

Arpandev Bhattacharyya, Patricia A. Vice

# Insulina lispro, ciąża i retinopatia cukrzycowa

## Insulin Lispro, Pregnancy, and Retinopathy

Przeczytaliśmy z zainteresowaniem list zatytułowany *Insulina Lispro i rozwój retinopatii proliferacyjnej w czasie ciąży* autorstwa Kitzmillera i wsp. [1]. Chcielibyśmy się podzielić swoimi doświadczeniami w leczeniu kobiet w ciąży chorych na cukrzycę insulina lispro.

*Preston Acute Hospital NHS Trust* leży w północno-zachodnim regionie Wielkiej Brytanii i obejmuje opiekę około 350 000 osób. Posiada polączoną klinię diabetologiczną i położniczą prowadzoną przez konsultantów diabetologów i położników wraz z zespołem lekarzy. Dokłada się wielu starań, aby zapewnić najlepszą kontrolę cukrzycy jeszcze przed zajściem w ciążę. Następnie wyznacza się kolejne wizyty co 2 tygodnie, zaś do 13 tygodnia wizyty odbywają się co tydzień aż do porodu. Docelowe wartości glikemii to 4–5 mmol/dl na czczo oraz 4–7 mmol/dl 2 godziny po posiłku. Jeśli zachodzi potrzeba, pacjentki są przyjmowane na oddział w celu poprawy wyrównania glikemii. Do podstawowego zakresu opieki należy również coroczna kontrola okulistyczna z wykonaniem fotografii dna oka. Przeanalizowaliśmy nasze dane pod kątem potencjalnego wpływu leczenia różnymi typami insuliny na postęp retinopatii.

Analiza dotyczyła 30 pacjentek chorych na cukrzycę (3 chore na cukrzycę typu 2, pozostałe — typu 1), które łącznie przeżyły 40 ciąż. Wiek pacjentek wahał się w granicach 24–36 lat, czas trwania cukrzycy wynosił 2–25 lat (średnio 15 lat). Przed zajściem w ciążę do poradni uczęszczały 24 pacjentki, które następnie łącznie przeżyły 30 ciąż; 16 ciąż prowadzono, stosując insulinę lispro, 21 ciąż prowadzono, stosując insulinę ludzką, podczas 3 ciąż stosowano krótkodziałającą in-

suliny wieprzowa (pacjentki wolały podczas ciąży przyjmować tę samą insulinę co wcześniej). W okresie wizyt przed zajściem w ciążę poziom  $HbA_{1c}$  wynosił  $< 7\%$  (zakres wartości prawidłowych: 6,2–6,8%). U wszystkich 3 pacjentek chorych na cukrzycę typu 2 zastosowano insulinę lispro (u 2 pacjentek włączono lispro przed zajściem w ciążę, u 1 po stwierdzeniu ciąży, ponieważ wcześniej nie uczęszczała do poradni). Głównym wskazaniem do stosowania insuliny lispro była wygoda pacjentek, ponieważ przy tej postaci leku nie jest konieczna przerwa między wstrzyknięciem insuliny a posiłkiem. Szesć pacjentek z retinopatią przeżyło łącznie 9 ciąż (5 z retinopatią prostą, 6 po fotokoagulacji dna oka) bez pogorszenia obrazu dna oka. Żadna z pacjentek nie wymagała interwencji okulistycznej podczas ciąży i w okresie poporodowym. U pozostałych pacjentek nie stwierdzano retinopatii przed zajściem w ciążę, w czasie ciąży i po porodzie. Częstość retinopatii była taka sama u pacjentek otrzymujących insulinę lispro jak u otrzymujących insulinę ludzką.

Nasilenie retinopatii podczas ciąży jest zjawiskiem dobrze znanym, chociaż jego mechanizm nie jest całkiem jasny. Do istotnych czynników należą między innymi: kontrola cukrzycy przed zajściem w ciążę, duże wahania glikemii, nadciśnienie tętnicze, różnorodne czynniki wzrostowe [2–4]. Kitzmiller i wsp. [1] stwierdzili, że u 3 spośród pacjentek chorych na cukrzycę typu 1 bez retinopatii rozwinęła się retinopatia w trakcie leczenia insuliną lispro. Co istotne, u 2. i 3. pacjentki wyjściowy poziom  $HbA_{1c}$  wynosił odpowiednio o 3,7% i 3,4% powyżej górnej granicy normy (o czym nie wspomniano), co sugeruje złe wyrównanie cukrzycy. Ponadto spadek  $HbA_{1c}$  w środkowym trymestrze ciąży był znaczący (2,2–3,6%).

