

# Niedawno zaproponowany protokół przesiewowego wykrywania cukrzycy ciążowej: pewne pytania pozostają bez odpowiedzi

CHARLES J. LOCKWOOD, MD, MHCM

**M**ożna by sądzić, że po 40 latach badań i obserwacji klinicznych wszystkie kwestie dotyczące leczenia cukrzycy ciążowej będą już wyjaśnione. Na podstawie kryteriów pochodzących z badań, które na początku lat 70. XX wieku przeprowadzili O'Sullivan i Mahan, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ocenia, że cukrzyca ciążowa występuje w przebiegu około 2-5% ciąż w Stanach Zjednoczonych.<sup>1</sup> Ostatnio rozgorzała żywa dyskusja, czy nie należy zmodyfikować tradycyjnych metod i kryteriów przesiewowego wykrywania cukrzycy ciążowej.<sup>2</sup> Stawką jest możliwe potrojenie liczby kobiet, u których będzie się rozpoznawać cukrzycę ciążową, a także znaczne zwiększenie kosztów opieki prenatalnej.

## Ewolucja obecnej praktyki

Podstawą naszej obecnej strategii badań przesiewowych jest pionierska praca O'Sullivana i Mahan, którzy określili progowe wartości stężenia glukozy na czczo oraz po 1, 2 i 3 godzinach obciążenia glukozą pozwalające przewidywać 50% ryzyko przyszłego wystąpienia cukrzycy.<sup>3</sup>

Chociaż pierwotnym założeniem trzygodzinnej próby doustnego obciążenia glukozą było przewidywanie przyszłego wystąpienia cukrzycy, obecnie głównym celem takich działań jest identyfikacja ciężarnych zagrożonych niepomyślnymi wynikami ciąży, takimi jak makrosomia płodu, hiperbilirubinemia u noworodka, dystocja barkowa oraz uraz dziecka podczas porodu.<sup>4</sup>

Co zdumiewające, kliniczna wartość przesiewowego wykrywania i leczenia cukrzycy ciążowej została dopiero ostatnio potwierdzona w randomizowanych próbach klinicznych.<sup>5,6</sup> I chociaż wkładamy coraz więcej wysiłków w leczenie nieprawidłowej glikemii podczas ciąży, mniej starań i w rezultacie mniej sukcesów można zaobserwować w kwestii powszechnych przesiewowych badań po

porodzie oraz długoterminowej prewencji, co było celem pierwotnej pracy O'Sullivana i Mahan.<sup>7</sup>

Dyskusje dotyczące właściwych metod przesiewowego wykrywania cukrzycy ciążowej toczono od dawna. Potrzeba było zresztą wielu międzynarodowych konferencji, aby opracować system badań przesiewowych, którym posługujemy się obecnie, obejmujący zasadniczo powszechnie stosowaną przesiewową godzinną próbę doustnego obciążenia 50 g glukozy, a następnie diagnostyczną trzygodzinną próbę doustnego obciążenia 100 g glukozy, wykonywaną u tych pacjentek, u których uzyskano nieprawidłowy wynik godzinnego badania przesiewowego. Kiedy u danej kobiety zostanie rozpoznana cukrzyca ciążowa, wszyscy jesteśmy zgodni, że istnieje potrzeba agresywnego monitorowania i kontroli stężenia glukozy we krwi, natomiast niewiele uwagi poświęcamy tym kobietom, u których uzyskano prawidłowy lub graniczny wynik badania. Rzeczywistość jest jednak taka, że tolerancja glukozy w czasie ciąży obejmuje cały zakres, od wartości prawidłowych do nieprawidłowych, i cukrzyca ciążowa nie jest chorobą, która powinna być postrzegana w sposób „zerojedynkowy”, zakładający, że możliwe są tylko dwa stany: albo choroba występuje, albo nie. Stwierdzono zresztą, że już jedna nieprawidłowa wartość glikemii podczas trzygodzinnej próby doustnego obciążenia glukozą wiąże się z niekorzystnymi wynikami ciąży.<sup>8</sup>

