

Poród to nie koniec problemu

Obserwacja kobiet chorych na cukrzycę ciążową

William M. Callaghan, MD, MPH, FACOG

Artykuł ten ma pomóc w identyfikowaniu pacjentek narażonych na zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy oraz kierować postępowaniem lekarzy związanym z kontrolą choroby i zapobieganiem jej powikłaniom.



Cukrzyca ciążowa definiowana jest jako zaburzenie metabolizmu glukozy prowadzące do hiperglikemii, której początek lub pierwsze rozpoznanie nastąpiły w okresie ciąży. Jest ona jednym z najczęstszych powikłań ciąży. W jednym z ostatnich badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych w latach 2003-2004 wykazano, że cukrzyca ciążowa występuje u 4,2% kobiet hospitalizowanych w trakcie porodu.¹ Należy jednak zaznaczyć, że chorobowość z powodu cukrzycy ciążowej jest zróżnicowana w zależności od badanej populacji i przyjętych kryteriów rozpoznawania.^{2,3} Ponadto informacje z baz danych szpitali dotyczące rozpoznań w wypisach charakteryzują się relatywnie małą czułością rozpoznawania stanów chorobowych towarzyszących ciąży, dlatego rzeczywista chorobowość z powodu cukrzycy ciążowej jest prawdopodobnie wyższa.⁴

Szereg danych dokumentuje narastające wskaźniki epidemiologiczne cukrzycy ciążowej. Dane z lat 90. XX wieku dotyczące występowania cukrzycy ciążowej w północnej Kalifornii wskazują na wzrost jej częstości w ciągu 6 lat z 5,4 do 7,4%, a następnie jej stabilizację w 2000 roku na poziomie 6,9%.⁵ Podobnie w Ko-

Dr Callaghan, senior scientist for the Maternal and Infant Health Branch, Division of Reproductive Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia.

TABELA

Zaburzenia homeostazy glukozy i wyniki oznaczeń glukozy

Rodzaj zaburzeń metabolizmu glukozy	Test	Wynik
Cukrzyca	FPG 75 g 2-h OGTT	≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) FPG ≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) lub stężenie glukozy 2 h po OGTT ≥200 (11,1 mmol/l)
Stan przedcukrzycowy		
Nieprawidłowa glikemia na czczo	FPG 75 g 2-h OGTT	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) Jak wyżej
Nieprawidłowa tolerancja glukozy	FPG 75 g 2-h OGTT	Nie dotyczy Stężenie glukozy w osoczu 2 h po OGTT 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l)

Skróty: FPG – stężenie glukozy w osoczu na czczo, OGTT – test doustnego obciążenia glukozą.
Za American Diabetes Association¹³

lorado, częstość cukrzycy ciążowej w latach 1994-2002 wzrosła z 2,1 do 4,1%.⁶ Dane medyczne zebrane z praktyk medycznych działających w ramach organizacji ochrony zdrowia w rejonie Wybrzeża Północno-Zachodniego oszacowały jej wzrost z 2,9% w 1999 roku do 3,6% w 2006 roku.⁷ Dane ogólnokrajowe uzyskane z rejestrów wypisów szpitalnych szacują 122% wzrost częstości rozpoznania cukrzycy ciążowej w porównywanych okresach 1989-1990 i 2003-2004.¹

Prawidłową ciążę charakteryzuje wzrost insulinooporności i towarzyszący mu kompensacyjny wzrost wydzielania insuliny.⁸ Z tego powodu ciążę można traktować jako sytuację stresową dla metabolizmu glukozy. Kobieta, która przed ciążą charakteryzuje się pewnym stopniem insulinooporności z upośledzeniem czynności komórek spowodowanym kompensacyjnym wzrostem wydzielania insuliny, może nie być w stanie bardziej zwiększyć jej wydzielania w odpowiedzi na dalszy wzrost insulinooporności wywołany ciążą.

