

Elżbieta Kozek<sup>1</sup>, Jacek Sieradzki<sup>1</sup>, Alicja Hebda-Szydło<sup>1</sup>, Aneta Sułkowska<sup>2</sup>,  
Joanna Wójcik<sup>2</sup>, Katarzyna Cyganek<sup>1</sup>, Irena Kaim<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Chorób Metabolicznych,  
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>3</sup>Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

# Charakterystyka przebiegu ciąży w cukrzycy typu 2

## Analiza porównawcza z cukrzycą typu 1

The course of pregnancy in patients with type 2 diabetes mellitus  
as compared with type 1 diabetes

### STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Wzrost częstości cukrzycy typu 2 w coraz młodszych grupach wiekowych dotyczy także kobiet w wieku rozrodczym. Zjawisko to prowadzi do zwiększenia liczby kobiet ciężarnych chorych na cukrzycę typu 2. Celem badania była analiza porównawcza wyrównania metabolicznego cukrzycy, ocena przebiegu ciąży i porodu u chorych na cukrzycę typu 2 i 1. **MATERIAŁ I METODY.** Przeprowadzono analizę retrospektywną danych 24 chorych z przedciążową cukrzycą typu 2 i dla porównania 110 chorych z cukrzycą typu 1 leczonych w Klinice Chorób Metabolicznych oraz w Klinice Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie. Uwzględniono dane kliniczne, wyrównanie cukrzycy, ciśnienie tętnicze i zwiększenie masy ciała w każdym trymestrze ciąży oraz dane dotyczące noworodka.

**WYNIKI.** Pacjentki z cukrzycą typu 2 w porównaniu chorymi na cukrzycę typu 1 zgłaszały się do ośrodka specjalistycznego w ciąży bardziej zaawansowanej ( $18,9 \pm 8,0$  vs.  $10,3 \pm 5,5$ ,  $p < 0,001$ ), cechowały się

starszym wiekiem (30–48 lat w cukrzycy typu 2 i 19–45 lat w cukrzycy typu 1,  $p < 0,001$ ), wyższym wskaźnikiem masy ciała ( $33,8 \pm 5,3$  vs.  $26,2 \pm 3,1$ ,  $p < 0,001$ ), większą liczbą przebytych ciąż ( $2,8 \pm 1,2$  vs.  $1,9 \pm 1,3$ ,  $p < 0,01$ ). U kobiet z cukrzycą typu 2 stężenia cholesterolu i triglicerydów były istotnie wyższe niż u kobiet z cukrzycą typu 1 ( $5,1 \pm 1,7$  vs.  $3,9 \pm 0,6$  mmol/l,  $p < 0,001$  oraz  $2,6 \pm 2,2$  vs.  $0,9 \pm 0,5$  mmol/l,  $p < 0,001$ ). Chore na cukrzycę typu 2 cechowały się wyższym ciśnieniem skurczowym przy zgłoszeniu się do ośrodka oraz w II trymestrze ciąży ( $130 \pm 16$  vs.  $117 \pm 10$  mm Hg,  $p < 0,05$  oraz  $123 \pm 12$  vs.  $109 \pm 10$  mm Hg,  $p < 0,01$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic w wyrównaniu cukrzycy między cukrzycą typu 1 a cukrzycą typu 2 przy zgłoszeniu się do ośrodka oraz w II i III trymestrze. Natomiast zarówno w cukrzycy typu 2, jak i w cukrzycy typu 1 stężenie HbA<sub>1c</sub> przy zgłoszeniu do ośrodka było istotnie statystycznie wyższe niż w trymestrze II i III ( $6,4 \pm 1,3$  vs.  $5,9 \pm 0,6$  i  $5,7 \pm 0,6\%$ ,  $p < 0,05$  oraz  $7,2 \pm 1,5$  vs.  $5,9 \pm 0,9$  i  $5,9 \pm 0,8\%$ ,  $p < 0,05$ ). Aż u 25,0% noworodków matek chorych na cukrzycę typu 2 masa urodzeniowa przekroczyła 4000 g. Po uwzględnieniu zależności masy urodzeniowej i wieku ciążowego w cukrzycy typu 2 stwierdzono 33,3% noworodków o masie urodzeniowej powyżej 90. percentyla i 16,6% o masie urodzeniowej poniżej 10. percentyla. U kobiet z cukrzycą typu 2 występowała około 4,6-krotnie wyższa śmiertelność okołoporodowa noworodków, a także 4-krotnie częściej letalne wady wrodzone.

