

PRACE POGŁĄDOWE

położnictwo

Czy warto leczyć cukrzycę ciążową?

Is diabetes mellitus worth treating?

Iwona Towpik¹, Ewa Wender-Ożegowska²

¹ Szpital Wojewódzki SPZOZ w Zielonej Górze, Oddział Chorób Wewnętrznych, Diabetologii, Endokrynologii i Gastroenterologii, Przychodnia Poradnia Diabetologiczna, Zielona Góra, Polska

² Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie danych, które umożliwią udzielanie odpowiedzi na pytanie, czy w dobie szybko narastającej liczby kobiet z cukrzycą ciążową i toczącej się dyskusji nad upowszechnieniem nowych kryteriów i strategii diagnostycznych, leczenie hiperglikemii wykrytej w czasie ciąży ma znaczenie dla rozwijającego się płodu.

Cukrzyca ciążowa (GDM – Gestational Diabetes Mellitus) to najczęstsze zaburzenie metaboliczne wiktające około 6% wszystkich ciąż. Niekontrolowana hiperglikemia może powodować szereg zaburzeń u rozwijającego się płodu, spośród których najbardziej typowym jest nadmierne wzrastanie (makrosomia, LGA).

W rozwoju fetopatii cukrzycowej, której ryzyko wzrasta aż 2-krotnie przy średniej glikemii dobowej powyżej 130mg/dl, istotną rolę oprócz matczynej hiperglikemii i płodowej hiperinsulinemii, odgrywają insulinopodobne czynniki wzrostu, czy też adipocytokiny wydzielane przez tkankę tłuszczową i łożysko. Dobrze udokumentowana rola hiperglikemii w rozwoju powikłań okresu ciąży, potwierdzona liniową zależnością w badaniu HAPO, nie jest jednak jedyną przyczyną niekorzystnych zmian. Otyłość matki i nadmierny przyrost masy ciała w czasie ciąży czy też hiperlipidemia ciężarnej, wydają się mieć również istotny wpływ na wyniki położnicze. Typowe zaburzenia rozwoju i wzrastania płodu, wiążące się z nimi zaburzenia okresu okołoporodowego i noworodkowego oraz charakterystyczne powikłania matczyne okresu ciąży, to nie jedyne następstwa cukrzycy ciążowej. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej pojawiające się w okresie ciąży mają również wpływ na dalsze losy matki i jej potomstwa. Zwiększają istotnie ryzyko rozwoju cukrzycy, zespołu metabolicznego i chorób układu sercowo-naczyniowego u obojga. U dzieci matek z GDM obserwuje się również zaburzenia rozwoju psycho-motorycznego i zwiększoną zapadalność na schizofrenię. Badania ACHOIS i MFMU udowodniły, iż leczenie nawet niewielkiego stopnia zaburzeń gospodarki węglowodanowej wykrytych w czasie ciąży istotnie poprawia losy matek i ich dzieci. Przeprowadzone kolejne duże metaanalizy badań potwierdzają te korzystne rezultaty, a wyniki żadnej z prób klinicznych nie wykazały negatywnych następstw leczenia GDM, poza zwiększeniem częstości wizyt prenatalnych.

Słowa kluczowe: **cukrzyca ciążowa / powikłania ciąży powikłania odległe / efekty leczenia /**

Adres do korespondencji:

Iwona Towpik

Szpital Wojewódzki SP ZOZ im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze, Oddział Chorób Wewnętrznych, Diabetologii,

Endokrynologii i Gastroenterologii

65-046 Zielona Góra ul. Zyty 26

e-mail: iwtow@interia.pl

Otrzymano: 10.07.2013

Zaakceptowano do druku: 30.10.2013

Iwona Towpik, Ewa Wender-Ożegowska. Czy warto leczyć cukrzycę ciążową?

Abstract

The aim of the paper was to present data that enable us to determine whether treatment of hyperglycemia diagnosed during pregnancy, in the era of a steadily growing number of women with gestational diabetes mellitus (GDM) and an ongoing debate about new criteria and diagnostic strategies, is a valid option. GDM is the main metabolic disorder developing during pregnancy, complicating around 6% of all pregnancies. Mistreatment of hyperglycemia during pregnancy may cause several fetal complications, especially neonatal overgrowth (macrosomia or LGA). The risk of macrosomia is directly related to maternal hyperglycemia (twice as high as in the control group with glucose levels exceeding 130 mg/dl). Apart from maternal hyperglycemia and fetal hyperinsulinemia, insulin-like growth factors and selected adipocytokines produced by adipose tissue and placenta are among the factors contributing to the development of diabetic fetopathy, whose risk increases by 2-fold with glucose levels exceeding 130 mg/dl. The role of hyperglycemia as a factor inducing several perinatal complications was confirmed by the HAPO study, but it is not the sole reason of adverse effects. Also, maternal obesity, weight gain during pregnancy and maternal hyperlipidemia seem to be involved in the pathogenesis of feto-maternal complications. Changes in fetal growth, disturbances in the perinatal period, there just some of the negative consequences of maternal GDM. Disturbance of carbohydrate metabolism during pregnancy causes long-lasting consequences for both, the mother and the child, including increased risk of overt diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular complications. Children born to GDM mothers are at a significant risk of psycho-motoric disability and a higher risk of schizophrenia. ACHOIS and MFMU studies have confirmed that even mild hyperglycemia, detected and treated in a timely manner, significantly improves maternal and fetal outcome. Various meta-analyses have revealed a positive effect of GDM treatment. To the best of our knowledge, no clinical study has revealed negative effects of such treatment, with the exception of an increased number of perinatal visits.