Kobiety z rozpoznaną cukrzycą ciążową mają zaburzenia metabolizmu glukozy w stopniu niekorzystnie oddziałującym na zdrowie matki i płodu. Konsekwencje zdrowotne są głównie związane ze znacznym wzrostem płodu i zwiększonym ryzykiem urazu w trakcie porodu oraz porodem zabiegowym. Po porodzie jawne zaburzenia glikemii zwykle ustępują, sugerując, że cukrzyca ciążowa była przejściowa, ograniczona

czasowo, a jej konsekwencje dobiegają końca w momencie urodzenia dziecka. Okazuje się, że w tej sytuacji poród nie stanowi końca problemu. Rozpoznanie cukrzycy ciążowej niesie ze sobą przysze niekorzystne konsekwencje zdrowotne. Niezaliczony „test stresu” dla metabolizmu glukozy, jakim jest ciąża, jest informacją o zwiększonym ryzyku wystąpienia cukrzycy typu 2 w przyszłości i konieczności wykonania badań przesiewowych w okresie poporodowym i później.

Dlaczego przesiewowe badanie glukozy jest tak istotne w okresie poporodowym?

Pierwotnie punkty odcięcia w trzygodzinnym teście obciążenia glukozą przeprowadzanym w trakcie ciąży nie były wybrane ze względu na ocenę ryzyka hiperglikemii w ciąży, ale są raczej związane z ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości.⁹ W piśmiennictwie podawane są różne wskaźniki kobiet z rozpoznawaną cukrzycą ciążową, u których po porodzie, na podstawie przesiewowych testów diagnostycznych, stwierdza się zaburzenia metabolizmu glukozy lub jawną cukrzycę. Część tej zmienności spowodowana jest zróżnicowanym wskaźnikiem kobiet diagnozowanych po porodzie, a część zależy od rodzaju stosowanego testu tolerancji glukozy. Obecne dane sugerują, że u 1/3 kobiet z uprzednio stwierdzoną cukrzycą ciążową po porodzie występują różnorod-

ne postaci zaburzeń metabolizmu glukozy.¹⁰⁻¹² Z powyższego wynika, że przesiewowe badania glikemii przeprowadzane po porodzie mogą dostarczyć informacji niezbędnych do podjęcia szybkich interwencji, stwarzając możliwość wykrycia nierozpoznanej dotąd cukrzycy typu 2 i rozpoczęcia specjalistycznej, długotrwałej terapii tej choroby. Te badania skriningowe pozwalają również wykryć dwie inne formy zaburzeń metabolizmu glukozy: nieprawidłową tolerancję glukozy i nieprawidłową glikemii na czczo (tabela).¹³ Ostatnie z wymienionych zaburzeń, określane mianem stanu przedcukrzycowego, stanowią wskazanie u kobiet, u których je rozpoznano, do rozpoczęcia modyfikacji stylu życia lub prawdopodobnie interwencji farmakologicznych w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju cukrzycy.

Wyniki testu doustnego obciążenia glukozą u większości kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciążową będą prawidłowe po porodzie, jednak ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 w przyszłości pozostanie zwiększone. Mimo że wyniki badań są zróżnicowane pod względem czasu trwania, populacji badanych, częstości wykonywania testów przesiewowych, można oszacować, że 20-50% kobiet z cukrzycą ciążową w ciągu 5-10 lat po porodzie zachoruje na cukrzycę typu 2.¹⁴⁻¹⁶ Te kobiety odniosą korzyści z okresowych badań kontrolnych metabolizmu glukozy i modyfikacji stylu życia.

W celu wykrycia po porodzie cukrzycy typu 2 proponowany jest albo test doustnego obciążenia 75 g glukozy, albo oznaczenie stężenia glukozy na czczo. Chociaż oznaczanie stężenia glukozy na czczo jest prostsze do wykonania, to 2-godzinny test doustnego obciążenia 75 g glukozy jest czulszy, gdyż w interpretacji uwzględnione są wartości ≥200 mg/dl w 2 h testu, mogące wystąpić także wówczas, gdy stężenie glukozy na czczo pozostaje prawidłowe (tabela).¹³ Ponadto test obciążenia 75 g glukozy jest jedynym sposobem rozpoznania upośledzonej tolerancji glukozy. Żaden z testów nie został dobrze zintegrowany z praktyką

lekarską. Badania wskazują, że po porodzie badania przesiewowe w kierunku cukrzycy wykonywane są tylko u 30-55% kobiet z cukrzycą ciążową. Większość kobiet nie podlega więc temu skriningowi.^{7,10,11,17-20}

