

Εγκυμοσύνη και χρόνιες επιπλοκές σε τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη

Περίληψη

Ν. Παπάζογλου
Χρ. Μανές
Ε. Σωσσιδου
Γ. Σκαραγκάς
Ι. Κοντογιάννης
Σ. Γουτκίδου
Μ. Βουκιάς

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετασθεί η σχέση μεταξύ εγκυμοσύνης και επιπολασμού των χρόνιων επιπλοκών (αμφιβληστροειδοπάθεια - μικρολευκωματινουρία) του Σακχ. Διαβήτη (ΣΔ) σε τύπου 1 ασθενείς (στα πλαίσια της EURODIAB Complications Study). Ελέγχθηκαν συνολικά 57 ασθενείς μέσης ηλικίας $33,95 \pm 12,93$, διάρκειας νόσου $14,15 \pm 8,6$ έτη και μέσης HbA1c $9,63 \pm 1,98\%$. Στον πληθυσμό αυτό α) καταγράφηκε ο αριθμός των κύσεων μετά την εμφάνιση του ΣΔ, β) προσδιορίστηκαν η ύπαρξη αμφιβληστροειδοπάθειας και η αποβολή λευκωματίνης στα ούρα. Αποτελέσματα: 1) Γυναίκες με αναφερόμενη κύηση στο ιστορικό (Ομάδα Α) $n = 21$ (36,8%) και χωρίς ιστορικό κύησης (Ομάδα Β) $n = 36$ (63,2%). 2) Αμφιβληστροειδοπάθεια εμφάνιζαν 38,8% στην ομάδα Α και 31,43% στην ομάδα Β. 3) Αποβολή λευκωματίνης στα ούρα ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ εμφάνιζαν 33,33% στην ομάδα Α και 34,11% στην ομάδα Β. Σε μονοπαραγοντική στατιστική ανάλυση (χ^2 -test) δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό της αμφιβληστροειδοπάθειας και της αυξημένης αποβολής λευκωματίνης μεταξύ των ομάδων Α και Β ($p > 0,05$). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση όπου συνεκτιμήθηκαν η διάρκεια νόσου, η ρύθμιση και η ηλικία δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της εγκυμοσύνης στην εμφάνιση των χρόνιων επιπλοκών ($p > 0,05$). Συμπέρασμα: Από τα στοιχεία της παρούσας μελέτης δεν φαίνεται να υπάρχει αξιόλογη επίδραση της εγκυμοσύνης στην εμφάνιση των χρόνιων επιπλοκών σε ασθενείς με τύπου 1 ΣΔ.

Η εγκυμοσύνη στις γυναίκες με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1 θεωρείται πολύ σημαντικό γεγονός στη ζωή τους, που περικλείει όμως πολλούς κινδύνους, αν δεν αντιμετωπισθεί κατάλληλα. Οι κίνδυνοι αναφέρονται στη μητέρα και στο έμβρυο. Ερευνώντας τη σχέση εγκυμοσύνης και ΣΔ οι περισσότεροι μελετητές περιόρισαν το ενδιαφέρον τους στην εξέλιξη της κύησης, κυρίως όσον αφορά τη γέννηση υγιούς παιδιού. Λίγη προσοχή έχει δοθεί στις επιπτώσεις της κύησης στη διαβητική μητέρα. Προηγούμενες μελέτες ανέφεραν προσωρινή επιδείνωση των χρόνιων επιπλοκών, ιδίως της αμφιβληστροειδοπάθειας, με μερική υποστροφή των βλαβών μετά τον τοκετό^{1,2}. Άλλες μελέτες αναφορικά με τη σχέση νευροπάθειας του αυτόνομου νευρι-

κού συστήματος και εγκυμοσύνης ανέφεραν συγκρουόμενα αποτελέσματα^{3,4}. Οι περισσότερες από τις ερευνητικές προσπάθειες εμφάνιζαν δύο σοβαρά μειονεκτήματα όσον αφορά τη μεθοδολογία δηλ. δεν είχαν ομάδα ελέγχου και η παρακολούθηση των γυναικών μετά τον τοκετό δεν υπερέβαινε τους 12 μήνες.

