

Przypadek kliniczny: podostry przebieg cukrzycy typu 1 u ciężarnej

Michelle L. Griffith, MD, Shubhada M. Jagasia, MD

PREZENTACJA PRZYPADKU

T.S., 17-letnia kobieta w pierwszej ciąży, zgłosiła się z rozpoznaniem cukrzycy ciążyowej. Dotychczas chorowała na: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i trądzik popolity. Nie rozpoznano u niej dotąd zespołu policystycznych jajników, upośledzonej tolerancji glukozy czy nieprawidłowej glikemii na czczo. Nie zgłaszała objawów hirsutyzmu, nieregularnych miesiączek lub przyrostu masy ciała. W wywiadzie rodzinnym występuje cukrzyca u obojga rodziców. W ciąży BMI wynosiło 26,2 kg/m².

Stężenie glukozy w momencie rozpoznania ciąży w 5 tygodniu, oznaczone za pomocą glukometru, wyniosło 224 mg/dl. W 10 tygodniu ciąży wykonane w domu oznaczenia wskazywały na stale utrzymujące się wysokie stężenia glukozy, wynoszące 200 mg/dl, a ciężarna zgłaszała objawy poliurii i polidypsji. U pacjentki wykonano test doustnego obciążenia 50 g glukozy, w którym stężenie glukozy wyniosło 262 mg/dl. Rozpoznano cukrzycę ciążową i rozpoczęto leczenie dietą i glibenklamidem stosowanym raz dziennie.

Pierwsza konsultacja endokrynologiczna odbyła się w 23 tygodniu ciąży. Nadal u ciężarnej występowała poliuria i polidypsja. W badaniu klinicznym stwierdzono ciążę u młodej kobiety w dobrym stanie ogólnym, z prawidłowymi funkcjami życiowymi, prawidłową tarczycą i układem krążenia, bez cech rogowacenia ciemnego.

Z powodu młodego wieku, relatywnie niskiego BMI, braku objawów wskazujących na insulinooporność wykonano badania w kierunku rozpoznania autoimmunologicznych mechanizmów cukrzycy. Użytkana wartość HbA_{1c} wynosiła 6,5%, peptydu C 2,3 ng/ml (zakres normy 0,9-7,1 ng/ml), a stężenie przeciwciał przeciw GAD <1,0 (zakres referencyjny <1,46).

Dane z domowego glukometru wskazywały na stałą hiperglikemię, ze średnim stę-

żeniem glukozy 155 mg/dl. Ponieważ cukrzyca nie była prawidłowo kontrolowana przez glibenklamid, podczas pierwszej wizyty endokrynologicznej odstawiono go i zastosowano schemat zawierający insuliny glarginę i aspart z dawkami uzależnionymi od zawartości węglowodanów w posiłkach.

W dalszym przebiegu ciąży odnotowano trudności w przestrzeganiu przez chorą zaleceń, trudności w liczeniu ilości węglowodanów i stale podwyższone stężenia glukozy z okresowymi hipoglikemiami. Jej schemat dawkowania insuliny modyfikowano kilkakrotnie. W ciągu 8 tygodni przed porodem, który odbył się w 39 tygodniu i 3 dniu ciąży, kobieta nie zgłaszała się na rutynowe kontrole, nie przesyłała też do poradni wyników oznaczeń glukozy. Urodziła zdrowego noworodka o masie 4600 g. U pacjentki rozpoznano również nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą.

Około 6 tygodnia po porodzie kobieta zgłosiła się do internisty w celu ustalenia dalszego leczenia. Zaprzesłała w tym okresie terapii insuliną, co spowodowało pojawienie się nokturii. Oznaczone w trakcie wizyty przygodne stężenie glukozy wyniosło 492 mg/dl, HbA_{1c} 11,7%, a peptydu C 0,7 ng/ml. Nie badano aktywności przeciwciał przeciwinsulinowych. Ustalono rozpoczęcie leczenia wg schematu intensywnej insulinoterapii.

Pacjentka zgłosiła się na wizytę kontrolną do endokrynologa po około 4 tygodniach. W powtórzonych badaniach laboratoryjnych stężenie peptydu C wynosiło 0,4 ng/ml, przeciwciał przeciw wyspowych klasy IgG <1:4, stwierdzono też obecność przeciwciał przeciw GAD w mianie 1,75. W celu poprawy kontroli glikemii zwiększono dawki insuliny, chociaż przestrzeganie zaleceń przez pacjentkę nadal było problemem. Kobieta ponownie nie zgłosiła się na wyznaczoną za dwa tygodnie wizytę kon-

trolną, a po około miesiącu z zaburzeniami świadomości została przyjęta z rozpoznaniem cukrzycowej kwasicy ketonowej.

PYTANIA

1. U jakiego odsetka chorych na cukrzycę ciążową rozwinię się następnie cukrzyca typu 1 lub typu 2?
2. Jakie cechy kliniczne wskazują na cukrzycę typu 1 lub utajoną autoimmunologiczną cukrzycę dorosłych (latent autoimmune diabetes in adults, LADA)?
3. Jakie przeciwciała należy oznaczyć, aby rozpoznać autoimmunologiczne tło cukrzycy?

