

## Pociążowe zaburzenia metabolizmu glukozy

### Postpartum alterations blood glucose homeostasis

Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą w Gliwicach

#### KEY WORDS

gestational diabetes, postpartum diabetes, glucose intolerance

#### SUMMARY

Normal pregnancy is associated with reduced insulin sensitivity. Gestational diabetes mellitus (GDM) occurs when insulin secretion is insufficient to compensate for the insulin resistance of pregnancy.

GDM is characterized by increased CRP (*C Reactive Protein*) concentration and low levels of adiponectin in pregnancy and in the postpartum. Importantly, antepartum hypoadiponectinemia predicts postpartum insulin resistance,  $\beta$ -cell dysfunction, and fasting glycaemia.

The diagnosis of GDM should initiate monitoring of glucose tolerance to minimize the risk of developing overt diabetes. Any degree of abnormal glucose homeostasis in pregnancy independently predicts an increased risk of glucose intolerance postpartum. A family history of diabetes increase this risk.

Women who develop diabetes during pregnancy are at significant risk of developing type 2 diabetes later in life.

Gestational diabetes possibly be present in women with maturity onset diabetes of the young (MODY) or in early phase type LADA diabetes.

In view of the potential for early, effective prevention of DM, the optimal method for detecting glucose abnormalities in women within six months post partum is a 2-hour OGTT. Insulin resistance can be estimate by HOMA index of insulin resistance HOMA-IR.

Kryteria rozpoznania cukrzycy ciążowej są przedmiotem dyskusji (1-4). Aktualnie obowiązujące są zmodyfikowane kryteria WHO. Reguły postępowania w przypadkach cukrzycy ciążowej są w Polsce ustalone (5-7).

Według tych zaleceń wstępne oznaczenie stężenia glukozy we krwi winno być wykonane na początku ciąży, w czasie pierwszej wizyty u ginekologa. Służy to wykluczeniu obecności, nie rozpoznanej wcześniej, cukrzycy przedciążowej. Następne badanie, polegające na przeprowadzeniu testu po doustnym obciążeniu 75 g glukozy (OGTT) winno być wykonane u wszystkich ciężarnych między 24 a 28 tyg ciąży. Kryteria rozpoznania cukrzycy ciążowej na podstawie wyników 75 g OGIT według IADPSG 2010 i WHO 2013 (7). Stężenie glukozy w osoczu: na czczo 92-125 mg/dl (5,1-6,9 mmol/l), 60 minuta  $\geq$  180 mg/dl ( $\geq$  10,0 mmol/l), 120 minuta 153-199 mg/dl (8,5-11,0 mmol/l). Cukrzycę ciążową rozpoznaje się, gdy co najmniej jedna wartość w teście obciążenia glukozą jest nieprawidłowa.

W czasie ciąży możemy mieć do czynienia z różnego stopnia zaburzeniami homeostazy glukozy (8-10).

Może to być klinicznie jawna cukrzyca, u pacjentek z wcześniej rozpoznaną chorobą (PGDM – *pregestational*

*diabetes mellitus*) bądź też cukrzyca ciążowa (GDM – gestational diabetes mellitus), do ujawnienia której doszło już w okresie ciąży. W tych stanach są ustalone procedury diagnostyki, leczenia i monitorowania zaburzeń (7).

W związku z naszą wiedzą na temat „pamięci metabolicznej” i zagrożeń, jakie z sobą niosą nierozpoznane zaburzenia homeostazy glukozy, coraz więcej uwagi poświęca się wczesnemu wykrywaniu takich zaburzeń u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową. Jest to bardzo ważny problem, bowiem jak wiadomo przebyta cukrzyca ciążowa jest bardzo poważnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy pociążowej (11, 12).

Ważne, aby pamiętać, że dotyczy to nie tylko klinicznie jawnej cukrzycy ciążowej, ale jak wynika z wielu badań, także pacjentek, u których zaburzenia homeostazy glukozy były obecne, ale nie kwalifikowały się do rozpoznania klinicznie jawnej cukrzycy (13, 14).

Wielu autorów wskazuje na zmniejszenie wrażliwości na działanie insuliny oraz na dysfunkcje komerek  $\beta$  u kobiet z cukrzycą ciążową. To może leżeć u podstaw cukrzycy ujawniającej się w okresie poporodowym (14-18).

Kinalski i wsp. (19) w swoim opracowaniu opartym na obszernej literaturze wiele uwagi poświęcił roli insulinooporności w występowaniu cukrzycy u kobiet po przebytej GDM.