## W kierunku bardziej racjonalnych zasad przesiewowej oceny

Grupa badawcza Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) postanowiła określić wartości glikemii w badaniu przesiewowym, które optymalnie identyfikują ciężce zagrożone powikłaniami w okresie okołoporodowym.<sup>9</sup> HAPO było dużym prospektywnym, międzynarodowym badaniem kohortowym obejmującym ponad 23 000 kobiet, u których między 24 a 32 tygodniem ciąży wykonywano dwugodzinną próbę doustnego obciążenia 75 g glukozy. U uczestniczek badania oznaczano stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo oraz po 1 i 2 godzinach obciążenia glukozą. W tym badaniu obserwacyj-

Dr Lockwood, redaktor naczelny Contemporary Ob/Gyn, Dean, College of Medicine, Vice President for Health Science, Ohio State University, Columbus, Ohio.

nym nie oceniano żadnych interwencji. Do ocenianych wyników leczenia należały: masa urodzeniowa >90 centyla, hipoglikemia, hiperinsulinemia i hiperbilirubinemia u noworodków, procentowa zawartość tłuszczu w ciele noworodka >90 centyla, dystocja barkowa lub uraz dziecka podczas porodu, stan przedrzucawkowy u matki oraz przyjęcie urodzonego dziecka na oddział intensywnej opieki noworodkowej. Nie było zaskakujące, że w badaniu HAPO wykazano dodatnią liniową zależność między glikemią w przesiewowej ocenie a niepomyślnymi wynikami w okresie okołoporodowym. Co więcej, autorzy badania stwierdzili, że ryzyko okołoporodowe zaczęło się zwiększać już u kobiet z wartościami glikemii uważanymi uprzednio za prawidłowe.

W następstwie tego badania International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) wydało następujące zalecenia dotyczące przesiewowego wykrywania cukrzycy podczas ciąży:<sup>2</sup>

1. Wszystkie kobiety z grupy dużego ryzyka należy przesiewowo badać podczas pierwszej wizyty prenatalnej, oceniając występowanie cukrzycy na podstawie wartości hemoglobiny  $A_{1C}$  (>6,5%), glikemii na czczo (>92 mg/dl) lub stężenia glukozy w przygodnym oznaczeniu (>200 mg/dl). U kobiet ze stężeniem glukozy na czczo wynoszącym od 92 do 126 mg/dl rozpoznaje się cukrzycę ciążową.
2. Należy powszechnie wykonywać jednoetapowe badania przesiewowe, polegające na dwugodzinnej próbie doustnego obciążenia 75 g glukozy między 24 a 28 tygodniem ciąży.
3. Progowe wartości glikemii wybrano na podstawie zdolności przewidywania na ich podstawie trzech wyników okołoporodowych: masy urodzeniowej powyżej 90 centyla, stężenia peptydu C we krwi pępowinowej powyżej 90 centyla (jako zastępczego wskaźnika hiperinsulinemii u płodu) oraz procentowej zawartości tłuszczu w ciele noworodka powyżej 90 centyla. Te wartości progowe są przeciętnymi wartościami stężenia glukozy, przy których iloraz szans wystąpienia powyższych trzech wyników okołoporodowych wyniesie 1,75 w porównaniu do ciąż, w których stężenie glukozy odpowiadało średniej wartości uzyskanej w kohorcie HAPO. IADPSG proponowało następujące wartości progowe glikemii na czczo oraz po 1 i 2 godzinach obciążenia: odpowiednio 92, 180 oraz 153 mg/dl. W przeciwieństwie do przyjętych wcześniejszych kryteriów do rozpoznania cukrzycy ciążowej będzie wymagana tylko jedna nieprawidłowa wartość i przewiduje się, że rozpoznanie cukrzycy ciążowej będzie można na tej podstawie ustalić u ponad 16% kobiet w ciąży.

## Kontrowersje

Obecnie nie ma randomizowanych prób klinicznych, które potwierdzałyby zasadność proponowanych zmian sposobu

przesiewowego wykrywania cukrzycy ciążyowej. Trzeba pamiętać, że dopiero niedawno uzyskaliśmy argumenty uzasadniające leczenie cukrzycy ciążyowej w taki sposób, w jaki to obecnie definiujemy. Sadzę, że proponowana zmiana spowodowałaby jedynie minimalne zmniejszenie częstości występowania makrosomii oraz nadmiernego gromadzenia się tłuszczu w organizmach noworodków. Tylko randomizowana próba kliniczna mogłaby pozwolić na lepsze poznanie zalet, potencjalnych szkód oraz niezamierzonych konsekwencji tego nowego podejścia do diagnostyki w kierunku cukrzycy ciążyowej. Co więcej, przyjęcie zaleceń IADPSG mogłoby stać się zbyt dużym obciążeniem dla naszego systemu opieki położniczej. Obecnie nie ma wskazówek opartych na dowodach z badań naukowych, które wyjaśniałyby, w jaki sposób postępować z pacjentkami, u których w myśl nowych zaleceń dodatkowo rozpoznawalibyśmy obecnie cukrzycę ciążyową. Czy wymagają one takiego samego agresywnego postępowania, jakie stosujemy obecnie w leczeniu cukrzycy ciążyowej? Czy samo poradnictwo żywieniowe nie byłoby wystarczające? Wiele pytań wymaga odpowiedzi, zanim będziemy mogli zaakceptować te nowe kryteria.

