

# Плодове програмування при цукровому діабеті: акцент на запобіганні наслідків кетоацидозу

**I. В. Лахно**

Харківська медична академія післядипломної освіти

Стаття присвячена аналізу наукових публікацій, які піднімають питання негативного впливу кетоацидозу у вагітних з цукровим діабетом на розвиток нервової системи плода з позицій плодового програмування і пошуку шляхів запобігання його негативним наслідкам на плід. Установлено, що індекс інтелектуального розвитку дітей у віці 2 років мав негативний кореляційний зв'язок із рівнем  $\beta$ -гідроксибутирату у материнській сироватці крові у III триместрі вагітності. Отже, є необхідність у попередженні виникнення кетоацидозу та голодування матері задля профілактики порушень інтелектуального розвитку нащадків.

Відомо, що контроль метаболічних процесів матері з цукровим діабетом може впливати на автономну нервову регуляцію і рухливу активність плода. На сьогодні ще не існує робіт, у яких вивчено можливі зв'язки між показниками кетонів тіл матері і варіабельності серцевого ритму плода. Більш того, рутинний моніторинг кількісних показників кетонів тіл сьогодні не впроваджений під час вагітності. Усі існуючі лікувальні стратегії при цукровому діабеті розраховані на виявлення порушень толерантності до вуглеводів і проведення корекції рівня глікемії препаратами інсуліну або метформіном.

Серед усіх фармакологічних методів запобігання наслідкам кетозу, безумовно, найбільш обґрунтованим і перспективним є використання розчинів ксилітолу. Чисельні дослідження довели, що ксилітол є незалежним від інсуліну джерелом енергії, який позитивно впливає на карбогідратний і ліпідний обмін, сприяє корекції оксидантного стресу. Тому вивчення стану автономної нервової регуляції плода та показників інтелектуального розвитку дитини під впливом запобігання синтезу кетонів тіл за допомогою інфузії ксилітолу може бути основою для вдосконалення менеджменту вагітних із цукровим діабетом.

**Ключові слова:** цукровий діабет, кетоацидоз, розвиток нервової системи плода, ксилітол.

## Fetal programming in diabetes: an emphasis on prevention consequences of ketoacidosis

**I. V. Lakhno**

The article is devoted to the analysis of scientific publications about the negative impact of ketoacidosis in pregnant women with diabetes on the development of the fetal nervous system from the standpoint of fetal programming and finding ways to prevent its negative effects on the fetus. It was found that the index of intellectual development of children 2 years old had a negative correlation with the level of  $\beta$ -hydroxybutyrate in maternal serum in the third trimester of pregnancy. Therefore, there is a need to avoid ketoacidosis and maternal starvation in order to prevent intellectual disabilities.

It is known that the control of metabolic processes in mothers with diabetes can affect the autonomic nervous regulation and motor activity of the fetus. To date, there are no studies that have examined the possible relationship between maternal ketone bodies and fetal heart rate variability. Moreover, the routine monitoring of quantitative indicators of ketone bodies is not currently implemented during pregnancy. All existing treatment strategies for diabetes are performed to detect carbohydrate tolerance disorders and correct blood glucose levels with insulin or metformin.

Among all the pharmacological methods of preventing the effects of ketosis, of course, the most reasonable and promising is the use of xylitol solutions. Numerous studies have presented that xylitol is an insulin-independent energy source which has a positive effect on carbohydrate and lipid metabolism, helps to correct oxidative stress. Therefore, the study of the state of the fetal autonomic nervous regulation and indicators of intellectual development of the child under the influence of preventing the synthesis of ketone bodies by xylitol infusion may be the basis for improving the management of pregnant women with diabetes.

**Keywords:** diabetes mellitus, ketoacidosis, fetal nervous system development, xylitol.

## Плодное программирование при сахарном диабете: акцент на предотвращении последствий кетоацидоза

**И. В. Лахно**

Статья посвящена анализу научных публикаций, которые освещают вопросы негативного влияния кетоацидоза у беременных с сахарным диабетом на развитие нервной системы плода с позиций плодного программирования и поиска путей предотвращения его негативных последствий на плод. Установлено, что индекс интеллектуального развития детей в возрасте 2 лет имел отрицательную корреляционную связь с уровнем  $\beta$ -гидроксибутирата в материнской сыворотке крови в III триместре беременности. Таким образом, возникает необходимость в предупреждении возникновения кетоацидоза и голодания матери для профилактики нарушений интеллектуального развития потомков.

