ära hoida ebasoodsaid tervisetulemeid nii emale kui ka lapsele.
2. Rangemad paastuglukoosi väärtused GDM-i diagnoosimiseks on õigustatud ning seda tuleks arvestada raseduse jälgimise juhendi järgmise versiooni koostamisel.
3. Arvestades, et GDM on oluline riskitegur diabeedi tekkimiseks hilisemas elus, siis on väga oluline pärast lapse sünni nende naiste järjepidev jälgimine diabeedi tekkimise suhtes esmatasandi tervishoius.

## KASUTATUD KIRJANDUS

1. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Current Diabetes Reports* 2016;16:7.
2. Dickens LT, Thomas CC. Updates in gestational diabetes prevalence, treatment, and health policy. *Current Diabetes Reports* 2019;19:33.
3. Szmuiłowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2019;48:479–93.
4. The International Diabetes Federation. Gestational diabetes. 2020. (<https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm>). [11.06.2020].
5. Tervise Arengu Instituut. Raseduse infosüsteem. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel SR42: rasedusaegsed riskitegurid ja tüsistused 23.04.2021 seisuga. ([https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_01Rahvastik\\_\\_02Synnid/SR42.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__02Synnid/SR42.px/))
6. Tiidelepp M. Gestatsioonidiabeedi levimus ja tulemid emale ning vastündinule aastatel 2006–2014 Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmetel. Tartu: Tartu Ülikool; 2016.
7. Renz PB, Chume FC, Timm JRT, et al. Diagnostic accuracy of glycated hemoglobin for gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2019;57:1435–49.
8. Metzger BE, Contreras M, Sacks DA, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;19:1991–2002.
9. Vaas P, Rull K, Põllumaa S, et al. Raseduse jälgimise juhend. 2018. (<https://rasedajalgimine.weebly.com/>) [23.04.2021].
10. Vaas P, Rull K, Põllumaa S, et al. Raseduse jälgimise juhend. 2011. ([https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid\\_ja\\_tegevused/Tervis/Tervishoiususteem/raseduse\\_jalgimise\\_juhend\\_2011.pdf](https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Tervishoiususteem/raseduse_jalgimise_juhend_2011.pdf)) [23.04.2021].
11. Karro H, Zupping EK, Frolova K, et al. Juhend normaalse sünnituse käsitlemiseks. 2016. ([http://synnitusejuhend.weebly.com/uploads/1/2/5/5/12556566/synnituse\\_juhend\\_2014\\_kor\\_2016.pdf](http://synnitusejuhend.weebly.com/uploads/1/2/5/5/12556566/synnituse_juhend_2014_kor_2016.pdf)). [20.04.2021].
12. Mouri M, Badireddy M. Hyperglycemia. *Observation Medicine: Principles and protocols* 2017:225–30.
13. Thomas DD, Corkey BE, Istfan NW, et al. Hyperinsulinemia: An early indicator of metabolic dysfunction. *Journal of the Endocrine Society* 2019;3: 1727–47.
14. Balijepalli C, Druyts E, Siliman G, et al. Hypoglycemia: A review of definitions used in clinical trials evaluating antihyperglycemic drugs for diabetes. *Clinical Epidemiology*. 2017;9: 291–6.
15. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med* 2014;31:273–81.
16. The Global Health Network. INTERGROWTH-21<sup>st</sup>. (<https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>) [22.03.2021]
17. SYNLAB Eesti. Glükoosi taluvuse proov (GTT). (<https://synlab.ee/arstile/laboriteatmik/tulemuste-interpretatsioonid/kliinilise-keemia-uuringud/glukoosi-taluvuse-proov-gtt/>). [11.06.2020].
18. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. 2013. ([https://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia\\_In\\_Pregnancy/en/](https://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/)). [23.04.2021].
19. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, et al. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: An updated overview. *Journal of Diabetes Research* 2019.