Key words: **gestational diabetes / pregnancy complications / long-term complications / treatment effects /**

Wstęp

Cukrzyca ciążowa (GDM – *Gestational Diabetes Mellitus*) to, zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), każdy rodzaj zaburzeń gospodarki węglowodanowej, który po raz pierwszy zostaje rozpoznany w czasie ciąży. Wraz z epidemią cukrzycy i otyłości liczba kobiet z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej pojawiającymi się w czasie ciąży szybko narasta. Aktualnie szacuje się, iż GDM wikała około 6% wszystkich ciąż, choć częstość jej występowania w znacznym stopniu uzależniona od przynależności do poszczególnych grup etnicznych, a również od stosowanych różnych metod diagnostycznych, może wahać się w znacznym zakresie. Liczba przypadków cukrzycy ciążowej istotnie wzrosła w razie upowszechnienia nowych kryteriów i strategii diagnostycznych zaproponowanych po ogłoszeniu wyników badania HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*) przez IADPSG (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*) [1]. W dobie toczącej się dyskusji czy nowe propozycje są faktycznie „złotym standardem” diagnostycznym rodzi się pytanie o wymierne korzyści z identyfikacji i leczenia tej grupy kobiet.

GDM a przebieg ciąży i wyniki położnicze

Wpływ podwyższonych wartości glikemii na rozwój płodu zależny jest od okresu ciąży oraz stopnia nasilenia hiperglikemii. W pierwszych tygodniach ciąży wywiera ona wpływ teratogeny, co wykazał już Freinkel w latach osiemdziesiątych minionego stulecia i może również być przyczyną zwiększonej liczby poronień [2]. Powyższe powikłania charakteryzują zatem głównie cukrzycę przedciążową, a ich wystąpienie u kobiet z GDM przemawia raczej za nierozpoznanymi, obecnymi już w okresie prokreacji zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. W wielu przeprowadzonych badaniach, również w ośrodkach polskich,

nie stwierdzono większej częstości występowania wad rozwojowych u noworodków matek z GDM [3]. Powikłaniem charakterystycznym dla wpływu hiperglikemii na płód w drugiej połowie ciąży, czyli typowym dla GDM, jest natomiast fetopatia cukrzycowa, manifestująca się makrosomią, organomegalią i szeregiem zaburzeń metabolicznych. Ryzyko makrosomii, wzrasta już przy średniej dobowej glikemii przekraczającej 100 mg/dl, a przy średnim dobowym stężeniu glukozy powyżej 130 mg/dl jest 2-krotnie większe [4]. Większość badań wskazuje na narastającą liniowo korelację makrosomii z wartościami matczynej glikemii, choć pojawiły się również pojedyncze doniesienia wykazujące U-kształtną zależność [5]. Związek nadmiernego wzrastania płodu z niskim stężeniem glukozy na czczo u ciężarnej, ma odzwierciedlać zwiększone zapotrzebowanie na składniki odżywcze i nasiloną asymilację matczynej glukozy przez szybko wzrastający płód (hiperinsulinemia płodowa).

Największe, prospektywne, randomizowane, międzynarodowe badanie nad cukrzycą ciążową HAPO potwierdziło silną, liniową zależność rozwoju powikłań u płodu od matczynej hiperglikemii [6]. Wyniki wielu badań wskazują jednak, iż czynnik glikemiczny nie jest jedyną przyczyną makrosomii. Kaim i wsp. z ośrodka krakowskiego obserwowała w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową, mimo prawidłowej normalizacji poziomów glikemii, LGA u 20% noworodków [7]. Herrera, a również Schaefer- Graf wykazali, iż w dobrze kontrolowanej cukrzycy ciążowej nadmierne wzrastanie płodu uwarunkowane jest zaburzeniami gospodarki lipidowej, a przede wszystkim hipertriglicerydemią i wysokim stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych [8]. Późniejsze prace Herrery, czy Kitajima sugerują, iż hipertriglicerydemia może mieć nawet większe znaczenie niż hiperglikemia w rozwoju fetopatii cukrzycowej [9]. Wpływ na wzrastanie płodu wywierają także adipocytokiny wydzielane przez łożysko i tkankę tłuszczową. Badania oceniające stężenia

