

BEATA KRÓLIKOWSKA-KOBIERSKA

**OCENA WPŁYWU ZABURZEŃ TOLERANCJI GLUKOZY
W CIAŻY NA PRZEBIEG CIAŻY I STAN NOWORODKÓW
W MATERIALE KLINIKI POŁOŻNICTWA GDAŃSKIEGO
UNIwersytetu Medycznego.**

Praca na stopień doktora medycyny

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Preis

Klinika Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdańsk 2013

Spis treści

I. Wstęp.....	4 - 25
II. Cel pracy.....	26
III. Materiał i metody.....	27 - 34
IV. Wyniki.....	35 - 66
V. Dyskusja.....	67 - 92
VI. Wnioski.....	93
VII. Streszczenie.....	94 - 97
VIII. Piśmiennictwo.....	98 - 127

WYKAZ SKRÓTÓW

ADA (American Diabetes Association) – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne

BMI (Body Mass Index) – indeks masy ciała

CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) – ciągła podskórna infuzja insuliny

GDM – (Gestational Diabetes Mellitus) – cukrzyca ciążowa

GDM G1 – Cukrzyca ciążowa wymagająca leczenia dietą cukrzycową i odpowiednim dla ciężarnej wysiłkiem fizycznym

GDM G2 – Cukrzyca ciążowa wymagająca leczenia dietą cukrzycową i odpowiednim dla ciężarnej wysiłkiem fizycznym oraz insuliną

HbA1c - hemoglobina glikowana

IUGR (Intrauterine Growth Retardation) - zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu

OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) – test doustnego obciążenia 75g glukozy

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PGDM (Pregestational Diabetes Mellitus) – cukrzyca przedciążowa

PIH (Pregnancy-induced Hypertension) – nadciśnienie indukowane ciążą

PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

RDS (Respiratory Distress Syndrome) – zespół zaburzeń oddychania

vs. (versus) - kontra

WHO (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia

I. WSTĘP

Cukrzyca to choroba cywilizacyjna o charakterze przewlekłym, wynikająca z defektu produkcji lub działania insuliny wydzielanej przez komórki beta trzustki. Insulina odpowiedzialna jest za przyswajanie przez komórki glukozy, która uczestniczy w ważnych życiowo procesach metabolicznych w organizmie. W przypadku braku czy niedoboru insuliny, jak też nieprawidłowego jej działania dochodzi do stanu zwanego hiperglikemią. Hiperglikemia jest odpowiedzialna za wiele powikłań cukrzycy.

Cukrzyca może dotyczyć zarówno zdrowych kobiet ciężarnych jak i tych, które chorowały na cukrzycę przed ciążą. Każda z grup ma swój charakterystyczny i odmienny przebieg. Cukrzyca w ciąży jest rozpoznawana i diagnozowana z coraz większą częstotliwością ze względu na wprowadzenie wczesnej, obowiązkowej diagnostyki cukrzycy w czasie rutynowej opieki nad ciążą fizjologiczną. Jednocześnie częstość jej występowania związana jest z coraz wyższym odsetkiem kobiet ciężarnych obciążonych czynnikami ryzyka występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

W 1995 roku w Stanach Zjednoczonych na cukrzycę typu 2. chorowało 15 mln ludzi. W danych nie uwzględniono osób, u których cukrzyca była nierozpoznana oraz tych z upośledzoną tolerancją węglowodanów. Zaburzenia w gospodarce węglowodanowej w miarę rozwoju cywilizacji przybierają wymiar epidemii. Zgodnie z prognozami WHO liczba osób chorujących na cukrzycę istotnie się zwiększa [254].

Na podstawie badań wykonanych w 2010 roku na zlecenie Koalicji na Rzecz Walki z Cukrzycą stwierdzono występowanie cukrzycy w Polsce u 2,6mln osób, z czego 750 tyś. nie wiedziało o swojej chorobie. Szacuje się, iż ok. 4 mln osób jest w stanie przedcukrzycowym [264]. Najwyższy odsetek - 85% chorych stanowiła grupa z cukrzycą typu 2., obciążona nadwagą i siedzącym trybem życia.