Ostatnio wiele uwagi poświęca się niedoborom adiponektyny, które mogą odgrywać rolę w rozwoju obwodowej insulinooporności u ciężarnych i być czynnikiem patofizjologicznym łączącym GDM z późniejszym rozwojem cukrzycy typu 2 (20, 21).

Badania Matuszek i wsp. (20) wykazały dysproporcje w wydzielaniu adipocytokin u ciężarnych z cukrzycą ciążową, co zdaniem autorów odgrywa ważną rolę w rozwoju obwodowej insulinooporności.

Obecnie coraz więcej uwagi poświęca się występującym u ciężarnych zaburzeniom homeostazy glukozy, które według obowiązujących kryteriów nie pozwalają na jednoznaczne rozpoznanie cukrzycy (9).

Ciągle trwają dyskusje, jakie należy przyjąć normy dla diagnostyki zaburzeń homeostazy glukozy u ciężarnych i jakie poziomy glikemii mają istotny wpływ na rozwój płodu. Jednak dotyczy to wartości, które według aktualnie przyjętych kryteriów nie upoważniają do rozpoznania cukrzycy. Jeśli zaburzenia homeostazy glukozy w czasie ciąży nie pozwalają na jednoznaczne ustalenie ich charakteru, wymagają bardzo starannej obserwacji, zarówno w okresie ciąży, jak i po jej rozwiązaniu (22-25).

Panuje powszechne przekonanie, że bardzo ważne jest staranne monitorowanie homeostazy glukozy po porodzie dla możliwie wczesnego wykrycia rozwijającej się cukrzycy i dla podjęcia stosownych działań. Wskazują na to wyniki badań wielu autorów (11, 15, 26-28), w tym także autorów polskich (12, 16).

Jak wynika z tych doniesień, pierwsze takie badanie powinno być wykonane 6-8 tygodni po porodzie, czasem również po 6 miesiącach. Jeśli wynik jest prawidłowy to kolejne badania wykonywane są zwykle w odstępach rocznych. Szczególnej staranności wymaga kontrola glikemii w przygotowaniu do kolejnej ciąży.

Na ogół przyjmuje się, że podstawą oceny prawidłowości metabolizmu glukozy w okresie poporodowym powinien być test tolerancji po obciążeniu 75 g glukozy.

Lawrence i wsp. (29) przedstawili wyniki badań przeprowadzonych na dużym materiale kobiet, u których w czasie ciąży stwierdzano cukrzycę ciążową (GDM). Badania tolerancji glukozy wykonano poprzez OGTT lub oznaczania stężenia glukozy na czczo (FPG – fasting plasma glucose) w ciągu 6 miesięcy po porodzie.

Autorzy są zdania, że najbardziej miarodajny jest OGTT. Niektórzy autorzy zalecają monitorowanie tolerancji glukozy za pomocą oznaczania stężenia glukozy na czczo, ale z równoczesnym monitorowaniem poziomu HbA1c (30, 31). Za graniczną wartość HbA1c uważają 5,5% (31).

W wyniku swoich wieloletnich badań Ferrara A. i wsp. (32) stwierdzili, że rozpowszechnienie badań skryningowych w kierunku zaburzeń tolerancji glukozy u kobiet po przebytej GDM jest ciągle niewystarczające. Autorzy ci stoją na stanowisku, że wykonywanie OGTT pozwala na wyższą wykrywalność cukrzycy czy stanu przedcukrzycowego w porównaniu z ograniczaniem się jedynie do oznaczania glukozy jedynie na czczo (FPG). Podobne stanowisko zajmują inni autorzy (28, 33).

Bardzo ważną grupą są pacjentki, u których po porodzie ustąpiły zaburzenia upoważniające do rozpoznania cukrzycy, ale utrzymują się zaburzenia glikemii o charakterze IFG (nieprawidłowa glikemia na czczo tzn. 100-125 mg/dl; 5,6-6,9 mmol/l) lub IGT (nieprawidłowa tolerancja glukozy tzn 140-199 mg/dl; 7,8-11,1 mmol/l w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy).

U pacjentek tych, jeśli nie wykazują fenotypowych cech wskazujących na rozwój cukrzycy typu 2, rozważyć należy możliwość rozwoju cukrzycy monogenowej (typ MODY) lub powoli rozwijającej się cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym (typ LADA). Obie te postaci wymagają specjalnej diagnostyki immunologicznej i genetycznej. Przydatny w różnicowaniu tych typów cukrzycy jest wywiad rodzinny. W cukrzycach monogenowych wywiad ten jest zwykle bardzo obciążający, przy czym jest to obciążenie jednostronne (34, 35). W rozwijającej się cukrzycy typu LADA zwykle nie występuje rodzinne obciążenie cukrzycą (36, 37). Ostatnio ukazało się doniesienie polskich autorów poświęcone omówieniu czynników ryzyka występowania zaburzeń metabolizmu glukozy u kobiet po przebytej cukrzycy ciążowej (17).