Iwona Towpik, Ewa Wender-Ożegowska. *Czy warto leczyć cukrzycę ciążową?*

leptyny, adiponektyny, rezystyny w krwi matczynej i krwi pępowinowej wykazały dodatnią korelację makrosomii ze stężeniem leptyny i negatywną z poziomem rezystyny i adiponektyny [10, 11]. Niezależnym od hiperglikemii czynnikiem predykcyjnym LGA jest również nadwaga i otyłość matki przed ciążą, co potwierdzają wyniki szeregu badań, w tym toczącego się, wieloosrodkowego badania europejskiego DALI [12]. Doniesienia Hillier i Ouzounian wyraźnie wskazują, iż istotnym czynnikiem ryzyka makrosomii jest także nadmierny przyrost masy ciała w czasie ciąży [13]. Hillier wykazała, iż u ciężarnej z GDM, przyrost masy ciała powyżej 18kg, zwiększa 2-krotnie ryzyko makrosomii z każdym wzrostem poziomu glikemii (częstość makrosomii 29,3% w porównaniu z 13,5% w grupie z przyrostem masy ciała poniżej 18 kg) [13]. Wyniki badań w ośrodkach polskich są zbieżne. Gutaj i wsp. obserwowali makrosomię w grupie z nadmiernym przyrostem masy ciała u 25,6%, a w grupie ze wzrostem masy ciała poniżej zalecanych norm u 10% przypadków [14]. Badanie HAPO potwierdziło również, iż otyłość u ciężarnych z GDM jest niezależnym czynnikiem ryzyka makrosomii, a równoczesny negatywny wpływ otyłości i matczynej hiperglikemii jest silniejszy niż każdego z osobna [15]. Nadmierne wzrastanie płodu, korelujące ze stopniem nasilenia zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy ciążowej, wiąże się z szeregiem kolejnych dobrze już poznanych powikłań. Wynikająca z niedojrzałości układu oddechowego niewydolność oddechowa, kardiomiopatia przerostowa, o różnej, zależnej od rozległości zmian manifestacji klinicznej, stymulowana hipoksją wzmożona erytropoeza prowadząca do policytemii z jej zatorowo-zakrzepowymi następstwami, zastoinową niewydolnością serca, czy zaburzeniami ze strony CUN mogą prowadzić do ciężkich zaburzeń i zagrożenia życia noworodka matki z GDM. Niekontrolowana cukrzyca ciążowa, jak wiadomo, może przyczyniać się również do wystąpienia szeregu powikłań metabolicznych u noworodka jak hipomagnezemia, hipokalce mia i najbardziej charakterystyczna hipoglikemia, stwierdzana u 10-60% noworodków, o przebiegu od asymptomatycznego poprzez manifestujący się drżeniami mięśniowymi, spadkiem napięcia mięśniowego, zaburzeniami termoregulacji, bezdechami, do niewydolności serca a nawet zatrzymaniem krążenia włącznie. Przedłużający się stan niedoboru glukozy może prowadzić również do wylewów śródczaszkowych i uszkodzenia kory mózgowej z odległymi konsekwencjami w postaci opóźnionego rozwoju psychicznego i umysłowego dziecka. Makrosomiczne noworodki narażone są w czasie samoistnego porodu na urazy okołoporodowe, w czasie, których często dochodzi do dystocji barkowej, powstania krwiaków podokostnowych oraz uszkodzeń CUN, a w 25% przypadków pojawiają się objawy zagrażającego niedotlenienia okołoporodowego, które w 2-4% powoduje zgon noworodka. Poród makrosomicznego płodu wiąże się również często z powikłaniami u matki, urazami dróg moczowo-płciowych, koniecznością przeprowadzenia porodu zabiegowego czy operacyjnego, częściej dochodzi również do porodów przedwczesnych.

U kobiet z GDM, przebieg ciąży częściej powikłany jest nadciśnieniem indukowanym ciążą i stanem przedzucawkowym, wiążącym się ze znacznego stopnia insulinoopornością, hiperglikemią nasilającą stres oksydacyjny i dysfunkcją śródbłonna naczyń, z towarzyszącym zaburzeniom metabolicznym stanem zapalnym, a również strukturalną przebudową łożyska [16].

Nadciśnienie indukowane ciążą obserwuje się u 9,9-30% ciężarnych z GDM w porównaniu z 4,3% w grupie bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej [16]. Częściej obserwuje się powikłania infekcyjne, szczególnie zakażenia układu moczowego. Niekontrolowana cukrzyca ciążowa 4-krotnie zwiększa ryzyko wewnątrzmacicznego obumarcia płodu [17].

Odległe następstwa cukrzycy ciążowej u matki i jej potomstwa

Zaburzenia tolerancji węglowodanów rozpoznane po raz pierwszy w czasie ciąży nie tylko wpływają niekorzystnie na jej przebieg, ale również mają istotne znaczenie dla dalszych losów matki i jej dziecka. Zarówno ciężarne z GDM jak i ich potomstwo obarczone są zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy, najczęściej typu 2, otyłości, zespołu metabolicznego i chorób układu sercowo-naczyniowego w dalszym okresie życia.

Odległe powikłania u dzieci

Pierwszych danych dotyczących wpływu cukrzycy rozpoznanej u matki w okresie ciąży na rozwój zaburzeń metabolicznych u dziecka dostarczyły badanie Pettitta i wsp., przeprowadzone we wczesnych latach 80. XX w, wśród dzieci Indian Pima, grupy etnicznej o najwyższej chorobowości z powodu cukrzycy typu 2. Badania te wykazały występowanie nadwagi i otyłości u 58% dzieci matek z GDM w wieku 15-19 lat w porównaniu z częstością wynoszącą 17% wśród rówieśników matek bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży [18]. Kolejne badania ujawniły również istotny wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, którą stwierdzono u 10% potomstwa matek z GDM w przedziałach wiekowych 10-14 lat i 15-19 lat, u ponad 35% w wieku 20-24 lat oraz u ponad 70% w wieku 25-29 lat) [19].

