



Nora Grotenfelt

Helsingfors universitet
Medicinska fakulteten
Avdelningen för allmänmedicin
och primärvård

Disputation 30.8.2019
Helsingfors universitet

Opponent: Peter Damm
Köpenhamns universitet, Danmark

Handledare: Johan Eriksson

Heterogenitet i graviditetsdiabetes bland högriskkvinnor och effekter av livsstilsinterventioner på avkommans långsiktiga hälsa

I Finland drabbas 20 procent av alla gravida kvinnor av graviditetsdiabetes (GDM). Globalt är prevalensen ungefär 14 procent, och den har stigit under de senaste decennierna. GDM förknippas med ett flertal oönskade konsekvenser på både kort och lång sikt. Bland de långvariga konsekvenserna märks hög risk för typ 2-diabetes (T2D) hos modern och risk för övervikt, metabola syndromet och T2D hos avkomman senare i livet.

Många försök att förebygga GDM har rapporterats, men få studier har analyserat effekten av GDM-prevention på avkommans långsiktiga hälsa. Målen med denna studie var att analysera kvinnor med hög risk för GDM med avseende på deras kliniska karaktäristika, genetiska variation och tidpunkt för GDM-diagnos och att fastställa effekten av en livsstilsintervention ämnad att förhindra GDM på avkommans långsiktiga hälsa.

Avhandlingen baserar sig på fyra studier. Tre av dem bygger på data från GDM-preventionsstudien RADIEL, som utfördes mellan 2004 och 2008. Totalt 720 kvinnor med ett kroppsmassaindex (BMI) på $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ och/eller en GDM-diagnos under en tidigare graviditet rekryterades, antingen under tidig graviditet eller medan de planerade en graviditet. Kvinnorna delades in i två grupper; den ena erhöll livsstilsintervention och den andra utgjorde kontrollgrupp. Livsstilsinterventionen bestod av individuell kostrådgivning och rekommendationer gällande fysisk aktivitet. Den gavs varje trimester under graviditeten samt sex veckor, sex månader och ett år efter förlossningen. De kvinnor som inte var gravida då studien inleddes besökte forskningssköterskorna var tredje månad före graviditeten.

Den fjärde studien i avhandlingen baserar sig på femårsuppföljningen (2013–2017) av RADIEL, till vilken alla

kvinnor som fött ett barn inbjöds tillsammans med sina kring fem år gamla barn.

Studie I fokuserade på kliniska karaktäristika (BMI innan graviditeten, paritet och förekomst av tidigare GDM) hos de kvinnor som redan var gravida då studien inleddes och som hade normala glukosvärden under den första trimestern. Vi noterade att de icke-obesa kvinnorna med tidigare GDM uppvisade den högsta prevalensen för GDM (36 %) jämfört med de andra grupperna bestående av obesa kvinnor (9,7–20,8 %), ($p < 0,001$), trots sin mer fördelaktiga metabola profil i laboratorieprov tagna under första trimestern. Studie II analyserade interaktionen mellan polymorfism i rs10890363 i MTNR1B-genen och RADIEL-livsstilsinterventionen. Genom att dela in deltagarna enligt förekomst av riskalleler upptäckte vi att interventionen sänkte GDM-incidensen bara hos kvinnor som saknade riskalleler.

Målet med Studie III var att fastställa neonatala utfall efter GDM diagnostiserad under tidig graviditet jämfört med GDM diagnostiserad under andra trimestern. Trots statistiskt signifikanta skillnader i laboratorieprov tagna under första trimestern, vilka tydde på sämre metabol funktion hos kvinnor som fick en GDM-diagnos under tidig graviditet, kunde inga skillnader i neonatala utfall ses mellan grupperna.

I Studie IV bedömde vi långtidseffekterna av livsstilsinterventionen RADIEL på avkommans metabola hälsa genom att analysera deras kroppssammansättning och metabola hälsoparametrar. Inga utfall till interventionens fördel kunde påvisas.

Våra resultat tyder på att patofysiologin bakom GDM är heterogen. Vår livsstilsintervention för en heterogen målgrupp gav inte positiva effekter på avkommans metabola hälsa i femårsåldern. Värdet av dessa resultat består av ökad kunskap om GDM-diagnosens heterogenitet, vilket kan vara till nytta för framtida försök att förfinas GDM-screeningen och förbättra framtida interventioner.

**Johnny Sundholm**

Barnkliniken, Helsingfors

Disputation 11.10.2019

Opponent: Andreas Diamantopoulos

Handledare: Taisto Sarkola

Undersökning av kärlväggens struktur och patologi med högresolutionsultraljud

Ikke-invasivt högresolutionsultraljud (VHRU, very-high resolution ultrasound) är relativt ny metod för undersökning av artärer och artärväggar. De höga ultraljudsfrekvenserna möjliggör en bättre, nästan mikroskopisk, upplösning i ultraljudsbilden, men på grund av minskad vävnadspenetrans lämpar sig metoden endast för avbildning av närliggande strukturer. Med metoden kan den ytliga artärväggens olika skikt och artärer hos småbarn avbildas ikke-invasivt.

Vi tillämpade ett halvautomatiskt analysprogram (AMS, arterial measurement systems) på VHRU-bilder tagna från ytliga artärer från tio personer och jämförde analys tiden samt pålitligheten (precisionen) av de halvautomatiska mätningarna med enskilda manuella mätningar. Pålitligheten var jämförbar, men analys tiden var signifikant kortare. Pålitligheten var främst relaterad till bildkvaliteten och det uppmätta avståndet.

Vi jämförde bilder av ytliga muskulära artärer hos tio nyfödda barn och prematurer tagna med både VHRU-metoden och konventionellt ultraljud. VHRU-metoden kunde noggrant och pålitligt mäta artärväggens skiktjocklek i stora och medelstora artärer, medan det konventionella ultraljudets resolution var otillräcklig. VHRU-metodens resolution

var otillräcklig för bedömning av artärväggens skiktjocklek i mindre och mera perifera kärl, såsom i strålbensartären.

Vi undersökte tinningartären med VHRU-metoden hos 78 äldre patienter remitterade för biopsi av tinningartären på grund av misstänkt jättecellsarterit. Bland patienter utan histologiskt påvisbar inflammation i artärväggen (negativ biopsi) konstaterades ett åldersrelaterat förtjockat inre skikt (tunica intima) hos 76 procent, som noggrant och pålitligt kunde mätas på ultraljudsbilden. Ett förtjockat inre skikt, mer än 0,3 mm på ultraljudsbilden, var ett specifikt och sensitivt fynd för jättecellsarteriten och kunde konstateras hos tio av elva patienter.

Sammanfattningsvis är högresolutionsultraljud en ny metod för ikke-invasiv undersökning av ytliga artärs kärlväggar. Tillämpningen av ett halvautomatiskt program i bildanalysen var pålitlig och snabbade upp analysprocessen. Metodens höga resolution möjliggör avbildning av den ytliga artärväggen hos nyfödda samt mätning av ett förtjockat inre skikt (tunica intima) i artärväggen i den åldrande populationen. Jättecellsarterit av tinningartären ger upphov till en uppsvullen kärlvägg och det kraftigt förtjockade inre skiktet (tunica intima) kan ikke-invasivt mätas med VHRU vid misstänkt jättecellsarterit. Metoden kan i framtiden få en viktig roll inom den kliniska diagnostiken av ytlig vaskulärpatologi och i studier av vaskulärt åldrande.