Adres do korespondencji: Dr med. Elżbieta Kozek

ul. Kopernika 15, 31–501 Kraków

tel.: (0 12) 424 83 31; faks: (0 12) 421 97 86

e-mail: ela\_kozek@yahoo.com

Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 6, 299–306

Copyright © 2005 Via Medica

Nadesłano: 3.10.2005 Przyjęto do druku: 15.11.2005

WNIOSKI. Specjalistyczna opieka diabetologiczna i położnicza nad kobietami z cukrzycą typu 1 i 2 pozwala uzyskać dobre wyrównanie cukrzycy. Wyniki wskazują jednak na wyższą śmiertelność okołoporodową i częstsze występowanie wad wrodzonych u dzieci kobiet z cukrzycą typu 2, co może wynikać z późnego zgłaszania się do ośrodków specjalistycznych i z braku planowania ciąży przez kobiety z cukrzycą typu 2, a także z obecności innych czynników ryzyka, takich jak wiek i otyłość.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2, ciąża, śmiertelność okołoporodowa, wady wrodzone

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** The increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus in the increasingly younger age groups is observed also in women in the reproductive age. Consequently, the number of pregnant women with type 2 diabetes is also increased. Aim of the study was to compare diabetes normalization, course of pregnancy and delivery in patients with type 2 (DM2) and type 1 diabetes mellitus (DM1). **Material and methods:** 24 patients with pre-pregnancy DM2 and for comparison 110 women with DM1 treated in the Department of Metabolic Diseases and the Department of Pathological Pregnancy were analyzed retrospectively with respect to clinical data, diabetes normalization, blood pressure, weight gain in each trimester, and data on delivery and neonates.

**RESULTS.** Patients with DM2 as compared with DM1 patients referred for specialized care in the later stages of pregnancy ( $18.9 \pm 8.0$  vs.  $10.3 \pm 5.5$ ,  $p < 0.001$ ), were older (30–48 years in DM2 and 19–45 years in DM1,  $p < 0.001$ ), had higher body mass index ( $33.8 \pm 5.3$  vs.  $26.2 \pm 3.1$ ,  $p < 0.001$ ), and a larger number of pregnancies ( $2.8 \pm 1.2$  vs.  $1.9 \pm 1.3$ ,  $p < 0.01$ ). In women with DM2 cholesterol and triglyceride levels were significantly higher than in women with DM1 ( $5.1 \pm 1.7$  vs.  $3.9 \pm 0.6$  mmol/l,  $p < 0.001$  and  $2.6 \pm 2.2$  vs.  $0.9 \pm 0.5$  mmol/l,  $p < 0.001$ ). Women with DM2 had higher systolic blood pressure on admission and in the second trimester ( $130 \pm 16$  vs.  $117 \pm 10$  mm Hg,  $p < 0.05$  and  $123 \pm 12$  vs.  $109 \pm 10$  mm Hg,  $p < 0.01$ ). There were no significant differences in diabetes normalization between DM2 and DM1 on admission and in trimester 2 and 3. However, both in DM2 and DM1 HbA<sub>1c</sub> levels on admission were significantly higher than in trimester 2 and 3 ( $6.4 \pm 1.3$  vs.  $5.9 \pm 0.6$  and  $5.7 \pm 0.6\%$ ,  $p < 0.05$  and  $7.2 \pm 1.5$  vs.  $5.9 \pm 0.9$  and  $5.9 \pm 0.8\%$ ,

$p < 0.05$ ). In DM2 patients as many as 25% of neonates had birth weight exceeding 4000 g. After adjustment for birth weight and maternal age in DM2 there were 33.3% of neonates with birth weight  $> 90^{\text{th}}$  percentile and 16.6% with birth weight  $< 10^{\text{th}}$  percentile. In DM2 women perinatal mortality was 4.5-fold higher and lethal congenital defect rate was also 4-fold higher.

**CONCLUSIONS.** Specialized diabetological and obstetrical care in women with DM1 and DM2 affects normalization of diabetes. The present findings indicate also higher perinatal mortality and congenital defect rates in DM2. This may be a result of late referral for specialist care and no planning for pregnancy by DM2 women, and the presence of other risk factors such as age and obesity.

**Key words:** type 1 diabetes, type 2 diabetes, pregnancy, perinatal mortality, congenital defects

## Wstęp

Częstość cukrzycy typu 2 progresywnie wzrasta na świecie, a publikowane prognozy są bardzo niekorzystne [1, 2]. Dotyczy to wszystkich grup wiekowych, w tym również dzieci i młodzieży. Obserwowany w ostatnich latach wzrost częstości otyłości i nadwagi u dzieci i młodzieży będzie prowadził do postępowania epidemii cukrzycy typu 2 w przyszłości. W badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wykazano, że w latach 1990–1998 całkowita częstość cukrzycy wzrosła o 33%, natomiast u osób w wieku 30–39 lat aż o 70% [3]. Wzrost częstości cukrzycy typu 2 u osób w młodym wieku jest przyczyną zwiększenia liczby kobiet ciężarnych z przedciążową cukrzycą typu 2 [4]. Wzrost ten jest najwyższy u kobiet rasy niekawkaskiej, ale badania rasy kawkaskiej także wykazują trend wzrostowy liczby kobiet ciężarnych z cukrzycą typu 2. Liczba kobiet z ciężarnych z przedciążową cukrzycą typu 2 zależy głównie od częstości tego typu cukrzycy w populacji. W populacjach o dużej częstości cukrzycy typu 1, takich jak kraje skandynawskie, dominują kobiety ciężarne z cukrzycą typu 1, natomiast w populacjach o dużej częstości cukrzycy typu 2, takich jak Japonia i Kuwejt, około 75% choruje na cukrzycę typu 2 [5].