Związek występowania otyłości i cukrzycy u dzieci i młodych dorosłych z cukrzycą rozpoznaną u matki w czasie ciąży w różnych grupach etnicznych (poza specyficzną grupą Indian Pima) potwierdziły badania Silvermana z ośrodka w Chicago, a również z większości ośrodków europejskich, w tym polskich, choć wyniki pojedynczych obserwacji nie są zgodne [20]. Boerschmann i współpracownicy z ośrodka w Monachium wykazali, iż ryzyko rozwoju otyłości u dzieci matek z GDM było uzależnione od matczynej otyłości a nie cukrzycy [21]. W badaniach z ośrodka poznańskiego stwierdzono wzrost ryzyka otyłości i insulinooporności w grupie wiekowej 4-9 lat dzieci matek z rozpoznaną w okresie ciąży cukrzycą [22].

Przegląd systematyczny badań zarówno z ośrodków amerykańskich jak i europejskich, przeprowadzonych przez Kim wskazuje, iż sprzeczność dowodów dotyczących związku cukrzycy ciążowej ze wzrostem ryzyka otyłości i zespołu metabolicznego u dzieci matek z GDM, związana jest z metodologicznymi ograniczeniami przeprowadzonych prób klinicznych [23].

Wpływ cukrzycy ciążowej na rozwój niekorzystnych zmian u potomstwa w późniejszym okresie życia wiąże się z oddziaływaniem zmienionego środowiska wewnątrzmacicznego na płód, którego nie do końca poznany patomechanizm uzasadniany jest najczęściej teorią epigenetyczną czy koncepcją „pamięci metabolicznej” [24, 25]

Park i współpracownicy wskazują na udział modyfikacji epigenetycznych czynnika transkrypcyjnego PDX-1, regulującego rozwój trzustki i różnicowanie komórek beta, w rozwoju cukrzycy typu 2, inne doniesienia wskazują zmiany w ekspresji genu GLUT 4 czy też genów receptorów PPAR [26].

Nowe badania Boucharda i wsp. wykazały rolę metylacji genu leptyny w wyniku zmian środowiska wewnątrzmacicznego w przebiegu GDM w rozwoju otyłości i cukrzycy typu 2 u potomstwa [27].

Dostępne dane dowodzą również wpływu cukrzycy ciążowej na rozwój schorzeń układu sercowo-naczyniowego w młodszych, niż przeciętnie grupach wiekowych potomstwa matek z GDM. Przykładowo w badaniach Tam i wsp., dzieci matek z GDM, w wieku 8 lat, miały wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi, niższe stężenie cholesterolu HDL oraz większe ryzyko zaburzeń tolerancji glukozy w porównaniu z grupą kontrolną. Narażenie na hiperinsulinemię *in utero*, niezależnie od stopnia matczynej hiperglikemii i niezależnie od masy urodzeniowej, zwiększało 17-krotnie ryzyko zespołu metabolicznego i 10-cio krotnie ryzyko otyłości u potomstwa w okresie dojrzewania [28].

Z kolei Manderson wykazał wyższe stężenie markerów dysfunkcji śródbłonna (ICAM-1, VCAM-1, E-selektyny) niezależnie od aktualnego BMI u potomków kobiet z cukrzycą w porównaniu z dziećmi matek zdrowych [29].

Dotychczas przeprowadzono niewiele badań oceniających układ krążenia u noworodków i dzieci matek z GDM z wykorzystaniem elektrokardiografii, nowoczesnych technik echokardiograficznych, obrazowania naczyń siatkówki, oceny funkcji śródbłonna naczyniowego za pomocą dylatacji tętnicy ramiennej czy oceny grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej (ITM – *Intima-Media Thickeness*) tętnicy szyjnej lub aorty. Pojedyncze doniesienia z zastosowaniem nowoczesnych metod oceny układu krążenia potwierdzają obecność pierwszych zmian w układzie sercowo-naczyniowym we wczesnym okresie życia postnatalnego u potomstwa matek z cukrzycą ciążową, co przemawia za zwiększonym ryzykiem schorzeń układu krążenia w tej populacji osób [30].

U dzieci matek z GDM obserwuje się również zmiany psychoneurologiczne. Ornoy wykazał zaburzenia rozwoju psychomotorycznego, bez zaburzeń funkcji poznawczych, u dzieci w wieku szkolnym, a wyniki testów neuro-rozwojowych i behawioralnych ujemnie korelowały ze stopniem matczynej hiperglikemii [31]. Van Lieshout, na podstawie przeprowadzonej analizy badań epidemiologicznych stwierdził natomiast, 7-krotnie zwiększone ryzyko rozwoju schizofrenii u dzieci matek z GDM [32].