Committee Opinion przy American College of Obstetricians and Gynecologists' (ACOG) Committee on Obstetric Practice w celu poprawy sytuacji zaleca przeprowadzanie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy między 6 a 12 tygodniem po porodzie u wszystkich kobiet, u których rozpoznano cukrzycę ciążową.²¹

Podjęmowanie interwencji: terapie, które są skuteczne

Badania przesiewowe tylko wtedy przynoszą korzyści, gdy na ich podstawie podejmowane są stosowne działania ze strony lekarzy i pacjentów. Kobiety, u których po porodzie rozpoznano cukrzycę typu 2, powinny być skierowane na leczenie. Rozpoznanie stanu przedcukrzycowego (nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy) zwiększa ryzyko cukrzycy typu 2, które może być zredukowane przez odpowiednie interwencje. Wyniki Diabetes Prevention Program (DPP), randomizowanego badania klinicznego, które objęło ponad 3000 osób z upośledzoną tolerancją glukozy lub nieprawidłową glikemią na czczo, wskazują, że modyfikacja stylu życia oparta na zmianie diety i zwiększeniu wysiłku fizycznego, aby osiągnąć i utrzymać 7% utratę masy ciała oraz 150 minut tygodniowo umiarkowanej aktywności fizycznej powodują, w porównaniu z placebo, 58% redukcję zachorowań na cukrzycę. Osoby randomizowane w ramach tego badania do leczenia metforminą osiągnęły z kolei 31% redukcję zachorowań.²³ Analiza częściowa badania DPP, dotycząca kobiet z wywiadem uprzednio rozpoznanej cukrzycy ciążowej, wskazuje, że modyfikacja stylu życia i terapia metforminą znacząco zmniejszają (odpowiednio o 53 i 50%) ryzyko rozwoju cukrzycy w tej podgrupie chorych. Chociaż w podgrupie kobiet uczestniczących

Kluczowe zagadnienia

- Cukrzyca ciążowa jest jednym z najczęstszych powikłań ciąży.
- Mimo że u większości kobiet z cukrzycą ciążową glikemia unormuje się po porodzie, pozostaną one w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2.
- ADA zaleca wykonywanie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy przynajmniej co 3 lata u kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciążową, u których w okresie poporodowym wystąpiła normalizacja glikemii.

w badaniu cukrzyca ciążowa rozpoznawana była w trakcie pierwszej ciąży, tj. około 12 lat wcześniej, to należy uznać, że modyfikacja stylu życia okazała się skuteczna w prewencji cukrzycy w sytuacji zdiagnozowania stanu przedcukrzycowego także we wczesnym okresie poporodowym.

Ostatnio komitety ACOG i American Diabetes Association (ADA) zalecają, łącznie z systematycznym monitorowaniem stopnia zaburzeń metabolizmu glukozy, modyfikację diety i zwiększenie aktywności fizycznej zgodne z zastosowanymi w badaniu DPP, u kobiet, u których po porodzie rozpoznano nieprawidłową glikemię na czczo lub nieprawidłową tolerancję glukozy.^{21,22}

ADA rekomenduje również wykonywanie okresowych badań przesiewowych zaburzeń metabolizmu glukozy u kobiet z cukrzycą ciążową, u których glikemia znormalizowała się po porodzie. Pomimo braku danych dotyczących częstości wykonywania badań przesiewowych proponuje się wykonywanie ich co 3 lata. To zalecenie uwzględnia niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań w ciągu 3 lat.¹³ U kobiet planujących kolejną ciążę częstość badań przesiewowych powinna być większa, aby uniknąć sytuacji, w której do zajścia w ciążę dojdzie równocześnie z nierozpoznaną hiperglikemią.

