

Kontrola glikemii i zmiany masy ciała po porodzie u chorych na cukrzycę typu 1

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

W najnowszym wydaniu *Diabetes Care* ukazały się wyniki badania klinicznego przeprowadzonego przez zespół krakowskiego ośrodka diabetologicznego kierowanego przez profesora Macieja Małeckiego.¹ Czytelników *Diabetologii po Dyplomie* postanowiłem zapoznać z tą interesującą publikacją z co najmniej dwóch powodów. Po pierwsze, obserwacje poczynione na stosunkowo dużej grupie ciężarnych chorych na cukrzycę typu 1 (T1DM) mają znaczenie praktyczne. Po drugie, prace polskich naukowców ukazują się niezwykle rzadko na łamach tego najbardziej prestiżowego klinicznego pisma diabetologicznego o globalnym zasięgu.

Głównym celem badawczym była ocena kontroli glikemii i masy ciała u kobiet chorych na T1DM w okresie poporodowym. Analizowano równocześnie wpływ niektórych, potencjalnie dających się modyfikować, czynników na te parametry, w tym między innymi rolę planowania ciąży, kontroli glikemii w czasie ciąży i poporodowych metod leczenia cukrzycy.

W latach 1999-2011 w Klinice Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego – ośrodka referencyjnego opieki diabetologicznej dla południowo-wschodniej Polski – zarejestrowano 378 pojedynczych ciąż u kobiet chorych na T1DM. Najmniejszą liczbę ciężarnych chorych na T1DM zarejestrowano w roku 1999. Liczba ta wzrastała stopniowo, osiągając największą wartość w roku 2009 (42 przypadki).

Przyjęto następujące kryteria kwalifikacji do obserwacji:

- rozpoznanie T1DM na co najmniej rok przed zajściem w ciążę
- opieka medyczna w klinice rozpoczęta nie później niż w pierwszym trymestrze ciąży
- pełna obserwacja od momentu urodzenia dziecka do co najmniej jednej poporodowej wizyty kontrolnej w ośrodku.

Podstawowym kryterium wykluczenia było poronienie przed 24 tygodniem ciąży. Wymagane kryteria spełniały 254 kobiety rasy białej.

Wszystkie kobiety chore na T1DM będące w ciąży lub ją planujące objęto programem intensywnej edukacji diabeto-

logicznej. Obejmował on zapoznanie ciężarnych z zasadami samokontroli stężenia glukozy we krwi (SMBG), celami terapii hiperglikemii, znaczeniem diety i aktywności fizycznej oraz podstawami dobierania dawki insuliny. Kobiety leczone ciągłymi wlewami podskórnymi insuliny (CSII) otrzymywały dodatkowe instrukcje dotyczące prawidłowego używania pomp insulinowych. Uczestniczkom badania zalecano prowadzenie SMBG z użyciem osobistego glukometru co najmniej 6-7 razy na dobę, w tym na czczo, 1 h po spożyciu posiłku, przed snem oraz między 2 a 4 rano. Regularne wizyty przed i w czasie ciąży odbywały się co 4 tygodnie. Wszystkie ciężarne zachęcane do pozostania pod opieką ośrodka. Pierwszą wizytę kontrolną w przyklinicznej poradni diabetologicznej zaplanowano na miesiąc po porodzie, a następnie co 3 miesiące. W czasie kolejnych wizyt określano stopień kontroli glikemii i masę ciała. Pacjentki informowano o celach kontroli glikemii w okresie poporodowym oraz przypomniano o zasadach prozdrowotnej diety. Ustalono następujące cele terapeutyczne: $HbA_{1c} < 6,1\%$, glikemia na czczo 60-90 mg/dl oraz glikemia przed- i poposiłkowa w granicach 60-120 mg/dl.

U 117 kobiet (46%) rozpoczęto intensywne leczenie cukrzycy przed zapłodnieniem (ciąża planowana), przy czym doradzono im stosowanie antykoncepcji aż do uzyskania ustalonych wartości markerów kontroli glikemii. Pozostałe 137 (54%) kobiet rozpoczęło program intensywnego leczenia cukrzycy w pierwszym trymestrze ciąży. Z wymienionych powodów terminy ciąży planowana i nieplanowana określają jedynie czas włączenia określonej kobiety do programu badawczego.