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η σχέση μεταξύ κήσεων και χρόνιων επιπλοκών του ΣΔ σε πληθυσμό διαβητικών γυναικών τύπου 1, στα πλαίσια της μεγαλύτερης πολυκεντρικής μελέτης ως σήμερα αναφορικά με τον επιπολασμό των χρόνιων επιπλοκών (EURODIAM IDDM complications study)⁵.

Ασθενείς - Μέθοδοι

Εξετάστηκαν συνολικά 57 γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 μέσης ηλικίας $33,95 \pm 12,93$ έτη και διάρκειας νόσου $14,15 \pm 8,6$ έτη. Η κατάταξη των γυναικών αυτών στο ΣΔ τύπου 1 έγινε κάτω από τις εξής προϋποθέσεις Έναρξη νόσου πριν την ηλικία των 36 ετών με παρουσία οξονουρίας και ύπαρξη ανάγκης για ινσουλινοθεραπεία σε χρονικό διάστημα ενός έτους από την εμφάνιση του ΣΔ (η ίδια θεραπεία συνεχίζονταν ως την ημέρα της εξέτασης). Συμπληρώθηκε ένα ερωτηματολόγιο που αφορούσε τον αριθμό των κήσεων μετά την έναρξη του ΣΔ (άσχετα αν τα παιδιά γεννήθηκαν ζωντανά ή νεκρά). Γυναίκες που ήταν έγκυες στη διάρκεια της μελέτης αποκλείστηκαν από περαιτέρω έρευνα.

Ο ανωτέρω πληθυσμός ελέγχθηκε κυρίως για την ύπαρξη:

α) Λευκωματουρίας σε 24ωρη συλλογή ούρων, αφού αποκλείστηκε η παρουσία ουρολοιμώξεως. Μετρήθηκε η απέκκριση λευκωματίνης με ανοσοθολωσιμετρία (SANOFI, Diagnostics Pasteur Inc. Minnessota, USA)⁶. Η μέτρηση της λευκωματίνης πραγματοποιήθηκε στα κεντρικά εργαστήρια, στο Λονδίνο. Αποβολή λευκωματίνης 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ χαρακτηρίστηκε ως μικρολευκωματοουρία και ίση ή άνω των 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ως μακρολευκωματοουρία.

β) Αμφιβληστροειδοπάθειας. Ο βυθός του οφθαλμού φωτογραφήθηκε με τη χρήση της μη μυδριατικής (non mydriatic) κάμερας, οι δε φωτογραφίες αναλύθηκαν στο Λονδίνο (Νοσοκομείο Hammersmith) από ένα συγκεκριμένο ερευνητή. Η βαρύτητα της αμφιβληστροειδοπάθειας καθορίστηκε από τον οφθαλμό με τις περισσότερες βλάβες και ακολούθησε, μόνο για τις ανάγκες

αυτής της μελέτης, η ταξινόμησή της σε δύο κατηγορίες α) αμφιβληστροειδοπάθεια (οποιασδήποτε μορφής) και β) παραγωγική.

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μετρήθηκε επίσης στα κεντρικά εργαστήρια με ενζυμική μέθοδο (DAKO CTD, Ely UK) με όρια 2,9-4,8%. Στατιστική ανάλυση. Για την μονοπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το χ^2 test. Σε πολυπαραγοντική επεξεργασία ερευνήθηκε η επίδραση όλων των πιθανών παραγόντων κινδύνου (διάρκεια νόσου, γλυκαιμική ρύθμιση, ηλικία, ιστορικό κήσεων).

Αποτελέσματα

α) Βρέθηκαν 21 (36,8%) γυναίκες με αναφερόμενη κήση στο ιστορικό τους (ομάδα Α), ενώ 36 (63,2%) γυναίκες δεν ανέφεραν κήση (ομάδα Β).