Известно, что контроль метаболіческих процессов матери с сахарным диабетом может оказывать влияние на автономную нервную регуляцию и подвижную активность плода. На сегодня еще не существует работ, в которых изучены возможные связи между показателями кетонів тіл матери и варіабельности сердечного ритма плода. Более того,



мія на тлі надмірного харчування під час вагітності призводить до надмірного росту плода [16].

На сьогодні зібрано ще недостатньо інформації про розвиток нервової системи під час вагітності на тлі ЦД. Перспективним підходом є вивчення показників автономної нервової регуляції за даними варіабельності серцевого ритму (ВСР) плода [5]. Зміни тривалості кардіоциклів надають інформацію про регуляцію системи гемодинаміки. Отже, ВСР – «вікно» у всесвіт регуляторних процесів плода.

На сьогодні розроблено досить велику кількість показників ВСР. У практиці акушера-гінеколога більшість з них використовують задля діагностики стану плода. Проте вони відображають розвиток автономної нервової системи. Період з 26 до 28 тиж відомий як «неврологічне дозрівання плода». Саме у цей час плоди з нормальним розвитком починають демонструвати реактивність за даними нестресового теста. На тлі затримки росту плода або надмірного його росту відзначено сповільнене неврологічне дозрівання за даними нестресового тесту, показниками акцелерацій і децелерацій (АС/DC), а також комплексного показника автономного розвитку мозку плода fABAS [5, 17].

Відомо, що контроль метаболічних процесів матері з ЦД може впливати на автономну нервову регуляцію і рухливу активність плода [18]. Було встановлено зростання активності масо-інсулярної ланки регуляції плода у жінок з гестаційним ЦД. Зростання симпатoadреналових механізмів впливу на гемодинаміку плода встановлено на тлі гіперглікемії у матері. У цьому самому дослідженні було виявлено позитивну кореляцію між рівнем глюкози матері і масою тіла новонародженого. В іншій роботі були доведені вірогідні зміни показників ВСР плода у жінок із гестаційним ЦД під впливом проведення глюкозотолерантного тесту. Уже на 2-й годині після початку тесту було виявлено значні відхилення у показниках активності парасимпатичної та симпатичної ланок нервової системи плода. Це свідчить про ураження автономної нервової системи внаслідок гіперглікемії [19].

Сьогодні ще не існує робіт, у яких вивчено можливі зв'язки між показниками кетонових тіл матері і ВСР плода. Більш того, рутинний моніторинг кількісних показників кетонових тіл на сьогодні не впроваджений під час вагітності [3].

Відомі результати використання омега-3 поліненасичених жирних кислот задля покращення розвитку нервової системи плода і новонародженого на тлі

ЦД [20]. Також відомим є ефект аеробних фізичних навантажень матері на ВСР новонародженого [17]. Є поодинокі дослідження можливої ефективності препаратів йоду або діосміну з метою профілактики неврологічних порушень. Йод слід використовувати при доведеному дефіциті або на тлі гіпотиреозу [21].

Деякі експериментальні дані свідчать, що діосмін проникає через плацентарний бар'єр і має запобігати негативному впливу материнського ІЛ-6 на мозок плода [22]. Це може сприяти профілактиці шизофренії або аутизму у майбутньому. Одним з важливих завдань є забезпечення обмеження вживання вуглеводів. При цьому вплив харчового режиму з отриманням менше 175 г вуглеводів на день на рівень материнських кетонових тіл і концентрацію тригліцеридів та вільних жирних кислот залишається не з'ясованим [23].

Серед усіх фармакологічних методів запобігання наслідкам кетозу, безумовно, найбільш обґрунтованим і перспективним є використання розчинів ксилітолу. Доведено, що ксилітол перешкоджає пригніченню гліколізу і гліконеогенезу на тлі підвищеного рівня вільних жирних кислот [24]. Отже, ксилітол сприяє подоланню інсулінорезистентності. Внутрішньовенне призначення ксилітолу може стимулювати продукування інсуліну у β-клітинах підшлункової залози та сприяє підтриманню стабільного рівня глюкози без виникнення побічних ефектів з боку печінки та нирок [25].