Jako minimalną interwencję należy przyjąć zalecenie redukcji masy ciała i stosowania odpowiedniej diety, aby osiągnąć i utrzymać prawidłową masę ciała oraz odpowiedni stopień aktywności fizycznej. Badania potwierdziły, że wiedza o związku cukrzycy ciążowej z rozwojem cukrzycy w przyszłości nie przekłada się na indywidualne odczucie zwiększonego ryzyka rozwoju zaburzeń metabolizmu

glukozy.²⁴ Należy przeprowadzić więcej badań oceniających możliwości interwencji w tej grupie kobiet, uwzględniających indywidualne warunki życiowe, oczekiwania młodych rodzin, a także wymagania, jakie nakładane są przez pracę zawodową i inne zobowiązania społeczne.

Prewencja i opóźnienie rozwoju cukrzycy

U kobiet, u których wcześniej po porodzie rozpoznano cukrzycę, możliwa staje się interwencja terapeutyczna i odpowiednia modyfikacja stylu życia, aby wcześniej kontrolować przebieg choroby i zapobiegać jej powikłaniom. Priorytetem jest prewencja i opóźnienie rozwoju cukrzycy u kobiet, u których stwierdzono zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Uwzględniając związek między cukrzycą ciążową a przyszłym ryzykiem rozwoju cukrzycy i szacując dość ostrożnie, że cukrzyca ciążowa diagnozowana jest u 4-5% ciężarnych, można przyjąć, że rocznie 160 000-200 000 kobiet spośród 4 milionów rodzących zostanie zakwalifikowanych do grupy zwiększonego ryzyka cukrzycy typu 2.¹ Rekomendacje ADA i ACOG uaktualniły stanowisko określające precyzyjnie zasady opieki nad kobietami, u których rozpoznano uprzednio cukrzycę ciążową. Ponadto US Department of Health i Human Services National Diabetes Education Program również formułują zalecenia w tej kwestii dla kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciążową, które dostępne są na stronie internetowej (www.ndep.nih.gov/media/nevertoo-early_tipsheet.pdf).

Jasnym przesłaniem dla kobiet z cukrzycą ciążową i lekarzy jest informacja, że poród nie kończy problemu cukrzycy.

Uwaga: Wyniki i wnioski zawarte w tym artykule pochodzą od autora i nie prezentują oficjalnego stanowiska Centers for Disease Control and Prevention.

Contemporary OB/GYN, Vol. 52, No. 4, April 2010, p. 40. Delivery is not the end of the story.

PIŚMIENNICTWO

1. Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(5):525.e1-525. e5.
2. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21(2):103-113.
3. Agarwal MM, Dhath GS, Zayed R, Bali N. Gestational diabetes: relevance of diagnostic criteria and preventive strategies for type 2 diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;276(3):237-243.
4. Lydon-Rochelle MT, Holt VL, Cárdenas V, et al. The reporting of pre-existing maternal medical conditions and complications of pregnancy on birth certificates and in hospital discharge data. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):125-134.
5. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, Hedderson MM. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):526-533.
6. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care.* 2005;28(3):579-584.
7. Dietz PM, Vesco KK, Callaghan WM, et al. Postpartum screening for diabetes after a gestational diabetes mellitus affected pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;112(4):868-874.
8. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2005;115(3):485-491.
9. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes.* 1964;13:278-285.
10. Russell MA, Phipps MG, Olson CL, Welch HG, Carpenter MW. Rates of postpartum glucose testing after gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1456-1462.
11. Hunt KJ, Conway DL. Who returns for postpartum glucose screening following gestational diabetes mellitus? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):404. e1-404. e6.
12. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B. Glucose intolerance in pregnancy and future risk of pre-diabetes or diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(10):2026-2031.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care.* 2009; 32 (suppl 1): S13-S61.
14. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ.* 2008;179(3):229-234.
15. Lee A, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, Permezel M. Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care.* 2007;30(4):878-883.
16. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1862-1868.
17. Almario CV, Ecker T, Moroz LA, Bucovetsky L, Berghella V, Baxter JK. Obstetricians seldom provide postpartum diabetes screening for women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(5):528. e1-528. e5.
18. Smirnakis KV, Chasan-Taber L, Wolf M, Markenson G, Ecker JL, Thadhani R. Postpartum diabetes screening in women with a history of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1297-1303.
19. 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.
20. Kim C, Tabaei BP, Burke R, et al. Missed opportunities for type 2 diabetes mellitus screening among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Public Health.* 2006;96(9):1643-1648.
21. Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 435: postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1419-1421.
22. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.
23. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4774-4779.
24. Kim C, McEwen LN, Piette JD, Goewey J, Ferrara A, Walker EA. Risk perception for diabetes among women with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2281-2286.