Στην ομάδα Α η μέση ηλικία ήταν $38,3 \pm 10,6$ έτη, η διάρκεια του ΣΔ $16,62 \pm 9,7$ έτη και η μέση τιμή HbA1c $9,89 \pm 2,15\%$. Επτά γυναίκες (33,3%) εμφάνιζαν αποβολή λευκωματίνης στα ούρα (AER, albumin excretion rate) άνω των 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ (συμπεριλαμβάνονται δύο γυναίκες με AER άνω των 200 $\mu\text{g}/\text{min}$). Επτά, επίσης, γυναίκες (38,88%) εμφάνιζαν αλλοιώσεις αμφιβληστροειδοπάθειας οποιασδήποτε μορφής (σε σύνολο 18 αξιολογημένων φωτογραφιών βυθού, διότι υπήρξε αποτυχία στη φωτογράφιση 3 περιστατικών). Ένα μόνο άτομο εμφάνιζε αλλοιώσεις παραγωγικής μορφής.

Στην ομάδα Β η μέση ηλικία ήταν $31,7 \pm 10,5$ έτη, η μέση διάρκεια ΣΔ $13,06 \pm 8,26$ έτη και η μέση HbA1c $9,49 \pm 18,6\%$. Σε 13 γυναίκες (36,11%) διαπιστώθηκε AER $\geq 20\mu\text{g}/\text{min}$, ενώ μόνο μία ασθενής από αυτές εμφάνιζε AER $> 200 \mu\text{g}/\text{min}$. Αμφιβληστροειδοπάθεια γενικά διαπιστώθηκε σε 11 ασθενείς (35 αξιολογημένες φωτογραφίες βυθού οφθαλμών), δηλ. ποσοστό 31,4%. Τρεις (3) γυναίκες είχαν αλλοιώσεις παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων Α και Β όσον αφορά τον επιπολασμό α) της αυξημένης αποβολής λευκωματίνης και β) της αμφιβληστροειδοπάθειας ($p > 0,05$ και στις δύο περιπτώσεις). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, όπου συνεκτιμήθηκαν η ηλικία, η διάρκεια του ΣΔ και η γλυκαιμική ρύθμιση δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της εγκυμοσύνης στον επιπολασμό των επιπλοκών αυτών.

Συζήτηση

Είναι γνωστό πως η εγκυμοσύνη στη διαβητική γυναίκα αποτελεί ιδιαίτερη κατάσταση, που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή στη θεραπευτική φροντίδα προκειμένου να έχει αίσιο τέλος. Οι κίνδυνοι αφορούν τόσο το έμβρυο, όσο και τη μητέρα. Οι μακροπρόθεσμες όμως επιπτώσεις στη διαβητική μητέρα, ιδίως όσον αφορά τις χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ, δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

Στην παρούσα μελέτη δεν διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση της εγκυμοσύνης στον επιπολασμό των χρόνιων επιπλοκών του ΣΔ.

Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με ανάλογες προηγούμενες εργασίες, όπου αντίστοιχα δεν ήταν στατιστικά σημαντικές οι διαφορές στον επιπολασμό των χρόνιων επιπλοκών του ΣΔ μεταξύ γυναικών με ιστορικό κήσεων και γυναικών που δεν ανέφεραν κήση στο ιστορικό τους⁷.