Ксилітол може бути застосований для корекції перипартальної кетонемії [10]. Численні дослідження довели, що ксилітол є незалежним від інсуліну джерелом енергії, що позитивно впливає на карбогідратний і ліпідний обмін, сприяє корекції оксидантного стресу [26]. Тому вивчення стану автономної нервової регуляції плода та показників інтелектуального розвитку дитини під впливом запобігання синтезу кетонових тіл за допомогою інфузії ксилітолу може бути основою для вдосконалення менеджменту жінок із ЦД. Слід відзначити, що для цього потрібно зробити акцент у використанні кількісного визначення рівня β-гідроксибутирату і ацетоацетату у крові матері.

Медична спільнота завжди ставить до ведення жінок із ЦД з позицій найголовнішої мети – досягнення оптимального контролю рівня глікемії. Проте попередження кетозу і подолання наслідків кетоацидотичних станів також є одним з пріоритетних завдань у менеджменті даної категорії жінок. Можливе покращення стану нервової системи та інтелектуального розвитку може бути певною мотивацією для продовження досліджень у цьому напрямку.

### Відомості про автора

**Лакно Ігор Вікторович** – Кафедра перинатології, акушерства і гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти. *E-mail: Igorlakhno71@gmail.com*  
 ORCID: 0000-0002-7914-7296  
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56191988400>

### Information about the author

**Lakhno Igor V.** – Department of perinatology, obstetrics and gynecology at Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education. *E-mail: Igorlakhno71@gmail.com*  
 ORCID: 0000-0002-7914-7296  
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56191988400>

