

Opieka nad kobietami chorymi na cukrzycę typu 2 w okresie przed zapłodnieniem

Melissa Roman, MSN, FNP-BC, BC-ADM

W skrócie

Wraz z pojawianiem się cukrzycy typu 2 w młodszym wieku na świadczeniodawcach usług zdrowotnych spoczywa większa odpowiedzialność za sprawowanie optymalnej opieki nad kobietami rozważającymi ciążę. Zasadnicze znaczenie dla poprawy wyników leczenia w okresie perinatalnym u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 ma wczesne uzyskanie odpowiedniej kontroli stężenia glukozy we krwi.

W 2000 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) oszacowała, że cukrzyca występuje u 171 milionów osób na całym świecie. Co jeszcze bardziej uderzające, WHO ocenia, że do 2030 roku cukrzyca typu 2 zostanie rozpoznana u 366 milionów osób na całym świecie.¹

Niestety, wiele z tych osób to młode kobiety, które jeszcze nie weszły w wiek prokreacyjny lub wciąż są w tym wieku. Hotu i wsp.² zbadali wzrost częstości występowania cukrzycy typu 2 wśród młodzieży i stwierdzili, że w latach 1996-2002 liczba wizyt nastolatków z powodu cukrzycy typu 2 w przychodni diabetologicznej zwiększyła się sześciokrotnie. Skierowania z powodu cukrzycy typu 2 stanowiły prawie 25% wszystkich nowych skierowań w latach 1997-2001. W Wielkiej Brytanii Hsia i wsp.³ wykazali podwojenie w latach 1998-2005 częstości stosowania insuliny wśród dzieci i nastolatków oraz ośmiokrotne zwiększenie częstości stosowania u nich doustnych leków przeciwcukrzycowych, co wskazuje na szybkie zwiększanie się częstości występowania cukrzycy typu 1 i typu 2, zwłaszcza wśród młodzieży. Dziewczęta należące do tej szybko powiększającej się grupy będą miały cukrzycę typu 2 w chwili osiągnięcia młodego wieku dorosłego, co zwykle odpowiada również początkowi okresu prokreacyjnego.

Wraz z pojawianiem się cukrzycy typu 2 w młodszym wieku na świadczeniodawcach opieki zdrowotnej spoczywa większa odpowiedzialność, aby sprawować optymalną opiekę nad kobietami rozważający-

mi ciążę, a zwłaszcza nad ich nienarodzonymi dziećmi. Ta odpowiedzialność będzie spoczywać głównie na lekarzach podstawowej opieki zdrowotnej. Obecnie częściej niż kiedykolwiek lekarze podstawowej opieki zdrowotnej będą musieli odgrywać ważną rolę w poradnictwie przedkonceptyjnym u kobiet chorych na cukrzycę typu 2, które chcą zająć w ciążę.

Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej mogą być jedynymi, do których takie kobiety trafiają regularnie przed ciążą, w okresie zapłodnienia oraz w czasie ciąży. W związku ze zwiększającymi się ograniczeniami wydatków na opiekę zdrowotną oraz zmniejszaniem dostępnych środków, to właśnie lekarze podstawowej opieki zdrowotnej, a nie ginekolodzy-położnicy, mogą być tymi, od których zależą działania prewencyjne (tj. badania cytologiczne wymazu z szyjki macicy i badanie piersi) oraz edukacja tych kobiet. Kobiety te mogą być kierowane do ginekologów-położników dopiero po zajściu w ciążę.

Wyjątkowa rola oraz zakres wiedzy lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej muszą się więc stale poszerzać, aby obejmować aktywne poradnictwo w okresie przedkonceptyjnym. To poradnictwo obejmuje znajomość właściwych wartości hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}) i stężenia glukozy we krwi przed zapłodnieniem, ryzyka dla płodu związanego ze zwiększonymi wartościami HbA_{1c} i glukozy, leczenia stosowanego przed i po porodzie, schematów farmakoterapii bezpiecznych i właściwych dla kobiet chorych na cukrzycę typu 2 chcących zająć w ciążę, a także odpowiedniego przesiewowego wykrywania i monitorowa-

nia powikłań związanych z ciążą. Ważne jest również, aby kobiety znały ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 u ich dziecka w ciągu jego całego życia. Dostarczanie tych informacji pacjentkom oraz dążenie do osiągnięcia tych celów leczenia przed zapłodnieniem spowoduje poprawę wyników leczenia zarówno u matek, jak i dzieci.

Opieka nad kobietami chorymi na cukrzycę typu 2 w okresie przedkonceptyjnym jest słaba na całym świecie. W jednym z badań⁴ tylko 5% spośród 61 ciąż u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 było planowanych. Ponadto, u >50% kobiet w tym badaniu pierwsza wizyta u położnika nastąpiła po pierwszym trymestrze ciąży.⁴ We francuskim badaniu, obejmującym 146 ciężarnych chorych na cukrzycę typu 2, tylko 24% było objętych opieką w okresie przedkonceptyjnym.⁵ Roland i wsp.⁶ wykazali podobny wskaźnik poradnictwa przed ciążą, którym objęto tylko 29% kobiet chorych na cukrzycę typu 2. Liczne badania dowodzą złych wyników leczenia w okresie perinatalnym (tj. umieralności w okresie okołoporodowym, występowania poważnych wad wrodzonych oraz częstości porodów przedwczesnych) w związku ze złą kontrolą cukrzycy. Niektóre takie dane odnoszą się bardziej swoiście do niekontrolowanej cukrzycy typu 2 w porównaniu z populacją ogólną oraz z ciążami u kobiet chorych na cukrzycę typu 1.^{4,5,7-10}

