

Czesław Wójcikowski

Zakład Endokrynologii Ginekologicznej Instytutu Położnictwa i Chorób Kobietych Akademii Medycznej w Gdańsku

Rozwój zaburzeń tolerancji węglowodanów po ciąży powikłanej cukrzycą ciążową

Development of carbohydrate disturbances after pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus

STRESZCZENIE

Cukrzyca ciążowa (GDM, *gestational diabetes mellitus*) to zaburzenie tolerancji glukozy, które po raz pierwszy wystąpiło lub zostało rozpoznane w czasie ciąży. W populacji europejskiej częstość GDM określa się jako 2–6% wszystkich ciąż. W badaniach przeprowadzonych w różnych regionach Polski częstość GDM wynosiła 3,4%. U kobiet, u których w czasie ciąży ujawniła się GDM, ryzyko rozwoju cukrzycy, zwłaszcza cukrzycy typu 2, jest znacząco wyższe. Częstość rozwoju różnego stopnia zaburzeń tolerancji glukozy 12 lat po porodzie w regionie Gdańska wynosiła 53,1%. Określono czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 po ciąży powikłanej GDM.

Słowa kluczowe: cukrzyca ciążowa, upośledzona tolerancja glukozy, glikemia na czczo, czynniki ryzyka

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy. In European population the prevalence of GDM may range from 2% to 6% of all pregnancies. The mean prevalence of GDM in diffe-

rence regions in Poland has been estimated on 3.4%. Women with GDM are at in significant increased risk for the development of diabetes, usually type 2, after pregnancy. The prevalence of different types of carbohydrate disturbances in district Gdansk during 12 years after pregnancy complicated by GDM was 53.1%. The risk factors of diabetes type 2 after pregnancy have been indicated.

Key words: gestational diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, fasting glucose, risk factors

Częstość i etiopatogeneza cukrzycy ciążowej

Pojęciem cukrzyca ciążowa (GDM, *gestational diabetes mellitus*) określa się zaburzenia tolerancji węglowodanów, które po raz pierwszy rozpoznano w czasie ciąży. W obecnie obowiązującej definicji cukrzycy ciążowej zrezygnowano z zastrzeżenia, że zaburzenia tolerancji glukozy muszą ustąpić po porodzie. Cukrzycę ciążową rozpoznaje się według takich samych kryteriów jak cukrzycę poza okresem ciąży. Stany pośrednie, takie jak: upośledzona tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) i podwyższone stężenie glukozy na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) występujące w czasie ciąży, także określa się jako cukrzycę ciążową [1]. Częstość GDM w populacji europejskiej ocenia się jako około 2–6% wszystkich ciąż [2].

Na podstawie wyników obszernych badań, obejmujących 5778 ciężarnych, które przeprowadzono w różnych regionach kraju, stwierdzono, że w Polsce częstość GDM wynosiła średnio 3,4% (tab. 1) [3].

Cukrzyca ciążowa jest zespołem heterogennym. Do GDM zalicza się przypadki cukrzycy typu 1, cu-

Adres do korespondencji: Prof. zw. dr hab. med. Czesław Wójcikowski
Zakład Endokrynologii Ginekologicznej
Instytut Położnictwa i Chorób Kobietych
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Kliniczna 1a, 80-402 Gdańsk
tel.: (0 58) 349 34 89
e-mail: sekrendo@amedec.amg.gda.pl

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 2, 113-116
Copyright © 2004 Via Medica

Nadesłano: 17.11.2003 Przyjęto do druku: 6.01.2004

Tabela 1. Częstość cukrzycy ciężarnych w różnych regionach Polski [3]

	Gdańsk	Kartuzy	Starogard Gd.	Wejherowo	Lublin	Toruń
GDM	3,3%	3,9%	3,7%	3,8%	2,4%	2,0%

GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca ciężarnych

krzycy typu 2 oraz tak zwane inne postacie cukrzycy, o zróżnicowanej etiologii, jeżeli rozpoznanie nastąpiło w czasie ciąży. Przy utrzymującej się hiperglikemii po zakończeniu ciąży należy ustalić ostateczną diagnozę.