## ПОСИЛАННЯ

- Sweeting A, Mijatovic J, Brinkworth GD, Markovic TP, Ross GP, Brand-Miller J, et al. The Carbohydrate Threshold in Pregnancy and Gestational Diabetes: How Low Can We Go? *Nutrients*. 2021;13(8):2599. doi: 10.3390/nu13082599.
- Joo EH, Kim YR, Kim N, Jung JE, Han SH, Cho HY. Effect of Endogenous and Exogenous Oxidative Stress Triggers on Adverse Pregnancy Outcomes: Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, Gestational Diabetes Mellitus and Preterm Birth. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10122. doi: 10.3390/ijms221810122.
- Bronisz A, Ozorowski M, Hagner-Derengowska M. Pregnancy Ketonemia and Development of the Fetal Central Nervous System. *Review. Int J Endocrinol*. 2018;2018:1242901. doi: 10.1155/2018/1242901.
- Ouyang H, Wu N. Effects of Different Glucose-Lowering Measures on Maternal and Infant Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Network Meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2021;12(10):2715-53. doi: 10.1007/s13300-021-01142-7.
- Hoyer D, Zebrowski J, Cysarz D, Goncalves H, Pytlík A, Amorim-Costa C, et al. Monitoring fetal maturation-objectives, techniques and indices of autonomic function. *Physiol Meas*. 2017;38(5):R61-R88. doi: 10.1088/1361-6579/aa5fca.
- Marquez-Valadez B, Valle-Bautista R, Garcia-Lopez G, Diaz NF, Molina-Hernandez A, et al. Maternal Diabetes and Fetal Programming Toward Neurological Diseases: Beyond Neural Tube Defects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:664. doi: 10.3389/fendo.2018.00664.
- Sousa FJ, Correia RG, Cruz AF, Martins JM, Rodrigues MS, Gomes CA et al. Sex differences in offspring neurodevelopment, cognitive performance and microglia morphology associated with maternal diabetes: Putative targets for insulin therapy. *Brain Behav Immun Health*. 2020;5:100075. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100075.
- Zou K, Ren J, Luo S, Zhang J, Zhou C, Tan C, et al. Intrauterine hyperglycemia impairs memory across two generations. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):434. doi: 10.1038/s41398-021-01565-7.
- Glaser N, Ngo C, Anderson S, Natalie Y, Alexandra T, Martha O. Effects of hyperglycemia and effects of ketosis on cerebral perfusion, cerebral water distribution, and cerebral metabolism. *Diabetes*. 2012;61(7):1831-7. doi: 10.2337/db11-1286.
- Allner R, Schulze W P, G Itner E. [Influencing the maternal energy metabolism via infusion of xylite during childbirth]. *Z Geburtshilfe Perinatol*. 1979;183(4):279-84.
- Heimer J, Gascho D, Fliss B, Martinez RM, Zoelch N. Detection of elevated ketone bodies by postmortem 1H-MRS in a case of fetal ketoacidosis. *J Forensic Leg Med*. 2018;59:16-9. doi: 10.1016/j.jflm.2018.07.009.
- Dargel S, Schleuter E, Kloos Ch, Groten T, Weschenfelder F. Awareness of euglycaemic diabetic ketoacidosis during pregnancy prevents recurrence of devastating outcomes: a case report of two pregnancies in one patient. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):552. doi: 10.1186/s12884-021-04035-6.
- Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med*. 1991;325(13):911-6. doi: 10.1056/NEJM199109263251303.
- Robles MC, Campoy C, L. G. Fernandez LG, Lopez-Pedros JM, Rueda R, Martin MJ. Maternal diabetes and cognitive performance in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142583. doi: 10.1371/journal.pone.0142583.
- Sussman D, Ellegood J, Henkelman M. A gestational ketogenic diet alters maternal metabolic status as well as offspring physiological growth and brain structure in the neonatal mouse. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013;13(1):198. doi: 10.1186/1471-2393-13-198.
- Li Ch, Li X, Wu D, Chen Q, Xiao Z, Wen D, et al. Influence of Dietary Behaviors on Dyslipidemia in Pregnant Women and Its Effects on Physical Development of Fetuses and Infants: A Bidirectional Cohort Study. *Nutrients*. 2021;13(10):3398. doi: 10.3390/nu13103398.
- Hoyer D, Schmidt A, Gustafson KM, Lobmaier SM, Lakhno I, Van Leeuwen P, et al. Heart rate variability categories of fluctuation amplitude and complexity: diagnostic markers of fetal development and its disturbances. *Physiol Meas*. 2019;40(6):064002. doi: 10.1088/1361-6579/ab205f.
- Zollkau J, Swiderski L, Schmidt A, Weschenfelder F, Groten T, Hoyer D, et al. The Relationship between Gestational Diabetes Metabolic Control and Fetal Autonomic Regulation, Movement and Birth Weight. *J Clin Med*. 2021;10(15):3378. doi: 10.3390/jcm10153378.
- Fehler E, Willmann K, Fritsche L, Linder K, Mat-Husin H, Schlegel F, et al. Gestational diabetes alters the fetal heart rate variability during an oral glucose tolerance test: a fetal magnetocardiography study. *BJOG*. 2017;124(12):1891-8. doi: 10.1111/1471-0528.14474.
- Devarshi PP, Grant RW, Ikonte ChJ, Susan Hazels Mitmesser SH. Maternal Omega-3 Nutrition, Placental Transfer and Fetal Brain Development in Gestational Diabetes and Preeclampsia. *Nutr*. 2019;11(5):1107. doi: 10.3390/nu11051107.
- Cortes-Albornoz MC, Garcia-Guaqueta DP, Velez-van-Meerbeke A, Taler-Gutiérrez C. Maternal Nutrition and Neurodevelopment: A Scoping Review. *Nutr*. 2021;13(10):3530. doi: 10.3390/nu13103530.
- Liu X, Zhang X, Zhang J, Kang N, Zhang N, Wang H, et al. Diosmin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through activating JAK2/STAT3 signal pathway in mice. *Neurosci*. 2014;268:318-27. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.03.032.
- Sweeting A, Mijatovic J, Brinkworth GD, Markovic TP, Ross GP, et al. The Carbohydrate Threshold in Pregnancy and Gestational Diabetes: How Low Can We Go? *Nutr*. 2021;13(8):2599. doi: 10.3390/nu13082599.
- Kishore P, Kehlenbrink S, Hu M, Zhang K, Gutierrez-Juarez R, Koppaka S, et al. Xylitol prevents NEFA-induced insulin resistance in rats. *Diabetol*. 2012;55(6):1808-12. doi: 10.1007/s00125-012-2527-z.
- Shu-hong H, Gang Y, Mu-xun Z. Influence of Intravenous Infusion of Xylitol on Blood Glucose and C-peptide in Diabetic Patients. *Herald Med* 2002;21(06):353-4.
- Celine IL, Cumming P, Emilie RE, Stanga Z, Muka T, Bally L. Management of Glucose Control in Noncritically Ill, Hospitalized Patients Receiving Parenteral and/or Enteral Nutrition: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019;8(7):935. doi: 10.3390/jcm8070935.

*Стаття надійшла до редакції 03.01.2022. – Дата першого рішення 07.02.2022. – Стаття подана до друку 11.02.2022*