Zwiększający się wciąż odsetek zachorowań na cukrzycę w populacji przekłada się na częstość występowania cukrzycy w okresie rozrodczym [108].

Jednym z pierwszych opisów dotyczących schorzenia przypominającego cukrzycę i charakteryzującego się nadmierną ilością wydalanego moczu jest papirus Ebersa z około 1500 roku p.n.e. Nazwa diabetes, pojawiająca się około 200 lat p.n.e., pochodzi od greckiego słowa „diabeinein” oznaczającego nadmiar [203].

Przełomem w rozpoznaniu etiologii cukrzycy było stwierdzenie zmian zanikowych w trzustce osób chorych na cukrzycę. Odkrycia tego dokonał Apollinaire Bouchard w 1851 roku podczas sekcji zwłok chorych. W tym czasie Paul Langerhans odkrył i opisał po raz pierwszy występowanie skupisk komórek endokrynych w trzustce. W roku 1889 naukowcy wykonali doświadczalny zabieg usunięcia trzustki u psa doprowadzając do wystąpienia typowych objawów cukrzycy u zwierzęcia [203]. W pojedynczych materiałach piśmiennictwa dotyczących cukrzycy w ciąży do 1909 roku zaobserwowano 30%-śmiertelność okołoporodową kobiet i około 50%-śmiertelność noworodków [148,203]. W latach 1898-1922 Joslin opisał 108 przypadków ciężarnych z cukrzycą, u których śmiertelność okołoporodowa noworodków wynosiła 47% [101]

Kolejne lata doświadczeń związane były z próbą ekstrakcji hormonu trzustkowego. W 1921 roku badania Federica G. Bantinga i Charlesa H. Besta doprowadziły do uzyskania insuliny, która podana doświadczalnie psom z usuniętą trzustką powodowała obniżenie stężenia glukozy w krwi. Dalsze badania doprowadziły do uzyskania oczyszczonego ekstraktu trzustki i podania go choremu na cukrzycę człowiekowi. Pierwszy raz insulinę podano czternastoletniemu chłopcu 11 stycznia 1922 roku uzyskując efekt obniżenia stężenia glukozy w krwi. Był to znaczący postęp w leczeniu cukrzycy i możliwości zapobiegania powikłaniom tej choroby [190].

Pierwszą historyczną wzmianką o występowaniu cukrzycy w ciąży była praca doktorska lekarza rodzinnego Henriego Gottlieb Bennewitza z 1824 roku [84]. Opracowanie dotyczyło opisu ciężarnej, u której w połowie czwartej i piątej

cięży pojawiły się objawy nadmiernego pragnienia oraz stwierdzono wydalanie moczu o zapachu piwa. W moczu pacjentki stwierdzono wysokie stężenie glukozy. Objawy, które występowały w ciąży ustąpiły po zakończeniu ciąży. Przedstawiony przypadek kliniczny najprawdopodobniej odpowiadał nieleczonej i niewyrównanej cukrzycy ciążowej.

Zastosowanie insuliny prowadziło sukcesywnie do coraz lepszych wyników leczenia przekładających się na zmniejszenie się śmiertelności u osób chorych na cukrzycę oraz obniżenie śmiertelności ciężarnych z powodu powikłań cukrzycy, jak i śmiertelności okołoporodowej matek i noworodków. Przykładem zmniejszania się odsetka śmiertelności okołoporodowej są opublikowane dane z ośrodka położniczego Rigshospital w Danii, gdzie śmiertelność w latach 1926-45 wynosiła 37%, w latach 1946-1958 - 22%, a w latach 1959-1965 spadła do 17,5% [184].

W 1961 roku przejściowe zaburzenie w metabolizmie glukozy w ciąży, na podstawie testu z doustnym obciążeniem 50g glukozy, zostało określone przez O'Sullivana jako cukrzyca ciążowa [175].