Ανάλογα ευρήματα υπάρχουν και στη μεγάλη περιγραφική μελέτη, EURODIAB IDDM complications study, όπου εξετάστηκαν συνολικά 1358 γυναίκες με ΣΔ τύπου 1. Στην έρευνα αυτή διαπιστώθηκε επίσης, ότι ο επιπολασμός των σοβαροτέρων επιπλοκών ήταν χαμηλότερος στις γυναίκες με θετικό ιστορικό κήσεων (π.χ. εμφάνιζαν τα άτομα αυτά σε χαμηλότερα ποσοστά παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια)⁸.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης βρίσκονται σε αντίθεση με ευρήματα άλλων ερευνητών π.χ. Klein BEK και συν. που αναφέρουν επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας κατά την εγκυμοσύνη². Πρέπει όμως να σημειωθεί πως ο χρόνος παρακολούθησης των γυναικών αυτών μετά τον τοκετό είναι ελάχιστος, δεν ξεπερνά το 1 (ένα) έτος. Δεν είναι επομένως δυνατόν να πιστοποιηθεί η βλαπτική επίδραση της εγκυμοσύνης στις χρόνιες επιπλοκές με τόσο μικρό διάστημα παρακολούθησης μετά τον τοκετό. Έχει διαπιστωθεί επίσης πως εφόσον ευοδωθεί η προσπάθεια για πολύ καλή γλυκαιμική ρύθμιση κατά την εγκυμοσύνη, εμφανίζεται επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας⁹. Αυτή η παρατήρηση ισχύει και για τις άλλες περιπτώσεις απότομης έναρξης πολύ αυστηρής ρύθμισης της γλυκαιμίας, που στη συνέχεια όμως συνδυάζεται με βελτίωση ή σταθεροποίηση των χρόνιων επιπλοκών¹⁰.

Η διαβητική νεφροπάθεια τείνει να επιδεινώνεται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αυξάνεται η αποβολή λευκωμάτων στα ούρα που φτάνει ενίοτε τα όρια του νεφρωσικού συνδρόμου.

Στη περίπτωση δε που συνυπάρχει κάποιου βαθμού χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ο κίνδυνος της περιγεννητικής θνησιμότητας είναι πολύ αυξημένος¹¹. Η γνωστοποίηση του κινδύνου επιδείνωσης των επιπλοκών στην υποψήφια μητέρα λειτουργεί αποτρεπτικά για την έναρξη εγκυμοσύνης. Θα μπορούσε δε το γεγονός αυτό να αποτελεί και την εξήγηση για την ανεύρεση χαμηλότερου ποσοστού σοβαρών επιπλοκών στις γυναίκες με ιστορικό εγκυμοσύνης, που αναφέρθηκε στην EURODIAB IDDM Complications Study.

Στα ευρήματα της παρούσας μελέτης δεν κατέστη δυνατόν να συγκριθεί το ποσοστό των σοβαρής μορφής χρόνιων επιπλοκών μεταξύ των δύο ομάδων λόγω του πολύ χαμηλού επιπολασμού τους (βλ. Πίν. 1).

Η μη ανεύρεση διαφοράς στον επιπολασμό των επιπλοκών γενικά (στην παρούσα μελέτη) θα μπορούσε να οφείλεται και σε στατιστικό λάθος τύπου 2 (όπου δηλαδή ο μικρός αριθμός των παρατηρήσεων δεν αρκεί για να δώσει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα). Είναι επίσης γνωστό ότι και άλλοι παράγοντες επεμβαίνουν στην εμφάνιση χρόνιων επιπλοκών του ΣΔ όπως π.χ. τιμές σακχάρου αίματος, ηλικία και η διάρκεια του ΣΔ. Για το λόγο αυτό εφαρμόστηκε η πολυπαραγοντική επεξεργασία όλων των παραγόντων αυτών όπου επίσης δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της εγκυμοσύνης στον επιπολασμό των χρόνιων επιπλοκών¹². Πολλές δε γυναίκες που επιτυγχάνουν καλύτερη ρύθμιση της γλυκαιμίας στην περίοδο της εγκυμοσύνης συνεχίζουν τα διάφορα εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλινοθεραπείας και μετά τον τοκετό. Αποτέλεσμα είναι η βελτιωμένη γλυκαιμική εικόνα να διατηρείται για μακρότερο χρονικό διάστημα με ευνοϊκή επίδραση στην περαιτέρω εμφάνιση

Πίνακας 1. Επιπολασμός των χρόνιων επιπλοκών στις ομάδες A (με ιστορικό κήσεων) και B (χωρίς ιστορικό κήσεων)

	Ομάδα A	Ομάδα B	p
AER ≥ 20 μg/min	n=7 (33,3%)	n=13 (36,11%)	NS
AER ≥ 200 μg/min	n=2	n=1	
Αμφ/πάθεια (γενικά)	7/18 (38,8%)	11/35 (31,4%)	NS
Παραγωγική	n=1	n=3	

των χρόνιων επιπλοκών.