W badaniu *Diabetes in Early Pregnancy* stwierdzono, że dwa najważniejsze czynniki powodujące pogorszenie lub rozwój retinopatii to podwyższony poziom  $HbA_{1c}$  przed zajściem w ciążę i czas trwania cukrzycy powyżej 6 lat [5]. Jak wcześniej wykazano,

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 1999, 22, 12

Copyright © 1999 by *American Diabetes Association*, Inc.

*American Diabetes Association* nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2000, tom 1, nr 1, 97-98

Tłumaczenie: dr med. Marek Przedziak

Wydanie polskie: Via Medica

pogorszenie lub rozwój retinopatii koreluje z glikemia na początku oraz tempem poprawy wyrównania glikemii w pierwszych 6–14 tygodniach ciąży [6]. Najprawdopodobniej te dwa czynniki, a nie rodzaj stosowanej insuliny, były odpowiedzialne za nasilenie lub rozwój retinopatii w wyżej wspomnianych przypadkach.

Jak wiadomo, insulina działa za pośrednictwem IGF 1 [7], ale prawdopodobnie efekt tego działania nie zależy od typu insuliny. Poza nieznacznie większym powinowactwem do błony łożyskowej nie wykazano innych różnic w działaniu na linie komórkowe insuliny lispro i insuliny ludzkiej [8]. Anderson i wsp. [9] przedstawiają swoje doświadczenia na temat leczenia insulina lispro osób dorosłych chorych na cukrzycę, niebędących w okresie ciąży, u których nie wystąpił wzrost częstości retinopatii. Podsumowując, nasze doświadczenia ze stosowaniem insuliny lispro u kobiet w ciąży nie wskazały jej niekorzystnego wpływu na postęp retinopatii pomimo długiego okresu trwania cukrzycy (średnio 15 lat). Jednakże należy starannie zbierać informacje na temat leczenia kobiet w ciąży chorych na cukrzycę oraz uzyskać wystarczająco dużą bazę danych pozwalającą na ocenę wpływu różnych rodzajów insuliny na retinopatie w czasie ciąży.

## PISMIENICTWO

1. Kitzmiller J.L., Main E., Ward B., Theiss T., Peterson D.L.: Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999; 22: 874–876.
2. Klein B.E.K., Moss S.E., Klein R.: Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13: 34–40.
3. Axer-Siegel R., Hod M., Fink-Cohen S., Kramer M., Weinberger D., Schindel B., Yassur Y.: Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology* 1996; 103: 1815–1819.
4. Hill D.J., Flyvbjerg A., Arany E., Lauszus F.E., Klebe J.G.: Increased levels of serum fibroblast growth factor-2 in diabetic pregnant women with retinopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1452–1457.
5. Chew E.Y., Mills J.L., Metzger B.E., Remaley L.A., Jovanovic-Peterson L., Knoop R.H., Conley M., Rand L., Simpson J.L., Holmes L.B., Aarons J.H., for the National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study: Metabolic control and progression of retinopathy: Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995; 18: 631–637.
6. Phelps R.L., Sakol L., Metzger B.E., Jampol L.M., Frenkel N.: Changes in diabetic retinopathy during pregnancy: correlations with regulation of hyperglycaemia. *Arch. Ophthalmol.* 1986; 104: 1806–1810.
7. Merimee T.: The interface between diabetic retinopathy, diabetes management, and insulin-like growth factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 2806–2808.
8. DiMarchi R.D., Chance R.E., Long H.B., Shields J.E., Sliker L.J.: Preparation of an insulin with improved pharmacokinetics relative to human insulin through consideration of structural homology with insulin-like growth factor 1. *Horm. Res.* 1994; 41 (supl. 2): 93–96.
9. Anderson J.H., Brunelle R.L., Koivisto V.A.: Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. *Diabetes* 1997; 46: 265–270.