KOMENTARZ

*Prof. dr hab. med.
Ewa Wender-Ożegowska
Klinika Położnictwa i Chorób
Kobietych Uniwersytet
im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu*

Przestawione dwa artykuły Carol Major oraz Williama Callaghana poświęcone są problemom cukrzycy ciążowej i jej następstwom dla pacjentki zarówno po, jak i w kolejnej ciąży.

Swój komentarz zacznę od artykułu Callaghana który zwraca uwagę na problem utrzymywania się zaburzeń gospodarki węglowodanowej po ciąży, w której rozpoznano cukrzycę ciążową (GDM), czyli zgodnie z de-

finicją zespół zaburzeń tolerancji węglowodanów, które po raz pierwszy wykryto lub zdiagnozowano w okresie danej ciąży. Niestety wiele ciężarnych należy właśnie do tej grupy, w której zaburzenia tolerancji węglowodanów zostały po raz pierwszy wykryte w ciąży, mimo że istniały już przed nią. Do takich ciężarnych będą najczęściej należały pacjentki z otyłością, nadciśnieniem, u których GDM wykryto we wczesnej ciąży. I te ciężarne będą stanowiły potencjalną grupę, w której takie zaburzenia utrzymają się po ciąży lub rozwiną kilka lat po niej.

Zgodnie zatem z zaleceniami zarówno towarzystw światowych, jak i Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa

Diabetologicznego, u każdej pacjentki, która przeżyła GDM, powinno się po 6-12 tygodniach od porodu przeprowadzić ponownie test obciążenia 75 g glukozy (75 g OGTT) w celu oceny, czy jej zaburzenia tolerancji węglowodanów minęły, czy też nie. W razie dodatniego wyniku testu należy pacjentkę skierować do poradni diabetologicznej. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w swoich standardach publikowanych od kilku lat idzie dalej i zaleca każdej pacjentce, nawet jeśli ten popołożowy test wypadnie ujemnie, rokroczne wykonywanie 75 g OGTT, zwłaszcza przed planowaną kolejną ciążą.^{1,2} Pacjentkom z nadwagą i otyłością zaleca się dodatkowo redukcję masy ciała w celu zapobiegania rozwojowi cukrzycy

typu 2 oraz jako prewencję GDM w kolejnej ciąży. Czy rzeczywiście takie postępowanie jest uzasadnione?

Autorzy cytowanego artykułu dowodzą, że jak najbardziej, u jednej trzeciej bowiem badanych po porodzie pacjentek występują różne stopnie zaburzeń tolerancji węglowodanów, a kolejna grupa to pacjentki, u których rozwijają się one w ciągu kilku lat. W grupie pacjentek po GDM ($n=153$), analizowanych przez Klinikę Położnictwa i Chorób Kobięcych w Poznaniu w ciągu 6 lat od porodu, 30,7% wykazywało cechy zespołu metabolicznego, natomiast wśród obserwowanych w tym samym czasie pacjentek z grupy kontrolnej ($n=155$) tylko 5,2%.³ Istotnie częściej w grupie po GDM stwierdzono obecność wszystkich składowych zespołu metabolicznego, przyjętych zgodnie z kryteriami NCEP-ATP III z 2005 roku.⁴ Retrospektywna analiza obu grup tych pacjentek wykazała, że w momencie zajścia w ciążę były one istotnie starsze, ale też ich BMI był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej. W pracy tej wykazano również, że wśród pacjentek po przebytej GDM w ciągu tych 6 lat aż 56% ($n=86$) miało już rozpoznaną cukrzycę, dzięki przeprowadzonemu kolejnym testom OGTT u kolejnych 12 wykryto cukrzycę, a u 33 inne stopnie zaburzeń tolerancji węglowodanów.

Mając na uwadze przytoczone argumenty, należy bezwzględnie zalecać rekomendowane w komentowanym artykule postępowanie. Uważam również, podobnie jak autorzy tego artykułu, że diagnozując, nie powinno się badać jedynie glikemii na czczo, ale przeprowadzać pełen test obciążenia glukozą, bowiem jest on bardziej czuły niż badanie samej glikemii na czczo i pozwala wykryć pacjentki również z poposiłkową hiperglikemią.