Odległe powikłania u matek

Przeprowadzone na przestrzeni ostatnich 30 lat zarówno próby prospektywne, jak i obszerne analizy retrospektywne dostarczyły dowodów jednoznacznie potwierdzających wysokie ryzyko rozwoju cukrzycy, zwłaszcza typu 2, u kobiet z rozpoznaną po raz pierwszy w czasie ciąży, nietolerancją glukozy. Bellamy i wsp., na podstawie metaanalizy 20 badań z okresu 1960-2009r, obejmujących 675 455 kobiet stwierdzili, iż to ryzyko jest 7-krotnie wyższe w porównaniu z populacją kobiet bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej w czasie ciąży [33]. Analiza badań z lat 1965-2001 przeprowadzona, przez Kim, wykazała, iż 2,6-70% kobiet z rozpoznaną GDM rozwija cukrzycę typu 2 w okresie od 6 tygodni do 28 lat po porodzie, z największą częstością w ciągu pierwszych 5 lat od rozwiązania, która po 10 latach osiąga *plateau* [34]. Analizy badań z tego okresu wykazały skumulowane ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 wynoszące 20-50% w ciągu 10 lat po porodzie [34]. Programy badawcze długoterminowe (*follow-up*) z ostatnich kilkunastu lat potwierdzają wysokie ryzyko rozwoju

cukrzycy typu 2 u kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciążową. W krajach europejskich w ciągu 5-10 lat po porodzie cukrzycę typu 2 rozwija 9-43% kobiet [34]. Buraczyk z ośrodka białostockiego stwierdziła cukrzycę u 31,8% kobiet z GDM już po 1 roku od porodu, natomiast u 54,5% – 5 lat po porodzie, a również po upływie 1 roku 28,4% kobiet manifestowało podwyższoną glikemię na czczo (IFG) i upośledzoną tolerancję glukozy (IGT) [35]. Z kolei Ogonowski z ośrodka w Szczecinie, w bardzo wczesnym okresie, 6 tygodni po porodzie, stwierdził u 13,5% kobiet zaburzenia gospodarki węglowodanowej, w tym u 1,3% cukrzycę, u 2,5% i u 7,7% IGT [36]. Rozpoznanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej po raz pierwszy w okresie ciąży identyfikuje również kobiety o zwiększonym ryzyku zapadalności na cukrzycę typu 1, stwierdzaną u około 10-20% kobiet oraz inne formy, cukrzycę typu MODY czy LADA. Predyktorem rozwoju cukrzycy typu 1 jest obecność przeciwciał przeciwko antygenom komórek beta wysp trzustkowych. Fuchtenbusch określił, iż ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1 po GDM istotnie wzrasta wraz z liczbą stwierdzanych przeciwciał; przy obecnym jednym typie przeciwciał wynosiło 17%, przy stwierdzanych dwóch typach przeciwciał – 61%, a przy 3 typach – 84% [37]. Największą czułość w identyfikowaniu pacjentek zagrożonych rozwojem cukrzycy typu 1 po GDM wykazują GADA – 63%, które stwierdzano u 91,1% kobiet z obecnymi przeciwciałami, natomiast ICA – 48%, najmniejszą IA2 – 34%.

Z kolei badania polskie, przeprowadzone w ośrodku w Białymstoku, określające związek cukrzycy ciążowej z cukrzycą MODY, wykazały, iż u 6,7% kobiet z GDM występuje mutacja genu glukokinazy, przy czym kliniczny obraz cukrzycy typu MODY 2 rozpoznano u 3,6% badanych [38]. Stwierdzana mutacja genu glukokinazy stanowiła 17,8% przyczyn rozwoju cukrzycy w ciągu 5 lat po porodzie w tej grupie pacjentek.

Choć kobiety z rozpoznaną GDM obciążone są wysokim ryzykiem rozwoju różnych form cukrzycy, to mimo obserwowanego trendu wzrostowego, kontrolne badania poporodowe przeprowadzane są nadal w niewystarczającym zakresie. Tovar, na podstawie przeglądu systematycznego 265 badań opublikowanych w latach 2008-2010, potwierdza iż aktualnie ocena zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentek z GDM przeprowadzana jest po ciąży jedynie u około 50% przypadków [39].

Szereg doniesień dotyczących oceny profilu metabolicznego kobiet po przebytej cukrzycy ciążowej wykazało obecność zarówno klasycznych jak i nowych składowych zespołu metabolicznego. W 1984r. O'Sullivan jako pierwszy stwierdził, iż kobiety z GDM w wywiadzie mają wyższe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii i choroby niedokrwiennej serca [40]. Lauenborg z wiodącego ośrodka duńskiego wykazała 3-krotny wzrost ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego u kobiet z cukrzycą rozpoznaną w ciąży [41]. Większość doniesień ocenia, iż 30-40% kobiet z GDM rozwija cechy zespołu insulinoporności w ciągu 10 lat od porodu [42].

Ta grupa młodych kobiet obciążona jest również o 70% wyższym ryzykiem wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z kobietami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży [43].