20. Skajaa GØ, Fuglsang J, Kampmann U, et al. Parity increases insulin requirements in pregnant women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103:2302–8.
21. Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, et al. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: A systematic review and meta-analysis. *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2019;11.
22. Larrabure-Torrealva GT, Martinez S, Luque-Fernandez MA, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus: findings from a universal screening feasibility program in Lima, Peru. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2018;18:303.
23. Tervise Arengu Instituut. Raseduse infosüsteem. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel SR01: elussünnid naise vanuserühma ja elukoha järgi 23.04.2021 seisuga.  
([https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_01Rahvastik\\_\\_02Synnid/SR01.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__02Synnid/SR01.px/)).
24. Mustaniemi S, Väärämäki M, Eriksson JG, et al. Polycystic ovary syndrome and risk factors for gestational diabetes. *Endocr Connect* 2018;7:859–69.
25. Mumm H, Møller Jensen D, Aage Sørensen J, et al. Hyperandrogenism and phenotypes of polycystic ovary syndrome are not associated with differences in obstetric outcomes. *Acta Obs Gynecol Scand* 2015;94:204–11.
26. Rees DA, Jenkins-Jones S, Morgan CL. Contemporary reproductive outcomes for patients with polycystic ovary syndrome: A retrospective observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1664–72.
27. Gou B-H, Guan H-M, Bi Y-X, et al. Gestational diabetes: weight gain during pregnancy and its relationship to pregnancy outcomes. *Chinese Medical Journal* 2019;132.
28. Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Yarandi RB, et al. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2019;11:11.
29. Agbozo F, Abubakari A, Narh C, et al. Accuracy of glycosuria, random blood glucose and risk factors as selective screening tools for gestational diabetes mellitus in comparison with universal diagnosing. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6.
30. Duran A, Saenz S, Torrejón MJ, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: The St. Carlos gestationaldiabetes study. *Diabetes Care* 2014;37:2442–50.
31. Olatunbosun ST. Glucose Intolerance Workup: Approach Considerations, Glucose Testing, Laboratory Studies. 2020. (<https://emedicine.medscape.com/article/119020-workup#c1>). [20.04.2021].
32. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management for preconception to the postnatal period. 2015.  
(<https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-pdf-51038446021>) [23.04.2021]
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 180. *Obstet Gynecol* 2017;130:17–37.
34. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, et al. Reference intervals for hemoglobin A 1c in pregnant women: Data from an Italian multicenter study. *Clinical Chemistry* 2006;52: 1138–1143.
35. Yogevev Y, Xenakis EMJ, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: The impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1655-60.
36. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: A sonographic weight standard. *Radiology* 1991;181:129–33.

37. Sildver K, Veerus P, Lang K. Sünnikaalukõverad Eestis ja sünnikaalu mõjutavad tegurid: registripõhine uuring. *Eesti Arst* 2015;94:465–470.
38. Karro H, Rahu K, Baburin A. Sünnikaalu jaotumine raseduse kestuse järgi Eestis aastail 1992-1994. *Eesti Arst* 1997;4:299–303.
39. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics* 2013;13:59.
40. Villar J, Papageorgiou AT, Pang R, et al. The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated populations in the INTERGROWTH-21st project: The fetal growth longitudinal study and newborn cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:781–92.
41. Phaloprakarn C, Tangjitgamol S. Risk score for predicting primary cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20:607.
42. Caughey AB, Cahill AG, Guise JM. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Elsevier Enhanced Reader* 2014;210:179–193.
43. Kullik T. Keisrilõigete osamäär ja põhjuste analüüs eesti meditsiinilise sünniregistri andmetel. Tartu: Tartu Ülikool; 2014.
44. Ziki MDA, Mani A. Metabolic syndrome: Genetic insights into disease pathogenesis. *Current Opinion in Lipidology* 2016;27:162–71.
45. Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, et al. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: Data from a large community-based cohort study. *J Women's Heal* 2015;24:299–307.
46. Ambos A, Raie E, Kiudma, T, et al. 2. tüüpi diabeedi Eesti ravijuhend 2016. *Eesti Arst* 2016;95:465–473.
47. Feig DS, Zinman B, Wang X, et al. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* 2008;179:229-34.
48. Agarwal P, Morriveau TS, Kereliuk SM, et al. Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2018;55:71–101.
49. Navarro P, Mehegan J, Murrin CM, et al. Associations between a maternal healthy lifestyle score and adverse offspring birth outcomes and childhood obesity in the Lifeways Cross-Generation Cohort Study. *Int J Obes* 2020;44:2213–24.
50. Hui AL, Sevenhuysen G, Harvey D, et al. Barriers and coping strategies of women with gestational diabetes to follow dietary advice. *Women and Birth* 2014;27:292–297.

## Association between pregnancy outcome and glucose tolerance test results

**Triinu Kivitar**

### SUMMARY

Overweight and obesity are on the rise worldwide, and so is the prevalence of diabetes, including gestational diabetes. Gestational diabetes mellitus (GDM) is a metabolic disorder that usually occurs in the second half of pregnancy and resolves after the birth of the baby. Gestational diabetes is a risk factor for various complications for the mother and child during pregnancy and childbirth.