Z dotychczasowych badań dobrze zdefiniowanych populacji, w tym *Diabetes Control and Complication Trial* i *Diabetes in Early Pregnancy Study* wynika, że u kobiet z cukrzycą typu 1 objętych intensywną opieką diabetologiczno-położniczą ryzyko powikłań jest

mniejsze [6]. Udowodniono także, że dla zmniejszenia liczby poronień i wad wrodzonych szczególnie znaczenie ma okres poprzedzający koncepcję [7, 8].

W dotychczasowych analizach oceniano głównie przebieg ciąży u kobiet z cukrzycą typu 1, mniej analiz dotyczyło grupy pacjentek z przedciężową cukrzycą typu 2, zwłaszcza w jednorodnej grupie etnicznej.

Celem obecnej pracy była analiza porównawcza wyrównania metabolicznego cukrzycy, ocena przebiegu ciąży i porodu u pacjentek z cukrzycą typu 2 i typu 1 rasy kaukaskiej zamieszkałych w Polsce południowo-wschodniej.

## Materiał i metody

Przeprowadzono analizę retrospektywną danych 24 chorych z przedciężową cukrzycą typu 2 i dla porównania 110 chorych z cukrzycą typu 1, spośród 1524 pacjentek ciężarnych z zaburzeniami węglowodanowymi leczonych w Klinice Chorób Metabolicznych oraz w Klinice Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie od 1999 roku do listopada 2005 roku. Uwzględniono dane kliniczne: wiek, czas trwania cukrzycy, liczbę przebytych ciąż, masę ciała i wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*). Oceniano także tydzień zgłoszenia do specjalistycznego ośrodka diabetologicznego. Po zgłoszeniu się do ośrodka u ciężarnych z cukrzycą typu 2 leczonych dotąd lekami doustnymi leki te odstawiano i wdrażano intensywną insulinoterapię, stosując model kilku wstrzyknięć insuliny ludzkiej. Dwie pacjentki z cukrzycą typu 2 już przed ciążą leczono insuliną, u jednej pacjentki przez cały okres ciąży stosowano wyłącznie dietę. Ponadto, każda chora była objęta programem edukacji lub reedukacji w zakresie insulinoterapii, diety i samokontroli. U pacjentek z cukrzycą typu 1 również stosowano intensywną insulinoterapię i prowadzono reedukację. Wyrównanie cukrzycy oceniano na podstawie stężenia hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) oznaczanej przy zgłoszeniu się do ośrodka i w kolejnych trymestrach ciąży oraz średnią dobową glikemię. Stężenie  $HbA_{1c}$  mierzono metodą wysokowydajnej chromatografii cieczowej (HPLC), natomiast średnią dobową glikemię wyliczano jako średnią arytmetyczną z pomiarów wykonywanych przy użyciu glukometru. Ponadto, oceniano ciśnienie tętnicze i zwiększenie masy ciała w każdym trymestrze ciąży. Uwzględniono także stężenia lipidów oznaczane przy zgłoszeniu się pacjentki do ośrodka oraz liczbę leukocytów we krwi. Analizowano również obecność powikłań cukrzycy, w tym retinopatii cukrzycowej oraz nefropatii cukrzycowej. Na podstawie danych

dotyczących czasu rozpoznania i trwania cukrzycy oraz obecności powikłań pacjentki kwalifikowano do klasy ryzyka związanego z cukrzycą według klasyfikacji White [9].

Ponadto, oceniano tydzień ciąży, w którym nastąpił poród oraz dane dotyczące noworodka. Posługując się siatką percentylową uwzględniającą zależność wieku ciążowego i masy urodzeniowej, noworodki zaliczono do jednej z trzech grup: noworodki o nadmiernej masie urodzeniowej (LGA > 90. percentyla), noworodki o małej w stosunku do wieku ciążowego masie urodzeniowej (SGA < 10. percentyla), noworodki o prawidłowej w stosunku do wieku ciążowego masie urodzeniowej (AGA 10.–90. percentyl) [10]. Śmiertelność okołoporodową noworodków oceniano jako zgon płodu powyżej 22. tygodnia ciąży lub zgon do 1. tygodnia po porodzie.

Oceniono obecność wad letalnych, wad wymagających dużego zabiegu operacyjnego w celu korekty oraz wad powodujących znamiennej niepełnosprawność. Analiza statystyczna obejmowała test *t*-Studenta, test U Manna-Whitneya oraz test  $\chi^2$ .

## Wyniki

Analizując poszczególne lata, stwierdzono, że coraz więcej kobiet chorych na cukrzycę typu 2 zachodzi w ciążę: w ciągu 10 miesięcy 2005 roku około 20% badanych kobiet z cukrzycą typu 2 urodziło, natomiast pozostałe 80% w okresie 6 lat (1999–2004), czyli średnio około 13% rocznie.