Do tych czynników autorzy zaliczają między innymi wskaźnik masy ciała matki przed ciążą. Na znaczenie nadwagi czy otyłości jako czynników ryzyka rozwoju cukrzycy pociążowej zwracają uwagę także inni autorzy (38, 39).

Ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się uwarunkowaniom genetycznym w występowaniu cukrzycy pociążowej (40).

Ponieważ cukrzyca typu 2 jest najczęściej ujawniającym się typem cukrzycy, należy więc zalecać u kobiet po przebytej GDM, wykazujących nadwagę czy otyłość, bardzo rygorystyczne dążenie do redukcji masy ciała poprzez stosowanie prawidłowej diety i aktywności fizycznej, w celu prewencji rozwoju cukrzycy. Szczególne zagrożenie wystąpieniem cukrzycy w okresie poporodowym obserwowano u kobiet z nadmiernym przyrostem masy ciała w czasie ciąży (41).

Ciężarne, u których w czasie ciąży stwierdzano nieprawidłowości metabolizmu glukozy, w czasie odbywanej edukacji w zakresie samokontroli, powinny być poinformowane o konieczności prowadzenia badań kontrolnych w okresie poporodowym. Każda kobieta w ciąży powikłanej cukrzycą powinna być poinformowana o ryzyku wystąpienia nieprawidłowej tolerancji węglowodanów w przyszłości wraz ze wszystkimi tego konsekwencjami (2, 16, 19, 42).

Adres do korespondencji:

Ewa Otto-Buczowska  
ul. Jasnogórska 16/21,  
44-100 Gliwice  
tel. +48 605-362-588  
em.buczowski@pro.onet.pl

## PIŚMIENNICTWO

1. Benhalima K, Van Crombrugge P, Hanssens M et al.: Gestational diabetes: overview of the new consensus screening strategy and diagnostic criteria. *Acta Clin Belg* 2012; 67: 255-261.
2. Blumer I, Hadar E, Hadden DR et al.: Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4227-4249.