Zasadnicze znaczenie dla poprawy wyników leczenia w okresie perinatalnym u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 ma wczesne uzyskanie odpowiedniej kontroli stężenia glukozy we krwi. American Diabetes Association (ADA) i American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) różnią się nieco zalecaną docelową wartością HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 2 (<7,0% w zaleceniach ADA i ≤6,5% w zaleceniach AACE) w celu ograniczenia występowania powikłań mikronaczyniowych, w tym retinopatii, nefropatii i neuropatii.¹¹

U ciężarnych chorych na cukrzycę typu 2 docelowe wartości HbA_{1c} są bardziej rygorystyczne. ADA zaleca HbA_{1c} <6,3% przed ciążą oraz we wczesnym okresie ciąży.¹² W drugim i trzecim trymestrze docelowa wartość HbA_{1c} wynosi <6,0%. Dążenie do osiągnięcia tych celów wymaga często bardziej intensywnego i zaangażowanego leczenia, a pacjentki muszą odgrywać aktywną rolę w leczeniu swojej choroby. Ich udział w leczeniu musi obejmować wszystkie jego elementy, w tym dietę, wysiłek fizyczny, samodzielne monitorowanie glikemii oraz przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania przepisanych leków.

Samodzielne monitorowanie glikemii musi być częste, a docelowe wartości są rygorystyczne. Zaleca się, aby w czasie ciąży glikemię oznaczać na czczo, godzinę po każdym posiłku oraz przed snem. Docelowe stężenie glukozy we krwi na czczo i przed snem wynosi 60-99 mg/dl.¹² Docelowa glikemia 1 h po posiłku wynosi 100-129 mg/dl, a przeciętne stężenie glukozy we krwi w ciągu dnia <110 mg/dl.¹² Wartości HbA_{1c} wynoszące 5-6% odpowiadają przeciętnej glikemii rzędu 90-120 mg/dl.¹³

Duże wartości HbA_{1c} przed ciążą i w okresie zapłodnienia mogą wpłynąć na wczesny rozwój płodu w kluczowym okresie rozwoju głównych narządów – będącym również okresem, w którym kobiety mogą jeszcze nie wiedzieć, że są w ciąży. Cukrzyca występująca przed ciążą, w tym zarówno cukrzyca typu 1, jak i typu 2 rozpoznana przed ciążą wiąże się z wieloma różnymi wadami wrodzonymi. Correa i wsp.¹⁴ przeanalizowali 26 rodzajów wad i stwierdzili, że występująca wcześniej cukrzyca była związana z 50% kategorii wad wrodzonych, w tym izolowanymi wadami pozasercowymi, izolowanymi wadami serca, mnogimi wadami pozasercowymi i mnogimi wadami serca. Correa i wsp. oszacowali, że z cukrzycą występującą wcześniej u matek można wiązać w przybliżeniu 70% izolowanych wad wrodzonych oraz jeszcze więcej – 90% – wad mnogich. U kobiet chorych na cukrzycę występującą przed ciążą istnieje większe ryzyko urodzenia dziecka z mnogimi wadami niż dziecka z pojedynczą, izolowaną wadą. Najściślejszy związek z cukrzycą wykazują wady ośrodkowego układu nerwowego, niedorozwój kończyn, agenezja nerki, spodziectwo, rozszczep wargi i podniebienia oraz wady serca.¹⁴

W porównaniu z ciężarnymi chorymi na cukrzycę typu 1 ciężarne chore na cukrzycę typu 2 są bardziej zagrożone niepomyślnymi wynikami ciąży.⁶ U mniejszego odsetka kobiet chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się również udokumento-

wane poradnictwo przed ciążą. U dzieci tych kobiet częściej występują wady wrodzone, zahamowanie wzrostu płodu oraz makrosomia.⁶

Cukrzyca typu 2 wiąże się z dużym ryzykiem umieralności i chorobowości płodów.¹⁵ Clausen i wsp.⁴ stwierdzili czterokrotny wzrost umieralności w okresie perinatalnym wśród dzieci kobiet chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z chorymi na cukrzycę typu 1, a także dziewięciokrotny wzrost umieralności w okresie perinatalnym w porównaniu z populacją ogólną. W porównaniu z kobietami chorymi na cukrzycę typu 1, a także populacją ogólną, ciąża u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 wiąże się z ponad dwukrotnym wzrostem częstości występowania poważnych wad wrodzonych. Autorzy ci stwierdzili również, że wartość HbA_{1c} u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 jest zwiększona przez całą ciążę (5,9-6,8%).⁴ Duże wartości HbA_{1c} wiążą się z częstszym występowaniem poronień samoistnych. W badaniu, które przeprowadzili Dunne i wsp.,¹⁰ obejmującym 182 ciążę u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 w ciąży 12 lat, poronienia samoistne stanowiły 8,8%, a wśród kobiet ze złą kontrolą glikemii prawie dwukrotnie więcej – 15,7%.

W późniejszym okresie ciąży cukrzyca jest czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego^{9,16} oraz chorobowości i umieralności w okresie okołoporodowym. Wyniki uzyskane w uprzednio wspomnianym badaniu, które przeprowadzili Dunne i wsp.,¹⁰ wskazały na dwukrotnie większe ryzyko urodzenia martwego płodu, 2,5 razy większe ryzyko zgonu w okresie okołoporodowym, 3,5 razy większe ryzyko zgonu w ciągu pierwszego miesiąca oraz sześciokrotnie większe ryzyko zgonu w ciągu roku w porównaniu z analogicznym ryzykiem w populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii. W tym badaniu stwierdzono również, że ryzyko wad wrodzonych jest 11 razy większe niż w populacji ogólnej i wiąże się ze złą kontrolą glikemii.¹⁰