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę badanych grup kobiet chorych na cukrzycę typu 1 i 2 w momencie zgłoszenia się do ośrodka. Pacjentki z przedciężową cukrzycą typu 2 zgłaszały się do ośrodka istotnie statystycznie później, to znaczy w ciąży bardziej zaawansowanej w porównaniu z pacjentkami z cukrzycą typu 1. Żadna z kobiet z przedciężową cukrzycą typu 2 nie planowała ciąży. Dwie pacjentki z cukrzycą typu 2 przed ciążą leczono insuliną, pozostałe otrzymywały doustne leki przeciw-cukrzycowe do chwili zgłoszenia się do ośrodka. Jedną z chorych leczono wyłącznie dietą. Pacjentki z cukrzycą typu 2 były istotnie statystycznie starsze w porównaniu z kobietami z przedciężową cukrzycą typu 1. Ponadto, cechowały się one większą liczbą przebytych ciąż, wyższym wskaźnikiem masy ciała, wyższym stężeniem cholesterolu całkowitego i triglicerydów. Z kolei pacjentki z cukrzycą typu 1 cechowały się dłuższym czasem trwania cukrzycy. Pacjentki z przedciężową cukrzycą typu 1 przy zgłoszeniu się do ośrodka wykazywały wyższe stężenie  $HbA_{1c}$  w porównaniu z kobietami z cukrzycą typu 2, ale różnica nie była istotna statystycznie (tab. 2).

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup kobiet z cukrzycą typu 1 i 2

	Cukrzyca typu 1 (n = 110)	Cukrzyca typu 2 (n = 24)	p
Wiek (lata) — zakres	19–45	30–48	< 0,001
Średnia ± SD	30,7 ± 5,7	36,8 ± 10,1	
Tydzień ciąży, w którym pacjentka zgłosiła się do ośrodka, średnia ± SD	10,3 ± 5,5	18,9 ± 8,0	< 0,001
Liczba dotychczasowych ciąż, średnia ± SD	1,9 ± 1,3	2,8 ± 1,2	< 0,001
Czas trwania cukrzycy (lata), średnia ± SD	12,4 ± 7,2	2,7 ± 2,0	< 0,001
Cholesterol [mmol/l], średnia ± SD	3,9 ± 0,6	5,1 ± 1,7	< 0,001
Triglicerydy [mmol/l], średnia ± SD	0,9 ± 0,5	2,6 ± 2,2	< 0,001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia ± SD	26,2 ± 3,1	33,8 ± 5,3	< 0,001
Leukocyty [/mm <sup>3</sup> ], średnia ± SD	7892 ± 2580	9209 ± 1825	n.i.

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała

Tabela 2. Kontrola glikemii w czasie ciąży w badanych grupach kobiet z cukrzycą typu 1 i 2

	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2	p (istotność różnic między cukrzycą typu 1 i 2)
MBG [mg/dl] — zgłoszenie się do ośrodka	110,2 ± 28,4	123,1 ± 35,8	n.i.
MBG [mg/dl] — trymestr II	104,6 ± 21,5	108,3 ± 17,1	n.i.
MBG [mg/dl] — trymestr III	108,6 ± 56,4	103,6 ± 18,1	n.i.
HbA <sub>1c</sub> (%) — zgłoszenie się do ośrodka	7,2 ± 1,5*	6,4 ± 1,3**	n.i.
HbA <sub>1c</sub> (%) — trymestr II	5,9 ± 0,9*	5,9 ± 0,6**	n.i.
HbA <sub>1c</sub> (%) — trymestr III	5,9 ± 0,5*	5,7 ± 0,6**	n.i.

\*istotne różnice między stężeniem HbA<sub>1c</sub> w chwili zgłoszenia się do ośrodka a trymestrem II i III u kobiet z cukrzycą typu 1,

\*\*istotne różnice między stężeniem HbA<sub>1c</sub> w chwili zgłoszenia się do ośrodka a trymestrem II i III u kobiet z cukrzycą typu 2

MBG — średnia dobowa glikemia; wartości wyrażono jako średnie ± SD

Stwierdzono natomiast istotne statystycznie obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> zarówno w cukrzycy typu 1, jak i 2 w II i III trymestrze w porównaniu z wartością stwierdzaną przy zgłoszeniu się do ośrodka. Zapotrzebowanie na insulinę u kobiet z przedciążową cukrzycą typu 2 było wyższe niż u kobiet chorych na cukrzycę typu 1 w każdym okresie ciąży, ale różnice nie były istotne statystycznie. U ciężarnych z cukrzycą typu 2 stwierdzono wyższe ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe zarówno przy zgłoszeniu się do ośrodka, jak i w kolejnych trymestrach ciąży. Jednak różnice istotne statystycznie dotyczyły ciśnienia skurzonego przy zgłoszeniu się do ośrodka i w II trymestrze, a w przypadku ciśnienia rozkurczowego w II trymestrze (tab. 3). U 3 kobiet z cukrzycą typu 2 występowało przed ciążą nadciśnienie samoistne, u 3 kobiet z cukrzycą typu 1 występowało przed ciążą nadciśnienie samoistne, a u 2 — nadciśnienie związane z nefropatią cukrzycową.