3. O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M et al.: Atlantic DIP collaborators. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia* 2011; 54: 1670-1675.
4. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M et al.: Gestational diabetes and pregnancy outcomes-a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 23.
5. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą. *Ginekol Pol* 2011; 82, 474-479.
6. Wender-Ozegowska E, Bomba-Opon D, Brazert J et al.: Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Opieka położnicza nad ciężarną otyłą. *Ginekol Pol* 2012; 83, 795-799.
7. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. Stanowisko PTD. *Clinical Diabetology* 2014; 3, supl A.
8. Otto-Buczowska E: Zaburzenia metabolizmu glukozy w czasie ciąży – mechanizmy, diagnostyka, leczenie. *Med Metabol* 2009; 13: 69-75.
9. Otto-Buczowska E, Marciniak-Brzezińska M: Zaburzenia homeostazy glukozy w czasie ciąży. *Przew Lek* 2012; 15: 19-23.
10. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Radzicka S, Brazert J: Maternal hyperglycemia according to IADPSG criteria as a predictor of perinatal complications in women with gestational diabetes. A retrospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013 Nov 18. [Epub ahead of print].
11. Katon J, Reiber G, Williams MA et al.: Hemoglobin A1c and postpartum abnormal glucose tolerance among women with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 566-574.
12. Ogonowski J, Miazgowski T: The prevalence of 6 weeks postpartum abnormal glucose tolerance in Caucasian women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: 239-244.
13. Sokup A, Szymański M, Góralczyk K: Impaired fasting glucose as a marker of heterogeneity of gestational diabetes mellitus. A study of 1025 women living in the region of Kuyavia and Pomerania in Poland. *Endokrynol Pol* 2009; 60: 348-352.
14. Tura A, Mari A, Prikoszovich T et al.: Value of the intravenous and oral glucose tolerance tests for detecting subtle impairments in insulin sensitivity and beta-cell function in former gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 237-243.
15. Hunger-Dathe W, Mosebach N, Sämann A et al.: Prevalence of impaired glucose tolerance 6 years after gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 11-17.
16. Malinowska-Polubiec A, Czajkowski K: Zaburzenia gospodarki węglowodanowej po cukrzycy ciężarnych. Wyd. Czelej Lublin 2008.
17. Malinowska-Polubiec A, Sienko J, Lewandowski Z et al.: Risk factors of abnormal carbohydrate metabolism after pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 360-364.
18. Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Burska A et al.: Increased serum insulin-like growth factor-1 levels in women with gestational diabetes. *Adv Med Sci* 2011; 56: 200-206.
19. Kinalski M, Zarzycki W, Zarzycka B, Kinalska I: Peptyd C i insulina po porodzie u kobiet z cukrzycą ciężarnych. *Pol Arch Med Wewn* 1997; 97: 411-417.
20. Matuszek B, Burska A, Kowalczyk M et al.: Adiponektyna a wybrane adipocytokiny u kobiet w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową wraz z oceną poporodową. *Materiały zjazdowe. XX Zjazd PTE, Poznań* 2012; 98.
21. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW et al.: Low adiponectin concentration during pregnancy predicts postpartum insulin resistance, beta cell dysfunction and fasting glycaemia. *Diabetologia* 2010; 53: 268-276.
22. Cundy T: Proposed new diagnostic criteria for gestational diabetes – a pause for thought? *Diabet Med* 2012; 29: 176-180.
23. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al.: The diagnosis of gestational diabetes mellitus: new paradigms or status quo? International Association of Diabetes & Pregnancy Study Groups (IADPSG) Consensus Panel Writing Group and the Hyperglycemia & Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Steering Committee. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 2564-2569.
24. Sacks DA, Metzger BE: Classification of diabetes in pregnancy: time to reassess the alphabet. *Obstet Gynecol* 2013; 121(2 Pt 1): 345-348.
25. Vambergue A, Dognin C, Boulogne A et al.: Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 study. *Diabet Med* 2008; 25: 58-64.
26. Reinblatt SL, Morin L, Meltzer SJ: The importance of a postpartum 75 g oral glucose tolerance test in women with gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 690-694.
27. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M et al.: Beta-cell function declines within the first year postpartum in women with recent glucose intolerance in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 1798-1804.
28. Schaefer-Graf UM, Klavehn S, Hartmann R et al.: How do we reduce the number of cases of missed postpartum diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care* 2009; 32: 1960-1964.
29. Lawrence JM, Black MH, Hsu JW et al.: Prevalence and timing of postpartum glucose testing and sustained glucose dysregulation after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: 569-576.
30. Ekelund M, Shaat N, Almgren P et al.: Genetic prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97: 394-398.

31. Megia A, Näf S, Herranz L et al.: The usefulness of HbA1c in postpartum reclassification of gestational diabetes. *BJOG* 2012; 119: 891-894. 32. Ferrara A, Peng T, Kim C: Trends in postpartum diabetes screening and subsequent diabetes and impaired fasting glucose among women with histories of gestational diabetes mellitus: A report from the Translating Research into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care* 2009; 32: 269-274. 33. Kakad R, Anwar A, Dyer P et al.: Fasting plasma glucose is not sufficient to detect ongoing glucose intolerance after pregnancy complicated by gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 234-236. 34. Colom C, Corcoy R: Maturity onset diabetes of the young and pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 605-615. 35. Okruszko A, Kinalski M, Kuźmicki M et al.: Mutacje genu glukokinazy w cukrzycy ciężarnych w populacji polskiej. Prognozowanie ryzyka rozwoju cukrzycy po ciąży. *Przeł Lek* 2007; 64: 401-405. 36. Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D: Diabetes related autoimmunity in gestational diabetes mellitus: is it important? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 674-682. 37. Majkowska L. Cukrzyca LADA – nowe spojrzenie na autoimmunologiczne podłoże cukrzycy. *Diabetologia na co dzień* 2011; 3: 18-19. 38. Madarász E, Tamás G, Tabák AG, Kerényi Z: Carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors 4 years after a pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 85: 197-202. 39. Wender-Ożegowska E, Sporna M, Zawiejska A: Wykładniki zespołu metabolicznego u kobiet po przebytej cukrzycy ciąży. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2007; 117: 457-462. 40. Ekelund M, Shaat N, Almgren P et al.: Prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53: 452-457. 41. Al Mamun A, Mannan M, O'Callaghan MJ et al.: Association between Gestational Weight Gain and Postpartum Diabetes: Evidence from a Community Based Large Cohort Study. *PLoS One* 2013; 8: e75679. 42. Harreiter J, Dovjak G, Kautzky-Willer A: Gestational diabetes mellitus and cardiovascular risk after pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)* 2014; 10: 91-108.

nadesłano: 07.01.2014  
zaakceptowano do druku: 03.02.2014