Rokowanie noworodków po urodzeniu również jest gorsze. Gonzalez-Quintero i wsp.¹⁷ ocenili rokowanie u niemowląt urodzonych przez ponad 3000 matek chorych na cukrzycę ciążową, u których uzyskano optymalną kontrolę stężenia glukozy we krwi (glikemia na czczo <95 mg/dl, 1 h po posiłku <140 mg/dl, po 2 h po posiłku <120 mg/dl), w porównaniu z grupą kontrolowaną suboptymalnie. Wśród niemowląt urodzonych przez matki w grupie suboptymalnej kontroli glikemii stwierdzono częstsze występowanie makrosomii, żółtaczkę, martwych urodzeń oraz hipoglikemii noworodków. Częściej też ciążę rozwiązywano przez cięcie cesar-

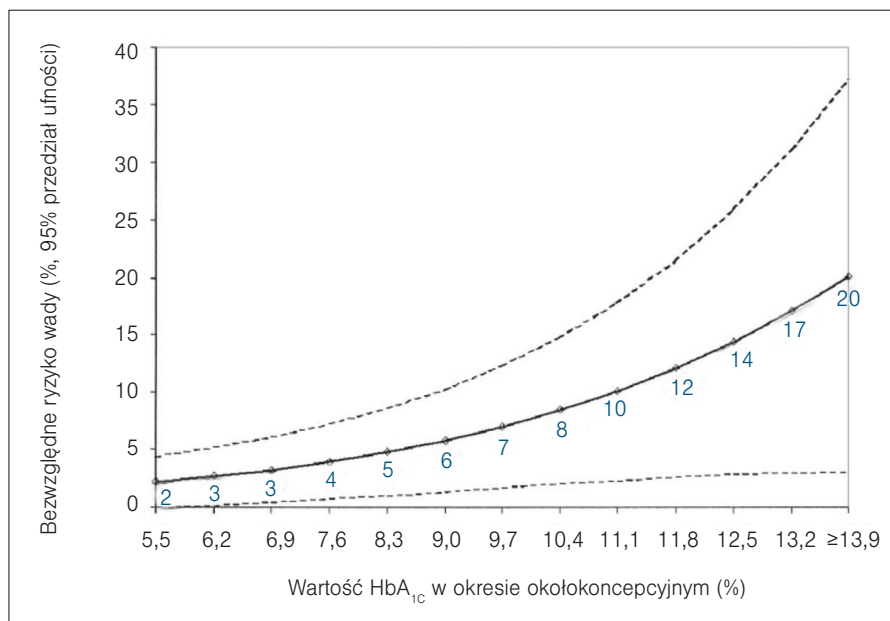
skie, a dzieci wymagały intensywniejszej opieki neonatologicznej. W sumie złożony punkt końcowy, obejmujący jeden lub więcej spośród wyżej wymienionych wyników leczenia, wystąpił u 33% niemowląt urodzonych przez matki w grupie suboptymalnej kontroli glikemii w porównaniu z 24% wśród dzieci matek z optymalną kontrolą glikemii.

Po urodzeniu niemowlęta są również narażone na inne powikłania. Jak wspomniano wyżej, u niemowląt urodzonych przez matki chore na cukrzycę istnieje ryzyko hipoglikemii. Celem leczenia jest zapobieganie hipoglikemii noworodków przez ścisłą kontrolę stężenia glukozy u matek w czasie ciąży.¹⁸ Do innych zagrożeń należą hipokalcemia, hipomagnezemia, poliglobulia, niedobór żelaza oraz hiperbilirubinemia. U tych niemowląt istnieje również ryzyko powikłań oddechowych wtórnych do niedoboru surfaktantu lub utrzymywania się obecności płynu owodniowego w płucach z powodu urodzenia przez cięcie cesarskie.¹⁸

Większe wartości HbA_{1c} wiążą się z gorszymi wynikami ciąży. Jeżeli HbA_{1c} wynosi mniej niż 8,5%, częstość występowania wrodzonych powikłań stanowi 3,4% i wzrasta do 22,4%, jeżeli HbA_{1c} przekracza 8,5%.¹⁹

Guerin i wsp.²⁰ przeanalizowali badania kohortowe w celu określenia bezwzględnego ryzyka wystąpienia wady wrodzonej u dzieci urodzonych przez ciężarne chore na cukrzycę przed ciążą w zależności od łącznej wartości hemoglobiny glikowanej w okresie okołokoncepcyjnym, które następnie przeliczono na HbA_{1c}. Do głównych wrodzonych anomalii należały wady serca, ośrodkowego układu nerwowego i układu moczowo-płciowego. Autorzy doszli do wniosku, że jeżeli wartości hemoglobiny glikowanej w okresie okołokoncepcyjnym mieściły się w zakresie prawidłowych, to ryzyko wady wrodzonej było takie samo jak w populacji ogólnej – około 2%. Wraz ze wzrostem wartości hemoglobiny glikowanej zwiększa się też bezwzględne ryzyko wystąpienia wady wrodzonej: do 3%, kiedy przekracza normę o 3 odchylenia standardowe, oraz do 10%, kiedy przekracza normę o 8 odchylenia standardowych (rycina).

Istnieje znacznie więcej danych na temat złych wyników ciąży u kobiet chorych na cukrzycę typu 1 niż na cukrzycę typu 2. De Valk i wsp.²¹ przeanalizowali dane z lat 1992-2006 dotyczące ciąży u kobiet chorych na cukrzycę typu 2, w tym na temat wartości HbA_{1c}, i ocenili ich związek z niepomyślnymi wynikami ciąży. Zbadano 66 ciąż u 48 kobiet, w większości planowanych. W czasie ciąży wszystkie



Rycina. Ryzyko poważnych i drobnych wad wrodzonych w zależności od wartości HbA_{1c} w okresie okołokoncepcyjnym. Dane przedstawiono jako ryzyko bezwzględne (linia ciągła i wartości liczbowe w kolorze niebieskim) ±95% przedział ufności (linie przerywane). Przedrukowane za zgodą z pozycji piśmiennictwa nr 20.

kobiety były leczone insuliną. Średnie wartości HbA_{1c} wyniosły 6,9% przed ciążą, 6,0% w drugim trymestrze oraz 6,2% w trzecim trymestrze.