Vrachnis i współpracownicy, w analizie badań przeprowadzonych wśród kobiet z GDM w okresie przeciętnie 3-24 miesięcy po porodzie, stwierdzili występowanie podwyższonych wartości wykładników dysfunkcji śródbłonna naczyniowego

(E-selektyny, VCAM-1, ICAM-1), cytokin prozapalnych (IL-6, TNF- α), PAI-1, a również hipoadiponektynemii oraz nieprawidłowych prób czynnościowych (zaburzona relaksacja naczyń), czy ultrasonograficznych wykładników toczącej się subklinicznie aterogenezy, mimo utrzymującej się po ciąży normoglikemii [44]. Współwystępowanie cukrzycy typu 2 z cechami zespołu metabolicznego, potęguje całą kaskadę patologicznych zmian prowadzących do przedwczesnej miażdżycy, incydentów sercowo-naczyniowych i zwiększonej śmiertelności.

Wpływ leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej na wyniki położnicze u pacjentek z cukrzycą ciążową

Przeprowadzone badania kliniczne, zarówno prospektywne, jak i retrospektywne, dostarczyły danych, iż normalizacja nawet nieznacznej matczynej hiperglikemii wpływa na redukcję powikłań w tej grupie ciężarnych. Badanie ACHOIS (*Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women*) opublikowane w 2005r, i badanie naukowców amerykańskich (*Maternal-Fetal Medicine Unit (MFMU) Network of the National Institute of Child Health and Human Development – Landon i wsp.*) opublikowane w 2009 roku, były największymi, wieloośrodkowymi próbami klinicznymi, które udowodniły istotny wpływ intensywnego leczenia na wyniki położnicze u pacjentek z cukrzycą ciążową [45, 46]. Naukowcy z Australii wykazali 4-krotną redukcję poważnych powikłań okołoporodowych u noworodków matek leczonych intensywnie w porównaniu z grupą kontrolną (1% vs 4%), mniejszą średnią masę urodzeniową noworodków (3335g vs 3482g), mniejszą częstość LGA (13% vs 22%) i makrosomii definiowanej jako masy urodzeniowej powyżej 4000g (10% vs 21%) [45]. W badaniu ACHOIS nie obserwowano redukcji powikłań metabolicznych u noworodków kobiet leczonych intensywnie, częściej też noworodki z tej grupy były hospitalizowane w Oddziałach Noworodkowych (71% vs 61%). U kobiet z grupy interwencyjnej w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono większą częstość indukcji porodów (39% vs 29%), młodszy wiek ciążowy w czasie porodu, nie było różnicy w częstości porodów operacyjnych (31% cięć cesarskich vs 32%), natomiast przyrost masy ciała od pierwszej wizyty do ostatniej był mniejszy (8,1kg vs 9,8kg). Ponadto w wyniku stosowanego leczenia uzyskano redukcję częstości stanu przedrzucawkowego (12% vs 18%) i depresji poporodowej (8% vs 17% przy ocenie przeprowadzonej u 54% badanych). Landon i wsp. stwierdzili również w grupie leczonej intensywnie, istotną redukcję częstości LGA do 7,1% w porównaniu z częstością 14,5% w grupie nieleczonej, redukcję częstości urodzeń noworodków o masie urodzeniowej powyżej 4000g do 5,9% w porównaniu z 14,3% w grupie kontrolnej, a także zmniejszenie częstości dystocji barkowej do 1,5% w porównaniu z 4% w grupie nieleczonej [46]. Noworodki matek intensywnie leczonych, miały niższą średnią masę urodzeniową (3302g vs 3408g) oraz mniejszą zawartość tkanki tłuszczowej (427g vs 464g). Naukowcy amerykańscy, podobnie jak australijscy nie wykazali wpływu intensywnego leczenia na powikłania metaboliczne u noworodka oraz nie obserwowali wzrostu częstości obumarć wewnątrzmacicznych płodów i zgonów noworodków w grupie nieleczonej. Wdrożone leczenie GDM zredukowało natomiast, częstość powikłań matczyńskich, liczbę cięć cesarskich do 26,9% w porównaniu z 33,8% w grupie nieleczonej oraz łącznie częstość nadciśnienia indukowanego ciążą i stanu

przedrzucawkowego do 8,6% vs 13,6%. Podobnie Alwan i wsp. w przeprowadzonym systematycznym przeglądzie badań stwierdzili istotne zmniejszenie ryzyka powikłań w grupach kobiet ciężarnych z GDM, u których wdrożono leczenie [47]. Langer i współpracownicy wykazali 2-3 krotny wzrost częstości powikłań cukrzycy ciążowej u kobiet nieleczonych, w porównaniu z grupą kobiet leczonych i grupą kobiet ciężarnych bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, natomiast nie stwierdzono różnicy w występowaniu powikłań w grupie pacjentek z GDM, które były leczone w porównaniu z ciężarnymi bez cukrzycy ciążowej [48]. Przegląd systematyczny badań, przeprowadzony przez Horwartha pokazał, iż leczenie GDM zredukowało częstość LGA (OR=0,48) dystocji stawu barkowego (OR=0,4; 95%CL 0,21-0,75) oraz stanu przedrzucawkowego (2,5% vs 5,5%, p=0,02) [49]. Kolejna metaanaliza Falavigna i wsp., badań dotyczących efektów leczenia GDM, przeprowadzonych do lutego 2012 r. (7 badań, 3157 przypadków) potwierdziła korzystne rezultaty [50]. Stwierdzono istotną redukcję częstości makrosomii (RR=0,47; 95%CL, 0,34-0,65, NNT=11,4) i LGA (RR=0,57, 95%cl 0,47-0,71, NNT=12,2) oraz stanu przedrzucawkowego (RR=0,61 95%CL, 0,46-0,81, NNT=21,0) i nadciśnienia indukowanego ciążą (RR=0,64, 95%CL, 0,51-0,81, NNT=18,1) oraz dystocji stawu barkowego (RR=0,41; 95%CL 0,22-0,76, NNT=48,8). W 2013r. opublikowano również wyniki kolejnej analizy US Preventive Service Task Force, która objęła badania przeprowadzone w latach 1995-maj 2012 [51]. Ta skrupulatna i rygorystyczna ocena również wykazała redukcję częstości powikłań takich jak preeklampsja, dystocja barkowa i makrosomia. Podobnie nie stwierdzono wpływu leczenia GDM na częstość powikłań metabolicznych. Wyniki tych metaanaliz są zbieżne z wynikami badań ACHOIS i MFMU oraz HAPO. Żadna z prób klinicznych nie potwierdziła ewentualnych negatywnych efektów leczenia cukrzycy ciążowej jak SGA czy poród przedwczesny i jedynym ujemnym skutkiem był wzrost liczby kontrolnych wizyt prenatalnych.