Posługując się klasyfikacją White w cukrzycy typu 1 do klasy B zaliczono 51 pacjentek, do klasy C — 27 pacjentek, do klasy D — 26 pacjentek, do klasy R — 4 pacjentki i do klasy RF — 2 pacjentki. W cukrzycy typu 2 do klasy A zaliczono 1 pacjentkę, do klasy B — 20 pacjentek, do klasy C — 2 pacjentki, a do klasy D — 1 pacjentkę.

W tabeli 4 przedstawiono wyniki badań położniczych w badanych grupach kobiet. Stwierdzono, że w cukrzycy typu 2 częściej niż w cukrzycy typu 1 występował poród przed 37. tygodniem. U kobiet z cukrzycą typu 2 w porównaniu z kobietami z cukrzycą typu 1 istotnie statystycznie częściej wykonywano cięcie cesarskie. Urodzeniowa masa ciała noworodków kobiet z cukrzycą typu 2 częściej przekraczała 4000 g niż noworodków matek z cukrzycą typu 1. Ponadto, w cukrzycy typu 2 w porównaniu z cukrzycą typu 1 u większego odsetka noworodków masa urodzeniowa była wyższa (> 90. percentyla)

Tabela 3. Ciśnienie tętnicze skurczowe (BPs) i rozkurczowe (BPd) w czasie ciąży w badanych grupach kobiet z cukrzycą typu 1 i 2

	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2	p (istotność różnic między cukrzycą typu 1 i 2)
BPs [mm Hg] — zgłoszenie do ośrodka	117,7 ± 9,9	130,0 ± 15,8	< 0,05
BPs [mm Hg] — trymestr II	109,6 ± 10,4	122,5 ± 11,6	< 0,01
BPs [mm Hg] — trymestr III	113,5 ± 11,3	118,0 ± 13,2	n.i.
BPd [mm Hg] — zgłoszenie do ośrodka	75,3 ± 9,4	82,0 ± 8,4	n.i.
BPd [mm Hg] — trymestr II	70,7 ± 7,2	78,8 ± 13,6	< 0,05
BPd [mm Hg] — trymestr III	71,9 ± 6,5	73,0 ± 8,2	n.i.

Wartości wyrażono jako średnie ± SD

Tabela 4. Wyniki badań położniczych w badanych grupach kobiet z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2

	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
Termin porodu (tydzień) (średnia ± SD)	37,8 ± 3,1	36,4 ± 5,3
Poród przed 34. tygodniem (%)	8,1	8,3
Poród przed 37. tygodniem (%)	22,7	29,1
Cięcie cesarskie (%)	59,0*	75,0*
Masa urodzeniowa (g) (średnia ± SD)	3328,0 ± 765,6	3066,6 ± 1172,4
Masa urodzeniowa > 4000 g (%)	18,1	25,0
SGA (%)	16,3	16,6
LGA (%)	26,3	33,3
Wady wrodzone (%)	5,5	4,1
Wady wrodzone letalne (%)	0,9	4,1
Śmiertelność okołoporodowa noworodków (%)	1,8*	8,3*

\* różnice między grupami istotne przy poziomie istotności  $p < 0,05$

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe, SGA — *small for gestational age*; LGA — *large for gestational age*

niż wynikałoby to z wieku ciążowego. Globalna częstość wad wrodzonych letalnych, wymagających dużego zabiegu operacyjnego lub powodujących nieprawidłowość była podobna w cukrzycy typu 1 i 2. Natomiast u noworodków urodzonych przez kobiety z cukrzycą typu 2 około 4 razy częściej stwierdzono wady letalne. Śmiertelność okołoporodowa noworodków była około 4,6-krotnie wyższa w cukrzycy typu 2 niż w cukrzycy typu 1. W jednym przypadku w cukrzycy typu 2 stwierdzono w 22. tygodniu ciąży wewnątrzmaciczne obumarzenie płodu.

## Dyskusja

Przedstawione badanie dowodzi, że ciąża powikłana cukrzycą typu 2 stanowi poważny, narastający problem zarówno diabetologiczny, jak i położniczy.

Ciąża u kobiet z cukrzycą typu 2 jest ciążą wysokiego ryzyka. Świadczy o tym duża śmiertelność okołoporodowa noworodków oraz zwiększenie częstości letalnych wad wrodzonych.