Autorzy ci przeanalizowali zarówno wyniki matczyne związane z ciążą, jak i uzyskiwane u niemowląt. W porównaniu z populacją zdrowych kobiet stwierdzono częstsze występowanie poronień samoistnych, stanu przedrzucawkowego, porodów przedwczesnych oraz porodów przez cięcie cesarskie. Jeżeli chodzi o wyniki uzyskane u niemowląt, to w porównaniu ze zdrową populacją stwierdzono częstsze występowanie makrosomii, ciężkiej hipoglikemii oraz poważnych wad wrodzonych. Autorzy doszli do wniosku, że mimo dość dobrej kontroli glikemii oraz planowania ciąży, cukrzyca typu 2 występująca przed ciążą wciąż wiąże się z częstszym uzyskiwaniem złych wyników ciąży. Pomimo ograniczeń tego badania – było ono retrospektywne i dotyczyło małej grupy – podkreśla ono potrzebę wczesnego kierowania takich pacjentek do specjalisty oraz przeprowadzenia dalszych badań dotyczących ciąży u kobiet chorych na cukrzycę typu 2.²¹

U dzieci urodzonych przez kobiety chore na cukrzycę typu 2 istnieje większe ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 w późniejszym okresie życia. Lindsay i wsp.²² ocenili masę ciała, wskaźnik masy ciała (BMI) oraz zapadalność na cukrzycę w dzieciństwie i wczesnym wieku dorosłym wśród dzieci urodzonych przez matki chore na cukrzy-

cę typu 2, którą rozpoznano przed lub w czasie ciąży. To duże badanie wykazało, że dzieci tych matek miały większą masę urodzeniową, większy BMI w każdym wieku w ciągu całego dzieciństwa, a także charakteryzowały się zwiększoną zapadalnością na cukrzycę (7-20-krotnie) w dzieciństwie i wczesnym wieku dorosłym.

Pettitt i wsp.²³ ocenili uczestników badania SEARCH for Diabetes in Youth, porównując wiek w momencie rozpoznania cukrzycy typu 2 wśród osób w wieku <20 lat urodzonych przez matki chore na cukrzycę typu 2 rozpoznaną przed ciążą lub po urodzeniu dziecka bądź w nieokreślonym momencie. SEARCH for Diabetes in Youth jest dużym badaniem populacyjnym, w którym ocenia się cukrzycę typu 1 i 2 rozpoznaną u osób w wieku <20 lat. Autorzy stwierdzili, że dzieci urodzone przez matki chorujące na cukrzycę w czasie ciąży były młodsze w momencie rozpoznania u nich cukrzycy typu 2 niż dzieci urodzone przez matki, u których cukrzycę rozpoznano po ciąży. Te wyniki pozwalają sądzić, że ekspozycja na hiperglikemię *in utero* predysponuje dzieci do wystąpienia cukrzycy typu 2 w młodszym wieku.²³

Hillier i wsp.²⁴ zbadali występowanie otyłości (zdefiniowanej jako masa ciała >85 lub >95 centyla) wśród prawie 10 000 dzieci w wieku 5-7 lat urodzonych przez matki, u których w czasie ciąży przesiewowo poszukiwano cukrzycy ciążowej. Autorzy stwierdzili, że większe nasilenie hiperglikemii u kobiet w czasie ciąży wiąże

się z większym przyszłym ryzykiem otyłości u ich dzieci w wieku 5-7 lat.²⁴ Z analizy wieloczynnikowej, uwzględniającej pacjentki chore na cukrzycę ciążową, które były odpowiednio leczone, wynika, że to ryzyko można zmodyfikować. W badaniu stwierdzono, że najważniejszym wskaźnikiem otyłości w dzieciństwie jest hiperglikemia na czczo u matki podczas ciąży.²⁴

Najlepszym sposobem kontroli stężenia glukozy we krwi i zmniejszania HbA_{1c} do wartości docelowych jest schemat podawania insuliny podstawowej w połączeniu z bolusami insuliny krótkodziałającej. Najlepszymi lekami są insulina izofanowa (NPH) i analogi insuliny o szybkim działaniu. Szybkodziałające analogi insuliny umożliwiają pewniejsze zmniejszanie glikemii poposiłkowej z mniejszym ryzykiem hipoglikemii niż krótkodziałająca insulina ludzka.^{12,25} Zaleca się podawanie insuliny NPH dwa do czterech razy na dobę jako podstawowej, natomiast szybkodziałające analogi insuliny podaje się jako bolusy przed posiłkami, uwzględniając spożycie węglowodanów i poziom aktywności.¹² Insulina NPH pozostaje insuliną długodziałającą z wyboru ze względu na brak prób klinicznych, które potwierdziłyby bezpieczeństwo i skuteczność długodziałających analogów insuliny (glargina i detemir) u tych pacjentek.¹²

Mimo że w retrospektywnych i prospektywnych przeglądach stosowania glarginy podczas ciąży u kobiet chorych na cukrzycę typu 1 nie wykazano różnic w matczynych i płodowych wynikach leczenia w porównaniu z tradycyjnym leczeniem insuliną NPH, wciąż nie przeprowadzono randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych, które potwierdziłyby te wyniki.^{26,27} W niedawnym badaniu transferu przezłożyskowego, które przeprowadzili Pollex i wsp.,²⁸ posłużono się techniką „ludzkiego perfundowanego płacika łożyska”, aby określić, czy glargina przechodzi przez łożysko. Autorzy ustalili, że w tych kontrolowanych warunkach laboratoryjnych, z wyłączeniem okoliczności związanych z samym porodem, glargina najprawdopodobniej nie przechodzi przez łożysko.