U ponad 80% kobiet z cukrzycą ciążową bezpośrednio po porodzie następuje normalizacja glikemii, a wyniki standardowych testów nie wykazują zaburzeń tolerancji węglowodanów. Powstaje więc pytanie, jaka jest przyczyna podwyższonego stężenia glukozy, występującego przejściowo w czasie ciąży i jakie jest ryzyko rozwoju cukrzycy u tych kobiet w późniejszym czasie.

W czasie ciąży dochodzi do istotnych zmian metabolicznych i hormonalnych, w wyniku których, szczególnie w drugiej połowie ciąży, pojawiają się insulinooporność i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę. W III trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę jest o 50–100% wyższe niż w okresie poprzedzającym ciążę. U kobiet z cukrzycą ciążową wykazano wyższą insulinooporność i jednocześnie zmniejszone wydzielanie insuliny przez trzustkę. W tabeli 2 pokazano, że po dożylnym podaniu glukagonu wzrost stężenia C-peptydu we krwi, będącego miernikiem wydzielania insuliny, był znacznie niższy u kobiet z cukrzycą ciążową. Podobne obniżenie wydzielania C-peptydu u tych kobiet wykazano po porodzie [4].

Uważa się, że wzrost insulinooporności i zaburzenia wydzielania insuliny u części kobiet w ciąży prowadzą do wzrostu stężenia glukozy we krwi. Po ciąży zapotrzebowanie na insulinę jest mniejsze i następuje wyrównanie glikemii.

Cukrzyca ciążowa w następnych ciążach

U kobiet, u których w przeszłości wystąpiła cukrzyca ciążowa, ryzyko pojawienia się cukrzycy ciążowej w czasie następnej ciąży oraz rozwoju cukrzycy typu 2 w dalszym okresie życia jest istotnie wyższe. Ocenia się, że u kobiet, u których w przeszłości ciąża była powikłana GDM, cukrzyca ciążowa występuje w 30–69% następnych ciąż. W obszernych badaniach MacNeil i wsp. [5] wykazali, że w następnej ciąży po ciąży powikłanej GDM u 35,6% kobiet rozwinęła się cukrzyca ciążowa. W grupie kobiet, w której dwie kolejne ciąży były powikłane GDM, ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej zwiększało się do 72,4%. Według autorów większa masa urodzeniowa dziecka i wyższa masa ciała kobiety są czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia GDM w następnych ciążach.

Makrosomia noworodka w dużym stopniu wiąże się ze złym wyrównaniem cukrzycy w III trymestrze ciąży. Może to sugerować, że jednym z czynników zwiększających ryzyko rozwoju GDM w następnych ciążach jest niewłaściwe prowadzenie poprzedniej ciąży.

W innych badaniach [6] ryzyko wystąpienia GDM w następnych ciążach określono na 69% i wykazano wysoce znaczącą zależność między ryzykiem wystąpienia GDM a wzrostem masy ciała kobiety i krótszymi przerwami między ciążami. Dodatkowymi, istotnymi czynnikami obciążającymi były: konieczność podawania insuliny w czasie ciąży powikłanej GDM, wielorództwo, wyższy wskaźnik masy ciała kobiety, wystąpienie zaburzeń tolerancji węglowodanów we wcześniejszym okresie ciąży.