Wyniki dotychczasowych badań prowadzonych na świecie w różnych grupach etnicznych są jednak niejednorodne [11–15]. Ze względu na częstsze występowanie cukrzycy typu 2 w populacji niekaukaskiej także liczba kobiet ciężarnych z przedciążową cukrzycą typu 2 jest większa, stąd więcej obserwacji dotyczy ciąży i cukrzycy typu 2 w populacji niekaukaskiej. W badaniach populacji kobiet z cukrzycą typu 2 pochodzących z różnych grup etnicznych, przeprowadzonym w Nowej Zelandii, Wielkiej Brytanii i Danii, stwierdzono wzrost śmiertelności okołoporodowej noworodków i częstości wad wrodzonych w porównaniu z populacją kobiet bez cukrzycy, przy czym wzrost ten był szczególnie duży u kobiet rasy niekaukaskiej [11–14]. W multietnicznej populacji nowozelandzkiej stwierdzono 3-krotnie większą śmiertelność okołoporodową w cukrzycy typu 2 niż u kobiet z cukrzycą typu 1 [11]. W badaniu tym wykazano szczególnie duże ryzyko powikłań, gdy cukrzyca typu 2 jest rozpoznana w czasie ciąży. W obserwacji

brytyjskiej, obejmującej populację multietniczną i lata 1990–2002, wykazano, że u kobiet z przedciężową cukrzycą typu 2 częściej występują przedwczesne porody, stwierdza się wyższą masę ciała noworodków w stosunku do wieku ciążowego, częściej dochodzi do utraty ciąży przed 24. tygodniem [13]. W populacji tej stwierdzono w cukrzycy typu 2 2,5-krotnie większą śmiertelność okołoporodową i 11-krotnie większe ryzyko wad rozwojowych w porównaniu z populacją kobiet z przedciężową cukrzycą typu 1. W badaniu nie przeprowadzono oddzielnej analizy dla poszczególnych grup etnicznych, w tym 47 kobiet rasy kaukaskiej. W badaniu przeprowadzonym w Danii także stwierdzono prawie 4-krotnie wyższą śmiertelność okołoporodową noworodków i około 2,5-krotnie więcej wad wrodzonych [14]. Ponadto, stwierdzono, że kobiety z cukrzycą typu 2 nienależące do nordycko-kaukaskiej grupy etnicznej są w większym stopniu obciążone ryzykiem powikłań w ciąży niż kobiety rasy nordycko-kaukaskiej (grupa 31 kobiet), chociaż ryzyko to jest nieistotne statystycznie. Z kolei w badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych w populacji multietnicznej wykazano podobną częstość powikłań ciąży u kobiet z cukrzycą typu 2 i 1 [15].

W obecnym badaniu stwierdzono, że powikłania w cukrzycy typu 2 w jednorodnej kaukaskiej grupie etnicznej kobiet zamieszkujących Polskę południowo-wschodnią występują częściej niż u kobiet z przedciężową cukrzycą typu 1. W analizowanym materiale znaleziono stosunkowo niewielką, bo 24-osobową grupę pacjentek z cukrzycą typu 2, ale z dotychczasowych analiz jedynie w badaniu brytyjskim grupa chorych na cukrzycę typu 2, rasy kaukaskiej, była istotnie większa, jednak nie przeprowadzono w nim subanalizy dotyczącej tej grupy [13].

Liczne badania ciężarnych z cukrzycą typu 1 dowodzą związku wartości glikemii i powikłań [6, 16, 17]. Zapewnienie ścisłej kontroli glikemii przez zastosowanie diety i intensywnej insulinoterapii, kompleksowej opieki diabetologicznej i położniczej nad kobietami z cukrzycą typu 1 w czasie ciąży i porodu spowodowało zmniejszenie śmiertelności okołoporodowej noworodków [6]. Stwierdzono także, że zwiększone ryzyko wad wrodzonych wiąże się głównie z glikemią w czasie koncepcji i okresie poprzedzającym koncepcję [7, 8, 18–20].

W wyniku prowadzonej w Polsce do 1987 roku kompleksowej opieki diabetologiczno-położniczej obejmującej kobiety z przedciężową cukrzycą typu 1 udało się obniżyć śmiertelność okołoporodową noworodków w tej grupie do wartości cechujących populację kobiet bez cukrzycy [21]. Nadal proble-

mem jest wyższa niż u kobiet bez cukrzycy częstość wad wrodzonych. Może to wynikać między innymi z niskiego odsetka kobiet planujących ciążę. Planowanie ciąży gwarantuje wyrównanie cukrzycy w okresie koncepcji. Tymczasem żadna z pacjentek z przedciężową cukrzycą typu 2 nie planowała ciąży. Ponadto, kobiety z cukrzycą typu 2 zgłaszały się do ośrodka późno i w większości do czasu zgłoszenia stosowały dietę i leki doustne.

W wielu badaniach dowiedziono niekorzystnego wpływu hiperglikemii na przebieg ciąży i dobrostan płodu u pacjentek z cukrzycą typu 1 [6, 16, 17]. U chorych na cukrzycę typu 2 w cytowanym już badaniu brytyjskim głównym czynnikiem ryzyka niepowodzeń położniczych była nieprawidłowa kontrola glikemii, zwłaszcza w I trymestrze ciąży [12]. Z kolei Sacks i wsp. [15] stwierdzili, że stężenie HbA<sub>1c</sub> u kobiet z cukrzycą typu 2 było niższe niż u kobiet z cukrzycą typu 1. W obecnym badaniu nie można gorszego rokowania w cukrzycy typu 2 tłumaczyć wyłącznie hiperglikemią, ponieważ stężenie HbA<sub>1c</sub> było wyższe u chorych na cukrzycę typu 1, chociaż różnica ta nie była istotna statystycznie. Ważny jest jednak fakt, że kobiety z przedciężową cukrzycą typu 2 zgłaszały się do specjalistycznego ośrodka znacznie później niż kobiety z cukrzycą typu 1. Zatem okres niewyrównania metabolicznego był w tej grupie znacznie dłuższy niż w cukrzycy typu 1 i obejmował niejednokrotnie cały okres organogenezy. Kitzmiller i wsp. [8] wykazali bardzo istotny wpływ glikemii w okresie poprzedzającym koncepcję w prewencji powikłań ciąży, w tym wad wrodzonych.