Zagadnienie to ma duże znaczenie ze względu na zdolność glarginy do wiązania z receptorami insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1, który może wpływać na wzrost płodu.^{26,27} ADA obecnie nie zaleca stosowania glarginy w czasie ciąży.¹² Glargina nie jest również zarejestrowana przez amerykańską Food and Drug Administration (FDA) do stosowania w czasie ciąży i ma kategorię C. Kategoria ta oznacza, że w badaniach na zwierzętach obserwowano działania niepożądane, natomiast nie ma odpowiednich badań u ludzi, cho-

ciąż w pewnych przypadkach korzyści ze stosowania mogą przewyższać ryzyko.²⁹ Decyzja o kontynuacji leczenia głarginą lub rozpoczęciu jej podawania powinna być podejmowana przez pacjentki tylko po skonsultowaniu się z diabetologiem.

Edukacja pacjentek wyjaśniająca im korzyści ze ścisłej kontroli glikemii powoduje, że kobiety chcące zająć w ciążę zwykle chętnie zgadzają się na rozpoczęcie leczenia insuliną. Kobiety chcą najczęściej zwiększyć i zoptymalizować prawdopodobieństwo urodzenia zdrowego dziecka przez poprawę kontroli glikemii.¹³ Rozpoczęcie insulinoterapii przed ciążą daje pacjentkom czas na dobre zapoznanie się z leczeniem insuliną. Możliwa jest jednak poprawa, jeżeli chodzi o wprowadzanie insuliny do leczenia przed zapłodnieniem. Roland i wsp.⁶ stwierdzili, że w momencie zapłodnienia 28,8% spośród 146 kobiet chorych na cukrzycę typu 2 było leczonych tylko dietą, 44,5% otrzymywało doustne leki hipoglikemizujące, a tylko 29,7% leczono insuliną. Autorzy doszli do wniosku, że doustne leki hipoglikemizujące nie są bezpośrednią przyczyną występowania wad wrodzonych, które wynikają raczej ze złego przygotowania kobiet chorych na cukrzycę przed ciążą.

Pochodne sulfonylomocznika (najlepiej glimepiryd)^{30,31} i metformina³² mogą pozwalać na skuteczną kontrolę glikemii podczas ciąży i nie być teratogenne.^{33,32} Nie wydaje się, aby stosowanie metforminy wiązało się ze wzrostem częstości występowania powikłań w okresie okołoporodowym w porównaniu z insuliną.³² ADA zaleca jednak przerwanie podawania leków doustnych, w tym pochodnych sulfonylomocznika i metforminy, oraz rozpoczęcie leczenia insuliną przed zapłodnieniem.¹² W czasie ciąży nie zaleca się stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych ani inkretyn.¹²

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest stanem charakteryzującym się obecnością licznych torbieli jajników, zaburzeniami owulacji oraz nadmiarem androgenów.³⁴ Jedną z głównych cech PCOS jest hiperinsulinemia, a także insulinooporność i otyłość. Obecność PCOS narąza kobiety na duże ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Częstość występowania cukrzycy typu 2 wśród kobiet z PCOS jest pięć do dziesięciu razy większa niż wśród kobiet bez PCOS.³⁴ Często jest też w tej grupie bezpłodność, co sprawiło, że zasadniczą rolę w leczeniu PCOS zaczęła odgrywać metformina.

Z przeglądów dotyczących stosowania metforminy u kobiet z PCOS wynika, że może ona wywoływać owulację, zmniejszać częstość poronień, poprawiać wyniki

ciąży oraz ograniczać wskaźniki chorób układu sercowo-naczyniowego, co zmniejsza ryzyko cukrzycy typu 2.^{34,35} Mimo że wyniki badań uwzględnionych w tych przeglądach są obiecujące, autorzy obu przeglądów doszli do wniosku, że potrzeba więcej danych, zwłaszcza z randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych, zanim będzie można sformułować jednoznaczne zalecenia dotyczące stosowania metforminy w czasie ciąży. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym Glueck i wsp.³⁶ stwierdzili jednak, że stosowanie metforminy przed ciążą oraz w czasie ciąży u kobiet z PCOS bez cukrzycy zmniejszało masę ciała przed zapłodnieniem i powodowało mniejszy przyrost masy ciała podczas ciąży. Lek ten zmniejszał również insulinooporność oraz ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej.

Autorzy obu wyżej cytowanych przeglądów^{34,35} doszli też do wniosku, że po uzyskaniu dodatniego wyniku testu ciążowego należy przerwać podawanie metforminy.^{34,36} Jest to zgodne z obecnymi zaleceniami ADA, aby podczas ciąży przerywać stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych. Również i w tej sytuacji leczeniem z wyboru w czasie ciąży jest insulina.¹²

Metforminę bada się jako lek, który mógłby znaleźć zastosowanie podczas ciąży nie tylko u kobiet z PCOS, ale również u ciężarnych chorych na cukrzycę typu 2. Hughes i Rowan³⁷ przeanalizowali przypadki ciąży u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 w latach 1998-2003. Porównali oni grupę kontrolną obejmującą 121 ciężarnych, których nie leczono metforminą, z grupą interwencji, liczącą 93 ciężarne przyjmujące metforminę w którymś okresie ciąży, w tym 32 kobiety, u których leczenie metforminą kontynuowano przez całą ciążę. Autorzy nie stwierdzili różnic między grupami pod względem występowania stanu przedrzucawkowego, utraty ciąży lub dziecka w okresie okołourodzeniowym, chorobowości noworodków (w tym wcześniactwa), częstości przyjęć na oddział intensywnej opieki neonatologicznej, występowania niewydolności oddechowej noworodków lub leczenia hipoglikemii u niemowląt za pomocą glukozy podawanej doustnie. Co ciekawe, w grupie leczonej metforminą na początku obserwacji stwierdzono większe wartości HbA_{1c}, większy BMI oraz częstsze występowanie przewlekłego nadciśnienia niż w grupie kontrolnej.