Dla uzyskania danych wyjściowych każda uczestniczka była poddana dokładnemu badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu w okresie planowania ciąży lub podczas pierwszej wizyty lekarskiej w pierwszym trymestrze. Występowanie retinopatii diagnozowano na podstawie oceny oftalmoskopowej. Rozpoznanie nefropatii ustalano na podstawie wydalania albumin z moczem (za nieprawidłowe przyjęto wartości > 30 mg/24 h lub > 30 mg/g kreatyniny). Szybkość filtracji kłębuszkowej obliczano na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, korzystając z równania Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

W celu zdobycia informacji o dynamice zmian kontroli metabolicznej T1DM i masy ciała w różnym czasie od porodu wyodrębniono trzy grupy kobiet: obserwowane do 6 miesięcy po porodzie ($n=131$), 6-12 miesięcy ($n=102$) oraz ponad 12 miesięcy ($n=159$). Oceniano ponadto skutki

Profesor Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady redakcyjnej Diabetologii po Dyplomie

przerwania CSII, wykonując pomiary glikemii i masy ciała podczas stosowania tej metody w 6 i >6 miesiąca od zaprzestania CSII.

Uzyskano następujące wyniki:

- średni wiek ciężarnych wynosił $28,3 \pm 4,7$ roku
- średni czas trwania T1DM wynosił $12,0 \pm 7,7$ roku
- średni czas obserwacji wynosił 20 miesięcy (6-44 miesięcy)
- średnia masa ciała wynosiła $64,4 \pm 10,0$ kg, a BMI $23,9 \pm 3,3$ kg/m²
- średnia wartość HbA_{1c} przed zajściem w ciążę wynosiła $6,9 \pm 1,4\%$
- średnia wartość HbA_{1c} w trzecim trymestrze ciąży wynosiła $5,7\%$
- w 6 miesięcy po porodzie średnia wartość HbA_{1c} zwiększyła się o $0,8\%$ ($p < 0,0001$) w stosunku do wartości odnotowanej w trzecim trymestrze ciąży. W następnych 6 miesiącach zanotowano zwiększenie wartości HbA_{1c} o $0,6\%$ ($p < 0,0001$) i o kolejne $0,2\%$ po ponad 12 miesiącach od porodu. Wartość HbA_{1c} zwiększyła się więc w sumie o $1,6\%$ w stosunku do wartości zanotowanej w trzecim trymestrze ciąży ($p < 0,0001$)
- średni przyrost masy ciała w czasie ciąży wynosił $14,4 \pm 6,5$ kg ($p < 0,0001$)
- masa ciała i BMI nie powróciły do wartości wyjściowych, przekraczając je odpowiednio o $2,5$ kg ($p = 0,0079$) i $0,9$ kg/m² ($p = 0,0058$)
- 46% kobiet chorych na T1DM planujących ciążę uczestniczyło w oferowanym przez klinikę programie edukacyjnym
- większość kobiet (56%) była leczona podczas ciąży metodą CSII
- kobiety biorące udział w programie planowania ciąży ($n = 117$) miały przed zajściem w ciążę mniejsze wartości HbA_{1c} ($6,5$ vs $7,3\%$, $p < 0,0001$) i charakteryzowały się lepszą kontrolą glikemii w czasie ciąży ($5,6$ vs $5,8\%$, $p = 0,011$)
- nie zanotowano różnic między wartościami HbA_{1c} w grupie planującej i nieplanującej ciążę w żadnym z okresów odniesienia: tj. 6, 6-12 i powyżej 12 miesięcy po porodzie
- wartość HbA_{1c} u kobiet nieplanujących ciążę po zakończeniu obserwacji nie różniła się od wartości wyjściowej ($7,3$ vs $7,4\%$, $p = 0,59$)
- u kobiet planujących ciążę wartość HbA_{1c} osiągnęła w momencie zakończenia obserwacji poziom wyższy niż przed zapłodnieniem
- u kobiet leczonych metodą CSII w czasie ciąży, które zaprzestały stosowania tej drogi podawania insuliny, zanotowano istotne zwiększenie wartości HbA_{1c} (z $5,6$ do $6,5\%$, $p < 0,0001$)
- po przejściu z CSII na terapię wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny stwierdzono w ciągu następnych 6 miesięcy dalsze pogarszanie się kontroli metabolicznej cukrzycy (z $6,5$ do $7,1\%$).