Pacjentki z cukrzycą typu 2 przez okres poprzedzający zgłoszenie do ośrodka leczono doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, głównie pochodnymi sulfonylomocznika. Nie można wykluczyć wpływu tego leczenia na dobrostan płodu. Nie ma dotąd kontrolowanych badań, które jednoznacznie wyjaśniłyby ten problem [22].

Trzeba także podkreślić, że pacjentki z cukrzycą typu 2 były istotnie starsze, a wiek stanowi czynnik ryzyka powikłań. Obecne badanie potwierdza obserwacje innych autorów, że kobiety ciężarne z cukrzycą typu 2 charakteryzują się starszym wiekiem [23].

W obecnym badaniu wykazano także, że kobiety z cukrzycą typu 2 cechowały się wyższym BMI. Otyłość i nadwaga, nawet u kobiet bez cukrzycy, stanowią czynnik ryzyka powikłań dotyczących kobiety ciężarnej i noworodka, w tym także wad wrodzonych. Wykazano również zależność między BMI a śmiertelnością okołoporodową noworodków u kobiet z cukrzycą typu 2 [24]. Towarzysząca otyłości i cukrzycy 2 typu insulinooporność stanowi czynnik ry-

zyka powikłań. Otyłości i cukrzycy typu 2 często też towarzyszą nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i mikroalbuminuria. W niniejszym badaniu stwierdzono, że ciężarne z cukrzycą typu 2 wykazywały wyższe stężenie cholesterolu i triglicerydów, a także wyższe wartości ciśnienia niż ciężarne z przedciężową cukrzycą typu 1, co potwierdza wyniki wcześniejszych badań.

W badaniu duńskim Clausen i wsp. [14] wykazali związek BMI i wieku z ciężkimi powikłaniami dotyczącymi noworodka, ale nie uzyskano istotności statystycznej. Wykazano także, że obecność cukrzycy typu 2 u matki powoduje hiperinsulinemię u płodu, co sprzyja rozwojowi otyłości i insulinooporności w dzieciństwie oraz zaburzeń tolerancji węglowodanów w późniejszym wieku [25, 26].

W obecnym badaniu potwierdzono, że u kobiet z przedciężową cukrzycą typu 2 częściej występują porody przed 37. tygodniem, masa urodzeniowa noworodka w stosunku do wieku ciążowego jest wyższa, częściej też przeprowadza się cięcie cesarskie.

Według doniesień innych autorów szczególnie niekorzystne rokowanie dotyczy kobiet z niekaukaskich grup etnicznych [12–14]. Populacja kobiet ciężarnych z cukrzycą typu 2 rasy kaukaskiej jest szczególnie słabo scharakteryzowana i relatywnie mała. Trzeba jednak podkreślić rosnący trend dotyczący grupy kobiet z przedciężową cukrzycą typu 2 także wśród rasy kaukaskiej. Dlatego, uwzględniając doświadczenia, które pozwoliły uzyskać poprawę wyników leczenia ciężarnych z cukrzycą typu 1, takich jak: planowanie ciąży, właściwa kontrola glikemii, zcentralizowana interdyscyplinarna opieka diabetologiczna, położnicza i neonatologiczna, sugeruje się oparcie opieki nad ciężarną z cukrzycą typu 2 także na tych elementach. Korzystne jest również wyeliminowanie w okresie planowania ciąży pozahiperglykemicznych czynników ryzyka powikłań ciąży, takich jak otyłość czy insulinooporność. Wzrost liczby obserwacji dotyczących pacjentek z przedciężową cukrzycą typu 2 pozwoli też na opracowanie standardów postępowania diabetologicznego i położniczego w tej grupie pacjentek.

Odrębny problem stanowi konieczność czynnego poszukiwania cukrzycy typu 2 u kobiet w wieku rozrodczym z czynnikami ryzyka tej choroby, w tym otyłością, przebytą cukrzycą ciężarnych, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy czy obecnymi przed ciążą stanami przedcukrzycowymi. Kobiety te wymagają badań przesiewowych przed zajściem w ciążę i kontroli w czasie ciąży wcześniej niż przewidziano w standardowych procedurach, a więc już od I trymestru. Należy pamiętać, że część przypadków cukrzycy ciężarnych to niezdiagnozowa-

na wcześniej cukrzyca typu 2. W cytowanym już badaniu nowozelandzkim wykazano, że szczególnie narażone na powikłania są ciężarne z cukrzycą typu 2 wykrytą w czasie ciąży [11]. Obecna obserwacja objęła wyłącznie ciężarne z przedciężową cukrzycą typu 2.