Συμπερασματικά δεν διαπιστώθηκε στην παρούσα μελέτη σημαντική αύξηση του επιπολασμού των χρόνιων επιπλοκών σε γυναίκες διαβητικού τύπου 1 με ιστορικό εγκυμοσύνης σε σύγκριση με ανάλογο πληθυσμό γυναικών χωρίς ιστορικό κύησης. Το γεγονός αυτό επισημαίνει πως η τυχόν επιδείνωση εξαιτίας της κύησης των χρόνιων επιπλοκών είναι προσωρινή κατάσταση και αναστρέψιμη με την πάροδο του χρόνου.

Summary

Papazoglou N, Manes Ch, Sossidou E, Skaragas G, Kontogiannis I, Goutkidou S, Voukias M. Pregnancy and long-term diabetes complications. *Hellen Diabetol Chron* 1996; 1: 54-57.

To investigate the relationship between parity and diabetes complications a cross-sectional study was conducted (as a part of the EURODIAB IDDM Complications Study). Fifty seven diabetic women (type 1) were examined (21 were parous, group A, and 36 nulliparous, group B). Mean age was $33,95 \pm 12,93$ years and mean duration of diabetes mellitus was $14,1 \pm 8,6$ years. Retinopathy was established in 38,8% of the women in group A and 31,43% in group B. Prevalence of albumin excretion rate (AER ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$) was 33,3% in group A and 34,11% in group B. No significant differences were established in univariate analyses regarding the above (both) prevalence rates between the two groups. In multivariate analysis where other risk factors e.g. glycaemic control, age, duration of diabetes have been taken in account no significant contribution of the pregnancy in the long-term complications was established. In conclusion: This cross-sectional study didn't demonstrate any persistent deleterious effect of pregnancy on long-term diabetes complications.

Βιβλιογραφία

1. Berk MA, Miodovnik M, Mimouni F. Impact of pregnancy on complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Perinatol* 1988; 5: 359-367.
2. Klein BEK, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13: 34-40.
3. Macleod AF, Smith SA, Sonksen PH, Lowy C. The problem of autonomic neuropathy in diabetic pregnancy. *Diabetic Med* 1990; 7: 80-82.
4. Atraksinen KEJ, Salmela PI. Pregnancy is not a risk factor for deterioration of autonomic function in diabetic women. *Diabetic Med* 1993; 10: 540-542.
5. The EURODIAB IDDM Complications Study Group: Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-285.
6. Kearney EM, Mount JN, Watts GF, Slavin BM, Kind PRN. Simple immunoturbidometric method for determining urinary albumin at low concentrations using centrifugal analyser. *J Clin Path* 1987; 40: 465-468.
7. Carstensen LL, Frost-Larsen K, Fucleberg S, Nerup J. Does pregnancy influence the prognosis of uncomplicated insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabetes Care* 1982; 5: 1-5.
8. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH, and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. The Relationship Between Pregnancy and Long-term Maternal Complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic Med* 1995; 12: 494-499.
9. Phelps RL, Sakol P, Metzger BE, Jampol LM, Freinkel N. Changes in diabetic retinopathy during pregnancy. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1806-10.
10. Laatkainen L, Teramo K, Hieta-Heikurainen H, Koivisto V, Pelkonen R. A controlled study of the influence of subcutaneous insulin infusion treatment on diabetic retinopathy during pregnancy. *Acta Med Scand* 1987; 221: 367-376.
11. Kitzmiller JL, Brown ER, Phillippe M, Stark AR, Acker D, Kaldany A, Singh S, Hare JW. Diabetic nephropathy and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 741-751.
12. Michael J, Campbell, David Machin. Correlation and linear regression. In: *MEDICAL STATISTICS A commonsense Approach*. Second Edition. John Wiley & Sons 1993, Chichester. 87-115.