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

- kontrola glikemii u kobiet chorych na T1DM objętych tą próbą kliniczną stopniowo się pogarszała wraz z upływem czasu po ukończeniu ciąży

- masa ciała kobiet chorych na T1DM była większa w okresie poporodowym niż w poprzedzającym zajście w ciążę
- uzyskanie założonych celów terapeutycznych glikemii u kobiet chorych na T1DM po przebytej ciąży wymaga specjalnej uwagi.

Komentarz

Cukrzyca u kobiet w ciąży przybiera dwie postaci:

- cukrzyca ciążowej, tj. różnego stopnia zaburzeń gospodarki węglowodanowej lub choroby rozwijającej się lub po raz pierwszy rozpoznanej w czasie ciąży
- cukrzyca przedciążowej, tj. cukrzyca typu 1, 2 lub innego rozpoznanej przed zajściem w ciążę.

Nie ulega wątpliwości, że przewlekła hiperglikemia – charakterystyczna cecha biochemiczna cukrzycy – jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań zarówno u ciężarnej, jak i płodu. Ryzyko jest tym większe, im gorsza jest kontrola metaboliczna cukrzycy. Dlatego też uzyskanie i utrzymanie normoglikemii u kobiet w ciąży i planujących ciążę, niezależnie od typu cukrzycy (w związku z epidemią otyłości u coraz większej liczby młodych kobiet rozpoznaje się typ 2 cukrzycy), jest kluczowym wyzwaniem terapeutycznym dla zespołu diabetologiczno-położniczego, mającego wystarczające doświadczenie kliniczne. Udowodniono, że znormalizowanie stężenia glukozy we krwi i wtórnie wartości HbA_{1c} zmniejsza istotnie zagrożenie dla zdrowia i życia matki i płodu. Przyjęto, że docelowe wartości glikemii i HbA_{1c} powinny wynosić dla stężenia glukozy we krwi określonego w ramach samokontroli:

- na czczo – 60-90 mg/dl (3,3 -5,0 mmol/l)
- maksymalna po posiłku <120 mg/dl (6,7 mmol/l)
- między godz. 2 a 4 rano >60 mg/dl (3,3 mmol/l)
- średnio w ciągu doby <95 mg/dl (5,3 mmol/l)
- HbA_{1c} ≤6,1%

Uzyskanie tych wartości wymaga nie tylko dużej wiedzy i doświadczenia w leczeniu hiperglikemii u ciężarnych, niezbędna jest również intensywna edukacja przygotowująca kobiety planujące ciążę, ciężarne i w okresie połogu do ścisłego realizowania wszelkich działań zmniejszających ryzyko pogorszenia kontroli metabolicznej cukrzycy. Schemat wielodyscyplinarnego, zintegrowanego postępowania w cukrzycy ciążowej i przedciążowej znajduje się w zaleceniach klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę, publikowanych corocznie od 2005 roku przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne.² Należy nadmienić, że ciąża nie jest zalecana u kobiet chorych na cukrzycę z zaawansowanymi powikłaniami mikro- i makronaczyniowymi oraz opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym.

Związek między ciążą i cukrzycą jest obustronny.³ Wiadomo, że ciąża zmienia zapotrzebowanie na insulinę. W niektórych przypadkach może ono wzrosnąć nawet trzykrotnie. Reakcja ta jest odpowiedzią na fizjologiczny wzrost insulinoporności. Średnie zapotrzebowanie na insulinę nie zmienia się zasadniczo w pierwszych 18 tygodniach ciąży. Następnie wrosta stopniowo do około 28 tygodnia ciąży i zmniejsza się w różnym stopniu między 34 a 38 tygodniem. Należy pamiętać, że intensywna insulinoterapia zwiększa u ciężarnych ryzyko hipoglikemii. Z tego między innymi powodu konieczne

jest regularne oznaczanie glikemii w określonych porach dnia i nocy. Cięża może również nasilić stopień istniejącej retino- i nefropatii cukrzycowej.