Tabela 2. Zmiany stężenia C-peptydu w surowicy (ng/ml) po dożylnym podaniu 1 mg glukagonu w 36. tygodniu ciąży fizjologicznej i powikłanej cukrzycą ciążową [wg 4]

Czas [min]	-5	0	3	6	10	20
Ciąża fizjologiczna	1,48 (0,13)	1,48 (0,20)	3,36 90,63	4,01 (0,74)	4,23 (0,88)	4,15 (0,86)
Cukrzyca ciążowa	1,41 (0,27)	1,54 (0,26)	2,32 (0,50)	2,01 (0,43)	2,18 (0,46)	2,05 (0,38)
p	NS	NS	NS	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05

Glukagon podano w czasie 0. Przedstawiono wartości średnie ± SEM (*standard error of the mean*) — błąd standardowy (w nawiasach)

Tabela 3. Czynniki zwiększające ryzyko nawrotu cukrzycy ciążowej w następnych ciążach

Wzrost masy ciała kobiety (> 4 kg) przed ciążą
Czas między ciążami < 24 miesiące
Wielorództwo
Podwyższony wskaźnik masy ciała
Wiek kobiety
Wysoka masa urodzeniowa noworodka
Podawanie insuliny w poprzedniej ciąży
Wystąpienie cukrzycy przed 24. tygodniem ciąży

Na podobne czynniki wzrostu ryzyka wystąpienia GDM wskazują również badania Mores [7]. W badaniach przeprowadzonych w populacji australijskiej cukrzyca ciążowa w następnej ciąży występowała w 35% przypadków, przy czym częściej u kobiet starszych i wieloródek.

Przyczyny niewystępowania GDM w kolejnych ciążach nie są jeszcze jednoznacznie poznane. Uważa się, że istotnym czynnikiem może być właściwa edukacja kobiet i stosowanie odpowiedniej diety. W tabeli 3 przedstawiono czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia GDM w następnych ciążach. Odpowiednia profilaktyka może istotnie zmniejszyć częstość GDM i związanych z tym powikłań.

Rozwój cukrzycy typu 2 po ciąży

U kobiet po ciąży powikłanej cukrzycą ciążową jest znacznie wyższe ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Wykazano, że u blisko 50% tych kobiet cukrzyca typu 2 rozwija się w okresie 15 lat po ciąży [8]. Podobną zależność wykazano również w badaniach obejmujących 192 kobiety z województwa pomorskiego (tab. 4). Stwierdzono w nich, że w okresie od 6 miesięcy do 12 lat u 53,1% kobiet wystąpiły zaburzenia tolerancji węglowodanów, w tym u 28,6% — cukrzyca typu 2, u 12,5% — upośledzona tolerancja glukozy i 12,0% — podwyższone stężenie glukozy na czczo [9].

Wśród czynników zwiększających ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 po ciąży powikłanej GDM

wymienia się otyłość, występowanie cukrzycy w rodzinie oraz wielorództwo.

Nie do końca wyjaśniono problem wpływu następnych ciąż na ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u kobiet po ciąży powikłanej GDM. Peters i wsp. [10] w niedawno opublikowanych badaniach wykazali, że następna ciąża, po ciąży powikłanej GDM, znacząco zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Autorzy sugerują, że nawet krótkotrwały, przejściowy okres wzrostu insulinooporności i zwiększonego obciążenia trzustki powoduje szybszy rozwój cukrzycy typu 2. Nie ma jednak badań potwierdzających, że inne czynniki, takie jak hormonalne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza, które powodują krótkotrwały wzrost zapotrzebowania na insulinę, przyspieszają rozwój tej choroby.

Patogeneza cukrzycy typu 2 wiąże się ze wzrostem insulinooporności i zaburzeniami kinetyki wydzielania insuliny. Podobne czynniki stwierdzono u kobiet w ciąży powikłanej GDM. Przypuszcza się, że istnieje bezpośrednia zależność między cukrzycą ciążową a cukrzycą typu 2 lub że jest to początkowa faza jej rozwoju. Jej objawy, ze względu na metaboliczny stan związany z ciążą, są w tym okresie możliwe do rozpoznania.

Określenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 ma duże znaczenie praktyczne, gdyż wyodrębnia grupę wysokiego ryzyka i pozwala, przy właściwym postępowaniu, na wcześniejsze wykrycie choroby. Brak objawów klinicznych w pierwszym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 powoduje, że u dużej liczby chorych rozpoznanie następuje bardzo późno. U ponad 50% w momencie rozpoznania cukrzycy występują już powikłania narządowe. Ocenia się, że w krajach, w których służba zdrowia jest dobrze zorganizowana, czas między zachorowaniem na cukrzycę typu 2 a rozpoznaniem wynosi 6–8 lat.

W Polsce, przy około 360 000 porodów rocznie i częstości GDM wynoszącej 3,4% liczba przypadków cukrzycy ciążowej wynosi około 13 500 rocznie. Uwzględniając średni czas życia kobiet i zakładając, że w ciągu 12 lat po porodzie u 53,1% kobiet rozwiną się zaburzenia tolerancji węglowodanów,

Tabela 4. Rozwój zaburzeń tolerancji glukozy (ZTG) u kobiet po ciąży powikłanej cukrzycą ciążową [wg 9]

Czas od wystąpienia cukrzycy ciążowej do momentu badania (lata)	Bez ZTG	Z ZTG
	Liczba badanych n (%)	
0–6	76 (44,7%)	94 (55,3%)
6–12	14 (63,6%)	8 (36,4%)
0–12	90 (46,9%)	102 (53,1%)

Tabela 5. Zalecenia dla kobiet po ciąży powikłanej cukrzycą ciążową

Pomiar stężenia glukozy we krwi:

— około 6 tygodni po porodzie
(doustny test tolerancji glukozy)

— przynajmniej raz na 3 lata pomiar stężenia glukozy we krwi na czczo, a co roku przy występowaniu upośledzonej tolerancji glukozy lub podwyższonego stężenia glukozy na czczo

Utrzymywanie masy ciała w zakresie wartości prawidłowych
Następna ciąża nie wcześniej niż w 2 lata po ciąży powikłanej cukrzycą ciążową

Przy rodzinnym obciążeniu cukrzycą rozważyć urodzenie dzieci w młodszy wieku

Hormonalne środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza???

można stwierdzić, że w naszym kraju żyje około 280 000 kobiet, u których w ciąży wystąpiła GDM, a po ciąży rozwinęły się zaburzenia tolerancji węglowodanów. Problem ma więc wymiar społeczny, dlatego tak istotne jest wdrożenie programu właściwego

prowadzenia ciąży powikłanej zaburzeniami tolerancji glukozy oraz opieka nad kobietą po ciąży (tab. 5).

PIŚMIENNICTWO

1. Wójcikowski Cz.: Diabetologiczne aspekty prowadzenia ciąży powikłanej cukrzycą. *Diabet. Prakt.* 2003; 4: 1–6.
2. Wójcikowski Cz.: Cukrzyca ciążowa. *Gin. Pol.* 1990; 61: 412–416.
3. Wójcikowski Cz., Królikowska B., Konarzewska J., Kanady W., Drożdżak M., Olszewski J. i wsp.: Częstość występowania cukrzycy ciążowych (GDM) w Polsce w badaniach przesiewowych. *Gin. Pol.* 2002; 75: 811–816.
4. Wójcikowski Cz. i wsp.: (praca przygotowywana do publikacji).
5. Mac Neil S., Dods L., Hamilton D., Armson B., VandenHof M.: Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 659–662.
6. Major C., deVeciana M., Weeks J., Morgan M.: Recurrence of gestational diabetes: Who is at risk? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179: 1038–1042.
7. Moses R.: The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 1996; 19: 1348–1350.
8. O'Sullivan J.S.: Subsequent morbidity among gestational diabetic women. W: *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn*. Wyd. Sutherland H.W., Stowers J.M. Churchill Livingstone, Edinburgh 1984: 181–183.
9. Konarzewska J., Wójcikowski Cz.: Ryzyko wystąpienia cukrzycy po ciąży powikłanej cukrzycą ciążową. *Gin. Pol.* 2003; 74 (supl. II): 100.
10. Peters R., Kjos S., Xiang A., Buchanan T.: Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996; 347: 227–230.