KOMENTARZ

Cukrzyca ciążowa definiowana jest jako jakakolwiek nietolerancja węglowodanów rozpoznawana po raz pierwszy w okresie ciąży. Diagnozowana jest u 7% ciężarnych, z większą zapadalnością w niektórych grupach etnicznych.¹ Nawet prawidłowa ciąża związana jest ze zwiększoną insulinoopornością, spowodowaną przyrostem masy ciała, wydzielaniem hormonów łożyskowych, w tym łożyskowego laktogenu, oraz wariantu hormonu wzrostu. Do III trymestru insulinooporność maleje o około 50%,² co jest kompensowane w prawidłowej ciąży wzrostem wydzielania insuliny o blisko 30%. Cukrzyca ciążowa rozwija się na skutek współistnienia stanu insulinooporności, który nie jest skompensowany odpowiednim wzrostem wydzielania insuliny.

Część pacjentek z cukrzycą ciążową wykazuje poza okresem ciąży relatywnie prawidłowy stan insulinooporności. U innych, jeszcze przed okresem koncepcji, występuje stan upośledzonej tolerancji glukozy, który nasila się w czasie ciąży. Rzadziej cukrzyca typu 1 rozpoznawana jest po raz pierwszy w okresie ciąży, z prodromalnym,

utajonym okresem rozwoju przed ciążą.³ Stres fizjologiczny towarzyszący ciąży może ujawnić klinicznie cukrzycę typu 1.

Szacuje się, że mniej niż 1 na 10 000 kobiet może zejść w ciążę w prodrzmalnym okresie cukrzycy typu 1.¹ Częściej w okresie ciąży można liczyć się z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, co spowodowane jest ujawnieniem się choroby w związku z ciążą lub ułatwioną jej diagnostyką na skutek przeprowadzania w czasie ciąży rutynowych badań. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych u około 50% kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciążową w ciągu 10 lat po porodzie wystąpi jawna cukrzyca. W Finlandii, gdzie 6-letnie ryzyko rozwoju cukrzycy po cukrzycy ciążowej oceniane jest na 10%, u 4,6% pacjentek wystąpi cukrzyca typu 1, a u 5,3% ostatecznie cukrzyca typu 2.⁴

Wśród pacjentek ze świeżo rozpoznaną cukrzycą, niezależnie czy w okresie ciąży, czy poza nią, wiele cech może wskazywać na rozpoznanie cukrzycy typu 1 lub LADA. LADA przez część badaczy uważana jest za odmienny rodzaj cukrzycy, a przez część za etap rozwoju cukrzycy typu 1, z charakterystyczną obecnością przeciwciał oraz podstępny przebiegiem choroby. Do cech wskazujących na autoimmunologiczne podłoże cukrzycy należą wiek <50 lat, obecność takich objawów, jak utrata masy ciała, poliuria, polidypsja, inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie, choroby autoimmunologiczne w wywiadzie rodzinnym i BMI <25 kg/m².

W jednym z badań u 75% chorych, u których stwierdzano obecność 2 lub więcej z wyżej wymienionych kryteriów, rozpoznano ostatecznie cukrzycę typu LADA, a u 24% cukrzycę typu 2.⁵ Jeżeli spełnione było tylko jedno kryterium, u 98% z tych pacjentów nie stwierdzano przeciwciał dla LADA. Mimo że niskie BMI sugeruje proces autoimmunologiczny, to większość chorych na LADA ma

nadwagę lub jest otyła. Podobnie dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 nie wyklucza obecności LADA.⁵ Badania w kierunku przeciwciał i podejrzenie procesu autoimmunologicznego cukrzycy powinny być jednak podjęte wśród chorych z 2 lub większą liczbą wymienionych uprzednio kryteriów klinicznych.

Do związanych z cukrzycą zalicza się przeciwciała przeciw GAD, przeciwwyspowe, przeciwko fosfatazie tyrozyny białkowej (protein tyrosine phosphatase-related protein 2, IA-2A) i przeciwinulinowe.^{4,6} Przeciwciała te były badane u krewnych chorych na cukrzycę typu 1, bez zaburzeń metabolicznych, i charakteryzowały się dużą zdolnością predykcyjną rozwoju cukrzycy. Cukrzyca może się rozwinąć wtedy, gdy obecne jest jedno lub więcej z powyższych przeciwciał, a przeprowadzone badania wiązały liczbę i wyższe miano przeciwciał ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy.⁵ Przeciwciała przeciwinulinowe i przeciw IA2 częściej występują u dzieci chorych na cukrzycę typu 1, natomiast przeciw GAD częściej wykrywa się u dorosłych. Około 80% chorych na cukrzycę, którzy w momencie rozpoznania nie wymagają insulinoterapii, będzie jej wymagało, jeżeli stwierdzi się u nich obecność przeciwciał.⁷ Również częstość innych schorzeń autoimmunologicznych zwiększa się w tej grupie chorych. Chociaż aktualnie nie ma sposobów zapobiegania rozwojowi cukrzycy powiązanej z obecnością przeciwciał, to badania w tym zakresie są prowadzone zarówno u ludzi, jak i zwierząt.