W postępowaniu z pacjentkami po GDM, które cechuje nadwaga i otyłość, coraz większą uwagę poświęca się problemowi otyłości jako niezależnemu czynnikiowi wad wrodzonych, szczególnie ośrodkowego

układu nerwowego, ale nie tylko (tabela).⁵ Dlatego warto podkreślić punkt umieszczony w standardach PTD o zalecanej zmianie trybu życia u kobiet z otyłością, nie tylko z uwagi na ryzyko późniejszego rozwoju zespołu metabolicznego i cukrzycy, ale również dla kobiet planujących jeszcze posiadanie potomstwa z uwagi na profilaktykę zaburzeń rozwojowych u tych dzieci. Niestety, jak wynika z danych z piśmiennictwa, odsetek kobiet z nadwagą czy otyłością, które starają się te zalecenia przestrzegać, ciągle jest niewielki, i jak podają dane statystyczne w Polsce, blisko 38% kobiet ma nadwagę, a 30% jest otyłych.⁶

Problem pacjentek po przebytej GDM, u których rozwinęła się cukrzyca typu 2, porusza artykuł Major.

Czytając go, musimy zwrócić uwagę na dwie sprawy: czy dyskutujemy na temat leczenia pacjentek z klasyczną cukrzycą ciążową, która rozwinęła się po pierwszym trymestrze ciąży, czyli po okresie organogenezy, czy myślimy o ciężarnej z cukrzycą typu 2, leczonej za pomocą doustnych leków przeciwcukrzycowych już przed ciążą. Przedstawiona w komentowanej pracy ciężarna otrzymywała w momencie zajścia w ciążę pochodną sulfonilomocznika, glibenklamid, a wartość HbA_{1c} wynosiła 8%. Według zaleceń PTD w momencie zajścia w ciążę wartość ta powinna być w granicach normy fizjologicznej, czyli ok. 6,1%.² Jeśli przeanalizujemy mechanizm działania glibenklamidu, to należy zwrócić uwagę, że jest to preparat zwiększający wydzielanie insuliny, jak również poprzez zmniejszenie jej wątrobowego klirensu i zwiększenie przez to stężenia insuliny na czczo mogący działać zarówno na hiperglikemię przed-, jak i poposiłkową. Wchłanianie glibenklamidu z przewodu pokarmowego jest niezależne od spożywanego posiłku, jednak szczyt jego działania przypada po 4 godzinach od jego przyjęcia, a okres półtrwania wynosi 12 godzin. Działania niepożądane obserwuje się u 4% pacjentów, ale

spośród nich 11-38% zgłasza poza okresem ciąży jako główny problem incydenty hipoglikemii.⁷ Według badań UKPDS pochodne sulfonilomocznika są grupą leków, które przy prawidłowym stosowaniu mogą dawać oczekiwane wyrównanie glikemii u chorych na cukrzycę typu 2, muszą być jednak odpowiednio dawkowane, a w razie braku uzyskania odpowiedniego wyrównania uzupełnione lub zastąpione innymi lekami doustnymi lub insuliną.⁸

Glibenklamid według ostatnio opublikowanych prac jest jedyną pochodną sulfonilomocznika, która w minimalnym stopniu przechodzi przez łożysko, a stężenie w krążeniu płodowym tego leku nie przekracza 1-2% stężenia matczyne, jego potencjalne działanie na rozwijający się zarodek powinno być zatem znikome.^{9,10} Badania analizujące wyniki ostatnich lat zdają się nie potwierdzać działania teratogennego glibenklamidu w przeciwieństwie do jego poprzedników, tolbutamidu i chlorpropamidu w grupie ciężarnych chorych na cukrzycę typu 2, które stosowały ten lek w I trymestrze ciąży. Za czynnik teratogeny uznano na podstawie wielu danych retrospektywnych matczyną hiperglikemię. Wszyscy jednak autorzy podkreślają, że brakuje prospektywnych badań randomizowanych w tej kwestii.⁹⁻¹¹ Zastosowanie glibenklamidu w późniejszym okresie ciąży było badane tylko u ciężarnych z GDM i wykazało zdaniem autorów podobny efekt terapeutyczny jak zastosowanie insuliny, jednak ok. 4% ciężarnych i tak wymagało w konsekwencji leczenia insuliną, nie udało się bowiem uzyskać odpowiedniego wyrównania metabolicznego. Porównanie wyników położniczych między grupami leczonymi glibenklamidem i insuliną wykazała, że makrosomia wystąpiła odpowiednio w 7 vs 4%, zaburzenia oddychania w 8 vs 6%, hipoglikemia w 9 vs 6%, pobyt na OIOM-ie 6 vs 7%.¹¹ Różnice te nie są istotne statystycznie, jednak z pewną tendencją do częstszych powikłań w grupie leczonej glibenklamidem.