Dla oceny stosowania metforminy u ciężarnych chorych na cukrzycę typu 2 konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych. Potrzebne są również dane z długo-

terminowych obserwacji dotyczące wpływu metforminy na niemowlęta. Trwa randomizowana kontrolowana próba kliniczna, w której porównuje się metforminę z insuliną u ciężarnych chorych na cukrzycę typu 2, a zakończenie badania planowane jest na czerwiec 2011 roku.³⁸ Obecnie ocenia się również dane na temat wpływu metforminy na dzieci w wieku 2 lat kobiet uczestniczących w badaniu Metformin in Gestational Diabetes (MiG), w którym oceniano stosowanie metforminy w leczeniu cukrzycy ciążowej.³² Decyzja o utrzymaniu leczenia metforminą podczas ciąży powinna zostać przedyskutowana z pacjentką w porozumieniu ze specjalistami, w tym ginekologiem-położnikiem, specjalistą medycyny matczynej-płodowej oraz diabetologiem.

Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej muszą również zdawać sobie sprawę z problemu stosowania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) i antagonistów receptora angiotensynowego w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a także inhibitorów reduktazy hydroksymetyloglutarylokoenzymu A (statyn) w leczeniu hiperlipidemii u kobiet chorych na cukrzycę typu 2, które chcą zająć w ciążę, ponieważ te leki są teratogenne. Inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensynowego są lekami kategorii C w pierwszym trymestrze ciąży oraz kategorii D w drugim i trzecim trymestrze.²⁹ Kategoria D wskazuje na dowody zagrożenia dla ludzkiego płodu, ale korzyści ze stosowania mogą przewyższać ryzyko.²⁹ Idealne byłoby przerywanie podawania tych leków przed zapłodnieniem. Do leków hipotensyjnych często stosowanych w czasie ciąży należą metildopa, antagoniści wapnia nie należący do grupy pochodnych dihidropirydyny oraz niektóre β-adrenolityki, takie jak labetalol i karwedilol.¹² Statyny mają kategorię X, która oznacza, że w badaniach na zwierzętach lub u ludzi wykazano nieprawidłowości u płodów lub toksyczny wpływ na płód, a ryzyko związane ze stosowaniem tych leków przewyższa korzyści.²⁹ Idealnie byłoby przerywać podawanie statyn na kilka miesięcy przed zapłodnieniem.

Ponieważ statyny, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensynowego są podstawą leczenia u chorych na cukrzycę typu 2, kobiety należy informować, że te leki nie są bezpieczne w czasie ciąży i podczas ich przyjmowania powinny stosować antykoncepcję, oraz że należy przerwać przyjmowanie tych leków przed zajściem w ciążę. Te kobiety wymagają więc nie tylko edukacji dotyczącej potrzeby dobrej kontroli glikemii, jako elementu skutecznego planowania rodziny, ale należy je

również informować o potencjalnych zagrożeniach związanych ze stosowaniem statyn, inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego.

W ramach opieki i poradnictwa przed zejściem w ciążę lekarze muszą też uwzględnić powikłania związane z cukrzycą, w tym nefropatię, neuropatię i retinopatię cukrzycową. ADA zaleca również uwzględnienie chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, depresji oraz chorób tarczycy. Te zalecenia omówiono pokrótce niżej, opierając się na technicznych przeglądach ADA oraz zaleceniach ekspertów dotyczących leczenia podczas ciąży cukrzycy występującej wcześniej.¹² Pełne wytyczne, których omówienie wykracza poza zakres tematyki niniejszego artykułu, można znaleźć w cytowanych źródłach.

Aby ocenić nefropatię cukrzycową, należy przed ciążą oznaczyć u pacjentek stężenie kreatyniny w surowicy, oszacować filtrację kłębuszkową oraz ocenić wielkość albuminurii. Kontrola ciśnienia tętniczego i glikemii jest najlepszym sposobem kontrolowania lub prewencji progresji nefropatii w celu poprawy wyników leczenia w czasie ciąży. Jak omówiono wyżej, w części dotyczącej leków hipotensyjnych, u pacjentek planujących ciążę należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego, zastępując je innymi lekami, których stosowanie w czasie ciąży uważa się za bezpieczne.

U kobiet chorych na cukrzycę typu 2 przed zejściem w ciążę należy przeprowadzić pełne badanie oczu po rozszerzeniu źrenic. Jeżeli występuje retinopatia, należy informować kobiety o ryzyku jej progresji, które jest dwukrotnie większe niż u nieciężarnych. U kobiet chorych na cukrzycę typu 2, u których występuje retinopatia proliferacyjna lub ciężka retinopatia nieproliferacyjna, ADA zaleca powolne zmniejszenie stężenia glukozy we krwi do wartości prawie prawidłowych w ciągu 6 miesięcy przed ciążą. Konieczne jest skierowanie pacjentki do okulisty, a w zależności od nasilenia retinopatii konieczne mogą być częste badania oczu. U kobiet, u których przed ciążą nie stwierdza się retinopatii, ryzyko jej rozwoju w czasie ciąży jest małe.

Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powinni przesiewowo, co najmniej raz w roku, poszukiwać dystalnej polineuropatii oraz neuropatii autonomicznej, a także edukować chorych na cukrzycę w kwestii odpowiedniej pielęgnacji stóp. Kobiety chcące zejść w ciążę należy informować, iż nie wydaje się, aby ciąża zwiększała ryzyko rozwoju lub progresji

obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej lub cukrzycowej neuropatii autonomicznej, z wyjątkiem przemijającego, ale niekiedy znacznego, wpływu na gastroparęzę (spowolnienie opróżniania żołądka).¹² Gastroparęza, która powinna być leczona zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ciąży, wiąże się ze zwiększeniem ryzyka niekorzystnych wyników ciąży i chorobowości w okresie okołoporodowym.

U kobiet chorych na cukrzycę typu 2 obserwuje się skłonność do częstszych występowania niedoczynności tarczycy, dlatego w okresie przed ciążą wskazane są badania przesiewowe, a w przypadku stwierdzenia niedoczynności tarczycy odpowiednie leczenie, przy czym należy pamiętać, że w początkowym okresie ciąży suplementacyjna dawka tyroksyny może wymagać zwiększenia. W ramach badań przesiewowych ADA zaleca oznaczenie hormonu tyreotropowego oraz przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej.

Choroby układu sercowo-naczyniowego i cukrzyca mają wiele wspólnych czynników ryzyka. Dlatego też zalecenia obejmują przesiewową ocenę wywiadu rodzinnego, występowania nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, albuminurii oraz zaburzeń lipidowych. Przesiewowa ocena w kierunku choroby układu sercowo-naczyniowego powinna obejmować badanie przedmiotowe z oceną szmerów naczyniowych nad tętnicami szyjnymi, brzuszными i udowymi, szmeru wyrzutu do aorty oraz tętna na tętnicach stóp. Postępowanie w przypadku występowania czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego, hiperglikemii i zaburzeń lipidowych, powinno być dostosowane do warunków w ciąży. U kobiet chorych na cukrzycę w wieku ≥ 35 lat należy przed ciążą wykonać elektrokardiogram (EKG). U kobiet chorych na cukrzycę typu 2 od > 10 lat lub należących do grupy dużego ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego należy również rozważyć próbę wysiłkową lub echokardiografię obciążeniową. U pacjentek z podejrzeniem aktywnej choroby wieńcowej uzasadniona jest konsultacja kardiologiczna i dalsza diagnostyka.

Leczenie nadciśnienia tętniczego za pomocą leków odpowiednich w czasie ciąży omówiono wyżej. W przypadku nadciśnienia występującego przed ciążą celem leczenia powinno być obniżenie ciśnienia skurczowego < 130 mm Hg, a rozkurczowego < 80 mm Hg. Przed ciążą należy również ocenić lipidogram. Podstawą leczenia zaburzeń lipidowych zarówno przed ciążą, jak i w jej trakcie są zmiany sposobu odżywiania i stylu życia, ponieważ statyny są przeciwwskazane w czasie ciąży.

W ramach rutynowej opieki wskazana jest wreszcie ocena psychologiczna oraz ewentualne leczenie depresji, zaburzeń odżywiania i lękowych, ponieważ stany te mogą wpływać na stężenie glukozy we krwi oraz ogólną kontrolę cukrzycy.

Ze względu na złożoność leczenia ciężarnych chorych na cukrzycę typu 2 oraz liczne zagrożenia dla płodu, takie kobiety należy kierować do specjalisty praktykującego w zespole zajmującym się leczeniem cukrzycy, w skład którego wchodzi również odpowiedni średni personel medyczny (pielęgniarka lub asystent lekarza, licencjonowany instruktor diabetologiczny oraz dyplomowany dietetyk). Zespół musi pozostawać w ścisłym kontakcie z ginekologiem-położnikiem opiekującym się pacjentką. Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej zajmują odpowiednie miejsce w systemie leczenia, aby przygotować kobiety chore na cukrzycę typu 2 do ciąży. Intensywne schematy farmakoterapii, potrzeby w zakresie monitorowania stężenia glukozy we krwi oraz ścisłe wymogi dotyczące docelowej glikemii podczas ciąży u kobiet chorych na cukrzycę powodują jednak, że kierowanie ich do specjalisty staje się konieczne. Takie pacjentki powinny być kierowane do specjalisty przed zapłodnieniem.²¹

Do głównych tematów, które powinni omawiać lekarze podstawowej opieki zdrowotnej w ramach edukacji i poradnictwa przed zejściem w ciążę, należy pożądane wartości HbA_{1c} i stężenia glukozy we krwi przed zapłodnieniem, zagrożenia dla płodu wynikające z dużych wartości HbA_{1c} i stężenia glukozy we krwi, właściwa opieka przed porodem i po nim, bezpieczne schematy farmakoterapii, ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 u potomstwa, a także zalecenia dotyczące przesiewowego wykrywania powikłań związanych z cukrzycą. Wielu położników informuje o tych kwestiach chore na cukrzycę, które pozostają pod ich opieką, ale często pacjentki dowiadują się o tych kluczowych zagadnieniach dopiero podczas pierwszej wizyty u diabetologa, która niekiedy odbywa się dopiero wtedy, kiedy pacjentka jest już w pierwszym trymestrze ciąży.

Nie można przecenić znaczenia, jakie ma uzyskanie optymalnej kontroli glikemii przed zapłodnieniem. Musimy kłaść nacisk na tę kwestię, jeżeli jako społeczeństwo chcemy poprawić wyniki uzyskiwane u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 oraz, co nawet jeszcze ważniejsze, u ich przyszłych dzieci. Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej odgrywają zasadniczą rolę w przekazywaniu tej wiedzy, a także ułatwianiu osiągnięcia tych bardzo rygor-

stycznych celów leczenia przez pacjentki chore na cukrzycę typu 2, które chcą zajść w ciążę.

Clinical Diabetes, Vo. 29, No. 1, 2011, p. 10.
Preconception care for women with preexisting type 2 diabetes.