The objectives of this master's thesis were to

- 1) assess the prevalence of gestational diabetes and its risk factors in pregnant women;
- 2) compare glucose tolerance test results among women with different risk factors for gestational diabetes;
- 3) assess the association between the results of the glucose tolerance test and the pregnancy outcome of both, the mother and the newborn;
- 4) assess the outcome of pregnancy borderline glucose tolerance test (fasting glucose 5.1 mmol/l).

This thesis was incorporated data of 1806 unselected pregnant woman who got antenatal care at Women's Clinic of Tartu University Hospital in 2018.

The prevalence of GDM and its risk factors were assessed in the whole sample. Pregnancy outcomes were assessed in the (I) low-risk group for GDM (GTT is not required) and in the high-risk group for GDM. High-risk women were further divided into subgroups: (II) women who were not referred to GTT, (III) those who were tested correctly and recognized as healthy, and (IV) women with GDM. The effect of borderline GTT result (fasting glucose 5.1 mmol/l) were addressed additionally.

To compare groups Student t-test and Wilcoxon rank-sum test was used for continuous variables and Chi<sup>2</sup> test or Fisher's test for categorical variables. Both unadjusted and adjusted logistic regression models, were applied to assess associations. Statistical significance was defined as  $P < 0.05$ .

The GDM was diagnosed in 13.6% of pregnant women in 2018. Among the risk factors for GDM, the most common were overweight (BMI 25–29.9 kg/m<sup>2</sup>) occurring in 18.1% and obesity (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) occurring in 11.6%. women. Two out of three women carrying any of the risk factors for GDM were tested according to national recommendations and 68.8% of them are diagnosed with GDM. The highest odds ratio for GDM was GDM during previous

pregnancy(s) (AOR 8,6; 95% CI 3,7-19,9). GDM increases the risk for birth of large for gestational age newborn, induction of labor, and caesarean delivery compared to women at low risk for GDM. Large for gestational age newborn were born in 23.6% of women with GDM and 22.1% of women who were classified as non-GDM based on normal GTT result. Pregnancy outcomes in women with borderline fasting glucose are similar to women with GDM rather than women who were classified as non-GDM based on normal GTT result.

## **TÄNUAVALDUS**

Täna juhendaja Kristiina Rulli põhjalike kommentaaride ja nõuannete ning igakülgse toetuse eest magistr töö koostamisel.

Suur tänu juhendaja Inge Ringematsale praktiliste juhiste eest andmete ettevalmistamise ja andmeanalüüsi tegemisel.

Täna oma lähedasi ja kõiki teisi, kes olid mulle magistr töö kirjutamise perioodil toeks.

## CURRICULUM VITAE

### Üldandmed

1. Ees- ja perekonnanimi: Triinu Kivitar
2. Sünniaeg ja -koht: 25.03.1995, Tartu
3. E-post: t.kivitar@gmail.com
4. Haridus:

2019–...	Tartu Ülikool, magistriõpe (rahvatervishoid)
2015–2018	Tallinna Tervishoiu Kõrgkool, rakenduskõrgharidus (õendus)
2002–2014	Tartu Kommertsgümnaasium, keskharidus
5. Keelteoskus: Eesti keel – emakeel  
Inglise keel – kesktase
6. Töökogemus:

2018 - ...	SA Tartu Ülikooli Kliinikum, erakorralise meditsiini osakond – õde
2017 - ...	MTÜ Eesti Laste ja Noorte Diabeedi Ühing – õde, koolitaja, kogemusnõustaja
2017 suvi	SA Viljandi Haigla, iseseisva statsionaarse õendusabi osakond – abiõde

### Erialane enesetäiendus

- 2021 Tartu Ülikool - Immuniseerimisalane täiendusõppe kursus
- 2019 Põhja-Eesti Regionaalhaigla–XIII erakorralise meditsiini kevadkonverents
- 2018 MTÜ Kogemuse Jõud – Kogemusnõustamise baaskoolitus
- 2016 Tartu Rahvaülikool – Vene keel algajatele A1.1

Kuupäev: 21.04.2021

## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, Triinu Kivitar

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Rasedustulemi seos glükoosi tolerantsuse testi tulemusega“, mille juhendajad on Kristiina Rull ja Inge Ringmets, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Triinu Kivitar

18.05.2021