TABELA

Występowanie wad rozwojowych u kobiet otyłych w stosunku do kobiet z prawidłowym BMI

Wady OUN	OR 1,87
Rozszczep kręgosłupa	OR 2,24
Wady serca	OR 1,30
Rozszczep podniebienia	OR 1,23
Niedorozwój i zarośnięcie odbytu	OR 1,48
Wodogłowie	OR 1,68
Wady kończyn	OR 1,34
Gastroschisis	OR 0,17

OR – iloraz szans
(Baza Cochrane 1966-2008)

Kolejnym lekiem, który stanowi przedmiot dyskusji zarówno w grupie chorych na cukrzycę typu 2, jak i leczonych z powodu cukrzycy ciążowej jest pochodna biguanidu, metformina. Lek ten u chorych na cukrzycę typu 2 powoduje poprawę insulinooporności, m.in. przez zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy, zmniejszenie absorpcji glukozy z przewodu pokarmowego i zwiększenie obwodowego wychwytu glukozy. Metformina nie indukuje natomiast produkcji insuliny i dlatego jej stosowanie nie wywołuje u pacjentów incydentów hipoglikemii.¹²

Wykazano, że metformina w stosunku do wcześniejszych biguanidów ma znacznie mniejsze działanie indukujące kwasycę mleczanową. Jej działanie jest zależne od rodzaju spożytego posiłku i jego szczyt przypada na 4 godzinę po nim. Metformina ma również korzystne działanie obniżające stężenie triglicerydów i cholesterolu.

Niestety przechodzi przez łożysko, co zostało dowiedzione przez wielu autorów.^{13,14} Znane są prace Glucka i wsp. o roli metforminy w zapobieganiu poronieniom i GDM w grupie pacjentek z PCOS, jednak prace te również nie były badaniami randomizowanymi. Prace Denno i Sadlera wykazały, że zarodki poddane działaniu metforminy cechowały się opóźnionym zamykaniem cewy nerwowej oraz zmniejszoną zawartością białek

w pęcherzyku żółtkowym.¹⁵ Inni autorzy zwrócili uwagę, że u około 0,5% zarodków poddanych działaniu metforminy dochodziło do anoftalmii i anencefalii.¹⁶ Zwracają oni jednak uwagę, że powikłania te rozwijały się przy stosowaniu bardzo wysokich dawek metforminy (500-1000 mg/kg). Nie można, jak wiadomo, do końca przenieść badań na zwierzętach na ciężę ludzkie, przynajmniej z uwagi na nieco inną strukturę syncytiotrofoblastu, jednak każdy lekarz zapisujący metforminę w I trymestrze ciąży musi to brać pod uwagę.

Rozpatrując zastosowanie jakiegokolwiek leku w okresie ciąży powikłanej cukrzycą, musimy zawsze zadać sobie pytania:

- Czy ten lek da nam prawidłowe wyrównanie przy zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej?
- Czy po spożyciu posiłku podany lek pozwoli na uzyskanie odpowiedniego poziomu poposiłkowej glikemii, mając na uwadze wyrzut własnej insuliny u ciężarnej i początek oraz szczyt działania podanego preparatu?
- Czy jesteśmy w stanie tak przewidzieć działanie podanego leku, aby zapobiec niespodziewanym incydentom zarówno przed-, jak i poposiłkowej hipoglikemii?
- Czy podany preparat cechują jakiegokolwiek działania niepożądane (czy przechodzi przez łożysko) mogące mieć długotrwałe niekorzystne

działanie na płód i w późniejszym okresie na potomstwo?