WSKAZÓWKI KLINICZNE

Cukrzyca ciążowa dotyka około 7% ciężarnych. Gdy rozpoznajemy cukrzycę ciążową, należy pamiętać o możliwości rozpoznania cukrzycy typu 1 lub typu 2.

Niektóre cechy kliniczne wskazują na jej autoimmunologiczne podłoże i mogą być wskazaniem do oznaczenia odpowiednich przeciwciał.

Chociaż niskie BMI może sugerować, że mamy do czynienia z cukrzycą typu 1 lub LADA, należy pamiętać, że chorzy na LADA są w większości otyli lub mają nadwagę, zatem podwyższone BMI nie wyklucza rozpoznania cukrzycy LADA.

Clinical Diabetes, Vol. 27, No. 2, 2009, p. 86, Case Study: Type 1 Diabetes With Subacute Presentation During Pregnancy.

Piśmiennictwo

- 1 Perkins J, Dunn J, Jagasia S: Perspectives in gestational diabetes mellitus: a review of screening, diagnosis, and treatment. *Clin Diabetes* 25:57–62, 2007
- 2 Galerneau F, Inzucchi S: Diabetes mellitus in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 31:907–933, 2004
- 3 Maresh M: Screening for gestational diabetes mellitus. *Sem Fetal Neonat Med* 10:317–323, 2005
- 4 Jarvela I, Juutinen J, Koskela P, Hartikainen AL, Kulmala P, Knip M, Tapanainen JS: Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies. *Diabetes Care* 29:607–612, 2006
- 5 Furlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG: A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 29:950–975, 2006
- 6 van Deutekom AW, Heine RJ, Simsek S: The islet autoantibody titres: their clinical relevance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and the classification of diabetes mellitus. *Diabet Med* 25: 117–125, 2008
- 7 Falorni A, Brozzetti A: Diabetes related antibodies in adult diabetic patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19:119–133, 2005

Michelle L. Griffith, MD, jest doktorantką, Shubbada M. Jagasia, MD, stażystką w Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism w Vanderbilt University Medical Center, w Nashville, Tenn.

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str.58

- 16 Brancatisano A, Wahlroos S, Matthews S, Brancatisano R: Gastric banding for the treatment of type 2 diabetes mellitus in morbidly obese. *Surg Obes Rel Dis* 4: 423–429, 2008
- 17 Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, Proietto J, Bailey M, Anderson M: Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 299: 316–323, 2008
- 18 Dunn J, Jagasia S: Case study: management of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Clin Diabetes* 25: 112–114, 2007
- 19 Magro DO, Geloneze B, Delfini R, Pareja BC, Callejas F, Pareja JC: Long-term weight regain after gastric bypass: a 5-year prospective study. *Obes Surg* 18: 648–651, 2008
- 20 Batis JA, Romero-Corral A, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Somers VK, Lopez-Jimenez F: Effect of bariatric surgery on the metabolic syndrome: a populationbased, long-term controlled study. *Mayo Clin Proc* 83: 897–907, 2008
- 21 Steffen R, Potoczna N, Bieri N, Horber FF: A successful multi-intervention treatment of severe

- obesity: a 7-year prospective study with 96% follow-up. *Obes Surg* 19: 3–12, 2009
- 22 Castellanos V, Litchford M, Campbell W: Modular protein supplements and their application to long-term care. *Nutr Clin Pract* 21: 485–504, 2006
- 23 Slater GH, Ren CJ, Seigel N, Williams T, Barr D, Wolfe B, Dolan K, Fielding GA: Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg* 8: 48–55, 2004
- 24 Moize V, Geliebter A, Gluck M, Yahav E, Lorence M, Colarusso T, Drake V, Flancaum L: Obese patients have inadequate protein intake related to protein intolerance up to 1 year following roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 13: 23–28, 2003
- 25 Song Z, Reinhardt K, Buzdon M, Liao P: Association between support group attendance and weight loss after roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Rel Dis* 4: 100–103, 2008
- 26 Elakkary E, Elhorr A, Gazayerli MM, Silva YJ: Do support groups play a role in weight loss after laparoscopic adjustable gastric banding? *Obes Surg* 16: 331–334, 2006

- 27 Johnston WM: Bariatric professionals can't cut and run. *Obes Care News* 2: 1, 21–22, 2008
- 28 Wheeler E, Prettyman A, Lenhard MJ, Tran K: Adherence to outpatient program postoperative appointments after bariatric surgery. *Surg Obes Rel Dis* 4: 515–520, 2008

Gretchen A. Benson, BA, RD, LD, CDE, jest kierownikiem działu usług w zakresie leczenia chorób, Kathryn E. Macias, BS, RD, LD, Angie M. Humble, BS, RD, LD, i Heidi M. Schmidt, BS, RD, LD są dietetyczkami udzielającymi porad telefonicznych, a Jennifer L. Beaudette, BS, jest szkoleniowcem w zakresie zdrowia udzielającym porad telefonicznych w HealthPartners Health Promotion Department w Minneapolis (Minnesota, USA).