Podsumowując, trzeba stwierdzić, że specjalistyczna opieka diabetologiczna nad kobietami z cukrzycą typu 2 pozwala uzyskać dobre wyrównanie cukrzycy w czasie ciąży. Wyniki wskazują także na konieczność planowania ciąży u kobiet z cukrzycą typu 2. W postępowaniu terapeutycznym u ciężarnych z przedciężową cukrzycą typu 2 należy także zwrócić uwagę na zmniejszenie czynników ryzyka miażdżycy, takich jak otyłość, dyslipidemia oraz nadciśnienie tętnicze.

Potrzebne są dalsze badania oceniające częstość cukrzycy typu 2 w populacji, badania przesiewowe kobiet należących do grupy wysokiego ryzyka w okresie przed ciążą i na początku pierwszego trymestru ciąży, a także badania prospektywne dotyczące przebiegu ciąży, które pozwoliłyby opracować standardy opieki diabetologiczno-położniczej w przedciężowej cukrzycy typu 2.

## PIŚMIENNICTWO

- King H., Aubert R.E., Herman W.H.: Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–1431.
- Rosenbloom A., Joe J., Young R., Winter W.: Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999; 22: 345–354.
- Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B. A. i wsp.: Diabetes trends in the US: 1990–1998. *Diabetes Care* 2000; 23: 1278–1283.
- Feig D.S., Palda V.A.: Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 2002; 359: 1690–1692.
- Omori Y., Mineri S., Testuo T. i wsp.: Current status of pregnancy in diabetic women: a comparison of pregnancy in IDDM and NIDDM mothers. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1994; 24: (supl.) S273–S278.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in diabetes control and complications trial. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 174: 1343–1353.
- Mills J.L., Simpson J.L., Driscoll S.G. i wsp.: Diabetes in Early Pregnancy Study: incidence of spontaneous abortion among normal and insulin dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1617–1623.
- Kitzmilller J.L., Gavin I.A., Gin G.D., Jovanovic-Peterson L., Main E.K., Zigran W.D.: Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital abnormalities. *JAMA* 1991; 265: 731–736.
- Brown F.M., Goldfine A.B. Diabetes and pregnancy. W: Joslin's Diabetes Mellitus, 14th Edition, Edited by Kahn C.R. i wsp. 2005.
- Janczewska E. Krzywe percentylowe wagi urodzeniowej noworodka. *Ginekol. Pol.* 1979; 50: 939–946.
- Cundy T., Gamble G., Townend K. i wsp.: Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2000; 17: 33–39.
- Brydon P., Smith T., Proffitt M. i wsp.: Pregnancy outcome in women with type 2 diabetes mellitus needs to be addressed. *Int. J. Clin. Pract.* 2000; 54: 418–419.

13. Dunne F., Brydon P., Smith K., Gee H.: Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990–2002. *Diabet. Med.* 2003; 20: 734–738.
14. Clausen T.D., Mathiesen E., Ekbom P. i wsp.: Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 323–328.
15. Sacks D.A., Chen W., Greenspoon J.S., Wolde-Tsadik G.: Should the same glucose values be targeted for type 1 as for type 2 diabetes in pregnancy? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 177: 1113–1119.
16. Casson I.F., Clarke C.A., Howard C.V. i wsp.: Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997; 315: 275–278.
17. Hawthorne G., Robson S., Ryall E.A. i wsp.: Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: a results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit, 1994. *BMJ* 1997; 315: 279–281.
18. Townner D., Kijjos S., Leung B.: Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 1446–1451.
19. Schafer-Graf U.M., Buchanan T.A., Xiong A. i wsp.: Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 2000; 182: 313–320.
20. Farrel T., Neale L., Cundy T.: Congenital anomalies in the offspring of women with type 1, type 2 and gestational diabetes. *Diabet. Med.* 2002; 19: 322–326.
21. Sieradzki J.: Cukrzyca i ciąża — aspekty diabetologiczne. W: Kalita J. (red.). Wybrane zagadnienia intensywnego nadzoru położniczego. Wydawnictwo Przegląd Lekarski. Kraków 2001.
22. Homko C.J., Sivan E., Reece A.E.: Is there a role for oral antihyperglycemics in gestational diabetes and type 2 diabetes during pregnancy. *Treat Endocrinol.* 2004; 3: 133–139.
23. Fretts R.C., Schmittiel J., McLean F.H., Usher R. H., Goldman M.B.: Increased maternal age and risk of fetal death. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 953–957.
24. Cnattingius S., Bergstrom R., Lipworth L., Kramer M.S.: Pre-pregnancy weight and risk of adverse pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 147–152.
25. Silverman B.L., Metzger B.L., Cho N.H., Loeb C.A.: Fetal hyperinsulinism and impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 1995; 18: 611–617.
26. Hunter W.A., Cundy T., Rabone D. i wsp.: Insulin sensitivity in the offspring of women with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1148–1152.