Częstość występowania wrodzonych wad serca i układu nerwowego jest o około 2% większa niż w populacji ogólnej. Zagrożenie wadami rozwojowymi koreluje dodatnio z wielkością glikemii, przy czym glukoza ma najsilniejsze działanie teratogenne w pierwszych 42 dniach ciąży, tj. w okresie organogenezy. Poważnym powikłaniem cukrzycy jest makrosomia płodu, a niekiedy jego śmierć wewnątrzmaciczna. Cukrzyca stwarza zagrożenie poważnymi urazami w obrębie miednicy matki oraz sprzyja poronieniom.

Do silnych stron omawianej publikacji należy bezwzględnie zaliczyć stosunkowo dużą liczebność obserwowanej grupy. Jedyne wcześniejsze badanie analizujące kontrolę metaboliczną w okresie poporodowym zostało opublikowane we wczesnych latach 90. ubiegłego wieku. Obejmowało ono obserwacją jedynie 30 kobiet chorych na T1DM, natomiast dane z ośrodka krakowskiego dotyczą grupy aż 8-krotnie większej. Należy zwrócić uwagę, że wyniki obu badań wskazują zgodnie na pogorszenie się stopnia kontroli metabolicznej w okresie poporodowym. Przyczyny tego zjawiska są różnorakie. Do najważniejszych należy zaliczyć utratę motywacji kobiet do ścisłego przestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących zasad nefarmakologicznego i farmakologicznego leczenia hiperglikemii. Nie bez znaczenia jest również możliwość regularnego kontaktu z diabetologiem, dietetykiem i instruktorem diabetologicznym. Należy uwzględnić również aspekt finansowy, ograniczający możliwość szerszego korzystania z pomp insulinowych. Z przedstawionej publikacji wynika, że większość ciężarnych była leczona ciałymi

głymi wlewami podskórnymi insuliny, ale tylko 15% nabyło pompy insulinowe dla kontynuowania tej metody leczenia.

Stopień kontroli cukrzycy określany wartością HbA_{1c} był lepszy niż w przytaczanym powyżej badaniu z Wielkiej Brytanii. Średnia wartość tego markera w badaniu krakowskim wynosiła przed ciążą 6,9%, a w badaniu angielskim 9,9%, w trzecim trymestrze ciąży 7,0 vs 5,7% i podczas ostatniej wizyty w okresie poporodowym 7,3 vs 9,7%. Dokumentuje to wyraźnie postęp, jaki dokonał się w ciągu ostatnich 20 lat w leczeniu cukrzycy w ogóle, w tym cukrzycy u ciężarnych.

Kolejną mocną stroną badania grupy krakowskiej jest wykazanie po raz pierwszy, że w okresie poporodowym dochodzi nie tylko do stopniowego pogarszania się kontroli glikemii, ale i do zwiększenia masy ciała i BMI. Nie można wykluczyć, że utrzymywanie się nadwagi poporodowej masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej wiąże się z intensywną insulinoterapią, zwłaszcza prowadzoną przy zastosowaniu pomp insulinowych. Wiadomo, że insulina jest najsilniejszym hormonem anabolicznym. Skutkiem tego działania u osób leczonych insuliną jest zatem często przyrost masy ciała. Niestety, doświadczenie kliniczne wskazuje, że jest on trudny do zniwelowania przez osoby kontynuujące insulinoterapię.

Piśmiennictwo

1. Cyganek K, et al. Postpregnancy Glycemic Control and Weight Changes in Type 1 Diabetic Women. *Diabetes Care*. 2013;36:1083-1087.
2. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. *Diabetologia kliniczna*. 2013:A3-A52.
3. Taylor R, Davison JM. Pregnancy Plus: type 1 diabetes and pregnancy. *BMJ*. 2007;334:742.