Piśmiennictwo

- 1 WORLD Health Organization: Diabetes facts and figures [article online]. Available from http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en. Accessed 12 June 2009
- 2 Hotu S, Carter B, Watson PD, Cutfield WS, Cundy T: Increasing prevalence of type 2 diabetes in adolescents. *J Paediatr Child Health* 40:201–204, 2004
- 3 Hsia Y, Neubert AC, Rani F, Viner RM, Hindmarsh PC, Wong ICK: An increase in the prevalence of type 1 and 2 diabetes in children and adolescents: results from prescription data from a U.K. general practice database. *Br J Clin Pharmacol* 67:242–249, 2009
- 4 Clausen TD, Mathiesen E, Ekblom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P: Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:323–328, 2005
- 5 Diabetes and Pregnancy Group, France: French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with diabetes with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 26:2990–2993, 2003
- 6 Roland JM, Murphy HR, Ball V, Northcote-Wright J, Temple RC: The pregnancies of women with type 2 diabetes: poor outcomes by opportunities for improvement. *Diabet Med* 22:1774–1777, 2005
- 7 McElduff A, Ross GP, Lagstrom JA, Champion B, Flack JR, Lau SM, Moses RG, Seneratne S, McLean M, Cheung NW: Pregestational diabetes and pregnancy: an Australian experience. *Diabetes Care* 28:1260–1261, 2005
- 8 Yang J, Cummings EA, O'Connell C, Jangaard K: Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 108:644–650, 2006
- 9 Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, MacPherson C, VanDorsten JP, Klebanoff M, Landon M, Paul RH, Meis PH, Miodovnik M, Dombrowski MP, Thurnau GR, Moawad AH, Roberts J, for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network: Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 183:1520–1524, 2000
- 10 Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H: Pregnancy in women with type 2 diabetes: 12 years' outcome data 1990–2002. *Diabet Med* 20:734–738, 2003
- 11 DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977–986, 1993
- 12 Kitzmiller JL, Jovanovic L, Brown F, Coustan D, Reader DM (Eds.): *Managing Preexisting Diabetes and Pregnancy: Technical Reviews and Consensus Recommendations for Care*. Alexandria, Va., American Diabetes Association, 2008
- 13 Gabbe SG, Carpenter LB, Garrison EA: New strategies for glucose control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 50:1014–1024, 2007
- 14 Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, Riehle-Colarusso TJ, Waller K, Reece A, the National Birth Defects Prevention Study: Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 199:237.e1–237.e9, 2008
- 15 Kinsley B: Achieving better outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Therapeut* 29(Suppl. D):S153–S160, 2007
- 16 Matsushita E, Matsuda Y, Makino Y, Sanaka M, Ohta H: Risk factors associated with preterm delivery in women with pregestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Res* 34:851–857, 2008
- 17 Gonzalez-Quintero VH, Istwan NB, Rhea DJ, Rodriguez LI, Cotter A, Carter J, Mueller A, Stanziano GJ: The impact of glycemic control on neonatal outcome in singleton pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes Care* 30:467–470, 2007
- 18 Nold JL, Georgieff MK: Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 51:619–637, 2004
- 19 Potter CF, Kicklighter SD: Infant of diabetic mother [article online]. Available from <http://emedicine.medscape.com/article/974230-overview>. Accessed 16 April 2010
- 20 Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG: Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 30:1920–1925, 2007
- 21 De Valk HW, van Nieuwall NVG, Visser GHA: Pregnancy outcome in type 2 diabetes mellitus: a retrospective analysis from the Netherlands. *Rev Diabet Stud* 3:134–142, 2006
- 22 Lindsay RS, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC: Secular trends in birth weight, BMI, and diabetes in the offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 23:1249–1254, 2000
- 23 Pettitt DJ, Lawrence JM, Beyer J, Hillier TA, Liese AD, Mayer-Davis B, Loots B, Imperatore G, Liu L, Dolan LM, Linder B, Dabala D: Association between maternal diabetes in utero and age at offspring's diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31:2126–2130, 2008
- 24 Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ: Childhood obesity and metabolic imprinting. *Diabetes Care* 30:2287–2292, 2007
- 25 Jovanovic L, Pettitt DJ: Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes Care* 30(Suppl. 2):S220–S224, 2007
- 26 DiCianni G, Torlone E, Lencioni C, Bonomo M, DiBenedetto A, Napoli A, Vitacolonna E, Mannino D, Lapolla A, for the Italian Diabetes and Pregnancy Study Group: Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. *Diabet Med* 25:993–996, 2008
- 27 Gallen IW, Jaap A, Roland JM, Chirayath HH: Survey of glargine use in 115 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 25:165–169, 2008
- 28 Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G: Insulin glargine safety in pregnancy. *Diabetes Care* 33:29–33, 2010
- 29 Ernst D, Lee A (Eds.): *Nurse Practitioners' Prescribing Reference*. New York, Prescribing Reference, LLC, 2010
- 30 Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR: Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol* 193:118–124, 2005
- 31 Kremer CJ, Duff P: Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 190:1438–1439, 2004
- 32 Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, for the MiG Trial Investigators: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 358:2003–2015, 2008
- 33 Ekpebegh CO, Coetzee EJ, van der Merwe L, Levitt NS: A 10-year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents. *Diabet Med* 24:253–258, 2007
- 34 Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R: Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 199:596–609, 2008
- 35 Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F: Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 30:1–50, 2009
- 36 Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftspring M, Sherman A: Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone, and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod* 19:510–521, 2004
- 37 Hughes RCE, Rowan JA: Pregnancy in women with type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabet Med* 23:318–322, 2006
- 38 Metformin versus insulin in pregnant women with type 2 diabetes. Available from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00678080>. Accessed 16 April 2010

Melissa A. Roman, MSN, FNP-BC, BC-ADM, jest specjalistką pielęgniarstwa w Henry Ford Health System w Detroit (Michigan, USA).