Przyjęcie zaleceń IADPSG byłoby również bardzo kosztowne. W jednej z analiz użyteczności kosztowej stwierdzono, że zmiana kryteriów nie byłaby efektywna kosztowo, gdyby brać pod uwagę tylko leczenie położnicze. Nowe kryteria przesiewowej oceny stałyby się efektywne kosztowo tylko wtedy, gdyby połączyć je z baczniejszą obserwacją w okresie poporodowym, obejmującą leczenie dietą i wysiłkiem fizycznym w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia przyszłej cukrzycy.<sup>10</sup> Niestety, nasz system opieki zdrowotnej zawsze kładł większy nacisk na leczenie kobiet przed i w trakcie porodu, natomiast na postępowanie po porodzie zwraca się niewiele uwagi. Mimo że jest to akceptowany element postępowania, stopień wykorzystania przesiewowych metod wykrywania cukrzycy w okresie poporodowym u kobiet, u których w czasie ciąży wystąpiła cukrzyca ciążyowa, jest katastrofalnie niski.<sup>7</sup> W związku z tym obecny system opieki spowodowałby, że nowe kryteria rozpoznawania cukrzycy ciążyowej byłyby prawdopodobnie o wiele za drogie jak na minimalne korzyści, które przyniosłyby naszym pacjentkom.

## Podsumowanie

Moim zdaniem zbyt wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi, jeżeli chodzi o proponowane nowe zasady przesiewowego wykrywania cukrzycy ciążyowej. Wprowadzenie tych zasad mogłoby prowadzić do agresywnego leczenia jak w cukrzycy ciążyowej aż u 16% ciężarnych w Stanach Zjednoczonych, generując nadmierne koszty bez udowodnionych

korzyści. Niestety, w najbliższej przyszłości nie możemy spodziewać się wyników nowych badań, które umożliwiłyby udzielenie odpowiedzi na wiele ważnych pytań. Być może uda się coś wyjaśnić w tej kwestii podczas zaplanowanej na jesień tego roku konferencji uzgodnieniowej organizowanej przez NIH. Do tego czasu będę się opowiadał za rekomendacjami ACOG:

„Obecnie Committee on Obstetric Practice wciąż zaleca dwuetapowe podejście do przesiewowego wykrywania i rozpoznawania cukrzycy ciążyowej. Przesiewowej oceny w kierunku cukrzycy ciążyowej należy dokonywać u wszystkich kobiet w ciąży, kierując się informacjami z wywiadu, klinicznymi czynnikami ryzyka lub godzinną próbą obciążenia 50 g glukozy wykonywaną między 24 a 28 tygodniem ciąży. Rozpoznanie cukrzycy ciążyowej można ustalić na podstawie wyniku trzygodzinnej próby doustnego obciążenia 100 g glukozy, ponieważ dla tego testu dostępne są dowody, że leczenie poprawia rokowanie matki i dziecka”.<sup>11</sup>

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 3, March 2012, p. 10. Newly proposed GDM screening protocol: unanswered questions remain.

## PIŚMIENNICTWO

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):525-538.
2. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676-682.
3. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;116(7):895-900.
4. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):989-997.
5. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1339-1348.
6. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2477-2486.
7. Ferrara A, Peng T, Kim C. Trends in postpartum diabetes screening and subsequent diabetes and impaired fasting glucose among women with histories of gestational diabetes mellitus: a report from the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care.* 2009;32(2):269-274.
8. McLaughlin GB, Cheng YW, Caughey AB. Women with one elevated 3-hour glucose tolerance test value: are they at risk for adverse perinatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):e16-e19.
9. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.
10. Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care.* 2012;35(3):529-535.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):751-753.