Czy zatem warto leczyć cukrzycę ciążową?

Przytoczone dowody naukowe pokazują istotne znaczenie leczenia cukrzycy ciążowej, dające możliwości poprawy wyników położniczych w tej szybko narastającej grupie kobiet. Redukcja ryzyka wystąpienia poważnych powikłań położniczych i okołoporodowych to istotnie korzystny efekt wdrażania postępowania terapeutycznego u pacjentek z tym schorzeniem. Dane te wskazują również, że istnieje różny próg glikemii dla wystąpienia poszczególnych powikłań ciąży u kobiet z cukrzycą a także, że nie jesteśmy w stanie u wszystkich ciężarnych z cukrzycą uzyskać normoglikemii. Musimy jednak pamiętać, że każde zbliżenie glikemii matczynej do wartości fizjologicznych daje szansę na zmniejszenie ryzyka powikłań zarówno u matki, jak i u jej potomstwa. Jakkolwiek, o ile dostępne dane dowodzą korzystnego wpływu dobrego wyrównania metabolicznego GDM na redukcję powikłań wczesnych, to dotychczas nie przeprowadzono programów badawczych *follow-up*, które określiłyby jakie znaczenie ma stosowane postępowanie terapeutyczne na rozwój powikłań odległych. Już jednak korzyści, które można uzyskać w okresie ciąży, przemawiają jednoznacznie za celowością leczenia GDM.

Warto również pamiętać, iż te korzystne rezultaty uzyskuje się często za pomocą prostych zaleceń behawioralnych: diety, samokontroli i aktywności ruchowej, bez stosowania jakiegokolwiek farmakoterapii.