Mając na uwadze zadane powyżej pytania i brak jednoznacznych randomizowanych badań przeprowadzonych w grupach ciężarnych chorych na cukrzycę typu 2, obecnie lekiem z wyboru w leczeniu takich kobiet w okresie ciąży powinna być, moim zdaniem, insulina. Pacjentki planujące ciążę, jeśli stosują metforminę lub glibenklamid i uzyskały wartość HbA_{1c} <6,5% oraz prawidłowe w okresie planowania ciąży wartości glikemii w ciągu doby, nie muszą w tym okresie z tych leków rezygnować.

Byłabym również bardzo ostrożna w kwestii stosowania wymienionych leków doustnych w drugiej połowie ciąży powikłanej GDM, jak wykazałam bowiem w krótkim opisie ich działania, można w niektórych przypadkach uzyskać niepożądane rezultaty, które nie wystąpią, jeśli w odpowiednim momencie włączymy leczenie insuliną w ośrodku, który ma doświadczenie w prowadzeniu takiego leczenia.

Jak pokazuje bowiem większość publikacji dotyczących zarówno cukrzycy ciążowej, jak i cukrzycy typu 2, zbyt późne rozpoczęcie prawidłowego leczenia to nie tylko wady rozwojowe u potomstwa, ale przede wszystkim dzieci ze zbyt dużą masą urodzeniową, narażone na urazy okołoporodowe i ryzyko otyłości w późniejszym życiu.¹⁷

W polskich standardach zaleca się uzyskanie również w 1 godz. po posiłku poziomu glikemii poniżej 120 mg/dl (dot. tabeli na str. 22).

PIŚMIENNICTWO:

1. Standardy PTG dotyczące postępowania u ciężarnych z cukrzycą (2005)
2. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. Diabetologia Kliniczna i Doświadczalna. 2010;10:supl. A.
3. Wender-Ożegowska E, Spoma M, Zawiejska A i wsp. Components of metabolic syndrome in women after gestational diabetes. Pol Arch Med Wewn. 2007;117:457-62.
4. Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Am J Cardiol. 2005;22:e53.

5. U.S. Department of Health and Human Services. The Surgeon General's call to action to prevent and decrease overweight and obesity. Rockville (MD): Public Health Service, Office of the Surgeon General; 2001.
6. Knowler WC, Barrett-Coonor E, Fowler SE i wsp. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.
7. Hardmonds J, Limbird X, eds. Goodman and Gillman's. The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 9th edn. New York: McGraw Hill; 1996, pp. 1712-92.
8. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2000;23:S27-31.
9. Elliot B, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynaecol.* 1991;165:807-12.
10. Koren G. Glyburide and fetal safety; transplacental pharmacokinetic considerations. *Reprod Toxicol.* 2001;15:225-9.
11. Langer O, Conway DL, Berkus MD. A comparison of glyburide and insulin in women with GDM. *N Engl J Med.* 2000;343:1134-38.
12. Elliot B, Schenker S, Langer O i wsp. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents. A model of human placental drug transfer. *Am J Obst Gynecol.* 1994;171:653-60.
13. Nanovskaya TN, Nekhleyeva IA, Petrikeeva SL i wsp. Transfer of metformin across the dually perfused human placental lobule. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1081-5.
14. Kovo N, Hatoitiunian S, Feldman N i wsp. Determination of metformin transfer across the human placenta using dually perfused ex- vivo placental cotyledon model. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:S85 (abstract).
15. Denno KM, Sadler TW. Effects of the biguanide class of oral hypoglycemic agents on mouse embryogenesis. *Teratology.* 1994;49:260-6.
16. Shepard TH. Catalog of teratogenic agents, 8th edn. Baltimore: John Hopkins University Press, 1995:270.
17. Wróblewska-Seniuk K, Wender-Ożegowska E, Szczapa J. Long-term effects of diabetes during pregnancy on the offspring. *Pediatr Diabetes.* 2009;10:432-40.