Piśmiennictwo

- Bucley B, Harreiter J, Damm P, [et al.]. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. *Diabet Med.* 2012, 29 (2), 844-854.
- Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, [et al.]. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centres based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012, 35 (3), 526-528.
- Freinkel N. Banting Lecture 1980: Of pregnancy and progeny. *Diabetes.* 1980, 29:1023-1035.
- Malinowska-Polubiec A, Czajkowski K, Sotowska A, v Zgony okopoporodowe i wady wrodzone w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia.* 2008, 1, 169-174.
- Kerenyi Z, Tomas G, Kivimaki M, [et al.]. Maternal glycaemia and risk of large-for-gestational-age babies in a population-based screening. *Diabetes Care.* 2009, 32, 2200-2205.
- The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2008, 358, 1991-2002.
- Kaim I, Cyganek K, Wójtowicz A, [et al.]. Przebieg ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową typu 1 i 2 i cukrzycą ciążową. *Przegląd Ginekologiczno-Położniczy.* 2009, 9, 121-125.
- Schaefer-Graf U, Graf K, Kulbacka I, [et al.]. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2008, 31, 1858-1863.
- Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy-are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010, 4, 515-525.
- Ate'gbo J, Grissa O, Yessoufou A, [et al.]. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 10, 4137-4143.
- Wang J, Wang S, Shang L, [et al.]. Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical and maternal serum with fetal macrosomia. *J Obstet Gynecol Res.* 2010, 3, 533-537.
- Velliga A, Zawiejska A, Harreiter J, [et al.]. Associations of Body Mass Index (maternal BMI) and gestational diabetes mellitus with neonatal and maternal pregnancy outcomes in a Multicentre European Database. Diabetes and Pregnancy Vitamin D and Lifestyle Intervention for Gestational Diabetes Mellitus Prevention. *ISRN Obesity.* 2012, ID: 424010.
- Hillier T, Pedula K, Vesco K, [et al.]. Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. *Obstet Gynecol.* 2008, 5, 1007-1014.
- Gutaj P, Wender-Ożegowska E, Mantaj U, [et al.]. Matczyzny BMI oraz przyrost masy ciała w ciąży i ich wpływ na wyniki położnicze u kobiet z cukrzycą ciążową. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 827-833.
- The HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study. Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012, 35, 780-786.
- Carpenter M. Gestational diabetes, pregnancy hypertension and late vascular disease. *Diabetes Care.* 2007, 30 (Suppl 7), 246-250.
- Kim C. Gestational diabetes: risk, management, and treatment options. *Int J Womens Health.* 2010, 2, 339-351.
- Pettitt D, Baird H, Aleck K, [et al.]. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med.* 1983, 5, 242-245.
- Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care.* 2007, 30 (Suppl 2), 169-174.
- Silverman B, Rizzo T, Cho N, Metzger B. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care.* 1998, 21 (Suppl 2), 142-149.
- Boerschmann H, Oflüger M, Henneberger L, [et al.]. Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010, 8, 1845-1849.
- Wróblewska-Seniuk K, Wender-Ożegowska E, Szczapa J. Long-term effects of diabetes during pregnancy on the offspring. *Pediatr Diabetes.* 2009, 7, 432-440.
- Kim S, England L, Sharma J, Njoroge T. Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring: a systematic review. *Exp Diabetes Res.* 2011, ID:541308, 9.
- Fernandez-Morera J, Rodriguez-Rodero S, Menendez-Torre E, Fraga F. The possible role of epigenetics in gestational diabetes: cause, consequence, or both. *Obst Gynecol Int.* 2010, ID: 605163, 7.
- Yessoufou A, Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and concept of „metabolic memory“. *Exp Diabetes Res.* 2011, ID:218598, 12.
- Park J, Stoffers D, Nicholls R, Simmons R. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest.* 2008, 6, 2316-2324.
- Bouchard L, Thibault S, Guay S-P, [et al.]. Leptin gene epigenetic adaptation to impaired glucose metabolism during pregnancy. *Diabetes Care.* 2010, 33, 2436-2441.
- Tam W, Wan Ma R, Yang X, [et al.]. Glucose intolerance and cardiometabolic risk in adolescents exposed to maternal gestational diabetes. A 15-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2010, 6, 1382-1384.
- Manderson J, Mullan B, Patterson C, [et al.]. Cardiovascular and metabolic abnormalities in the offspring of diabetic pregnancy. *Diabetologia.* 2002, 45, 991-996.
- Marco L, McCloskey K, Vuillermin P, [et al.]. Cardiovascular disease risk in the offspring of diabetic women: the impact of the intrauterine environment. *Exp Diabetes Res.* 2012, ID:565160, 10.
- Ornoy A. Growth and neurodevelopment outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005, 2, 104-113.
- Van Lieshout R, Voruganti L. Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of evidence and putative mechanisms. *J Psychiatry Neurosci.* 2008, 5, 395-404.
- Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:1773-1779.
- Kim K, Newton K, Knopp R. Gestational Diabetes and incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2002, 10, 1862-1868.
- Buraczky M, Kinalski M, Kinalska I. Występowanie zaburzeń tolerancji glukozy u kobiet po przebyciu cukrzycy ciążowej. *Przegląd Kardiadiabetologiczny.* 2007, 3, 163-167.
- Ogonowski J, Miazgowski T. The prevalence of 6 weeks postpartum abnormal glucose tolerance in Caucasian women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009, 3, 239-244.
- Füchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler A. Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multicenter study. *Diabetes.* 1997, 9, 1459-1467.
- Okruszko A, Kinalski M, Kuźmicki M, [et al.]. Mutacje genu glukokinazy w cukrzycy ciężarnych w populacji polskiej. Prognozowanie ryzyka rozwoju cukrzycy po ciąży. *Przeg Lek.* 2007, 64, 401-405.
- Tovar A, Chasan-Taber L, Eggleston E, Oken E. Postpartum screening for diabetes among women with history of gestational diabetes mellitus. *Prev Chronic Dis.* 2011, 6, A124(1-11).
- O'Sullivan JB. Subsequent morbidity among gestational diabetic women. In: Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and Newborn. Ed. Sutherland HW, Stowers JM. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1984:174-180.
- Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, [et al.]. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 7, 4004-4010.
- Wender-Ożegowska E, Sporna M, Zawiejska A, [et al.]. Wykładniki zespołu metabolicznego u kobiet po przebytej cukrzycy ciążowej. *Pol Arch Med Wewn.* 2007, 10, 457-461.
- Shah B, Retnakaran R, Booth G. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes. *Diabetes.* 2008, 8, 1668-1669.
- Vrachnis N, Augoulea A, Iliodromiti Z, [et al.]. Previous gestational diabetes mellitus and markers of cardiovascular risk. *Int J Endocrinol.* 2012, ID:458610, 6.
- Crowther C. and the ACHOIS Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005, 24, 2477-2486.
- Landon M, Spong C, Thom E, [et al.]. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J of Med.* 2009, 14, 1339-1348.
- Alwan N, Tuffnell D, West J. Treatment for gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, 3, CD003395 (online). 4
- Langer O, Yogeve Y, Most O, Xenakis E. Gestational diabetes: the consequences of non treating. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 4, 989-997.
- Horvarth K, Koch K, Jeitler K, [et al.]. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010, 1, 340:C1395.
- Falavigna M, Schmidt MI, Trujillo J, [et al.]. Effectiveness of gestational diabetes treatment: A systematic review with quality of evidence assessment. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012, 98, 396-405.
- Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, [et al.]. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Service Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013, 159, 123-129.