Pomimo oczekiwań, iż możliwość leczenia cukrzycy w ciąży zdecydowanie obniży odsetek niepowodzeń położniczych, w latach 80. umieralność okołoporodowa utrzymywała się na poziomie ok. 15%. W związku z powyższą sytuacją w Polsce, w roku 1986, powstał Bank Środków Technicznych Stosowanych w Diagnostyce i Leczeniu Cukrzycy. Celem organizacji było ustalenie modelu diagnostyki i opieki nad kobietą ciężarną, który przyczyniłby się do zmniejszenia odsetka powikłań i niepowodzeń. Utworzono 15. ośrodków diabetologiczno-położniczych składających się z zespołu specjalistów i konsultantów. Skład zespołu stanowili: diabetolog, położnik, dietetyk i neonatolog. Dzięki wprowadzeniu surowych kryteriów dotyczących wyrównania stężenia glukozy u kobiet chorujących na cukrzycę i stosowaniu intensywnej insulinoterapii pomagającej spełnić ustalone kryteria, a także dzięki wczesnemu wykrywaniu i leczeniu cukrzycy pojawiającej się w czasie ciąży, umieralność okołoporodowa noworodków zbliżyła się do tej, która występuje w populacji zdrowych kobiet ciężarnych i wynosiła od 0,7% do 1,2% [226].

U wielu zdrowych kobiet, u których nie stwierdza się czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy, przygotowanie się do ciąży nie wymaga szczególnego postępowania w kierunku oceny zaburzeń w gospodarce węglowodanowej. Natomiast w sytuacji cukrzycy przedciążowej niezmiernie ważne jest uzyskanie prawidłowych wartości glikemii jeszcze przed okresem zapłodnienia. Wczesny okres rozwoju ciąży w prawidłowych warunkach metabolicznych jest szczególnie istotny dla prawidłowego rozwoju płodu. W planowaniu należy wspólnie z diabetologiem przeanalizować ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę i ocenić ryzyko wystąpienia powikłań ciąży [239,241].

W związku z szybko zwiększającym się odsetkiem osób chorujących na cukrzycę, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) co roku przygotowuje kompleksowe zalecenia kliniczne, mające na celu ustalenie postępowania klinicznego, opartego na najnowszych wnioskach wynikających z dowodów naukowych [263].

Coraz więcej kobiet narażonych jest na wystąpienie cukrzycy ciążowej ze względu na epidemię otyłości i późne macierzyństwo. Szacuje się, iż cukrzyca ciążowa występuje u ok. 10% ciężarnych, i odsetek ten zwiększył się znacząco w czasie ostatniego dwudziestolecia. Przyczyną cukrzycy ciążowej są coraz częściej występujące czynniki ryzyka zwiększające prawdopodobieństwo wystąpienia schorzenia. Najpoważniejszym czynnikiem ryzyka jest otyłość, która według wielu autorów dotyczy coraz większej populacji kobiet. Aktualnie ciężarne są starsze, co dodatkowo wzmacnia defekt metaboliczny węglowodanów. Coraz więcej ciężarnych ma dodatni wywiad występowania cukrzycy w rodzinie jako, że choroba występuje rodzinnie i nierzadko wynika z nieprawidłowego, niehigienicznego sposobu życia. Otyłość ($BMI > 30\text{kg/m}^2$) zwiększa się wraz z wiekiem kobiet, szczególnie po 35. roku życia [248]. W wielu pracach podaje się, iż $BMI > 25\text{kg/m}^2$ ma istotny związek z występowaniem cukrzycy w ciąży, nadciśnienia indukowanego ciążą [21,41,82,166], wad płodu [30] oraz powikłań okołoporodowych [17,103,121,146,251].

Weijers i wsp. stwierdzili w swojej pracy, że wśród wielu uznanych czynników ryzyka, jedynie wiek ciężarnej i BMI oznaczony przed ciążą były silnie związane z nieprawidłowym testem diagnostycznym i rozpoznaniem cukrzycy w ciąży [236]. O'Sullivan i wsp. zauważyli z kolei, iż po 25. roku życia zwiększa się nie tylko ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej, ale również obserwowali w tej grupie wyższą częstość występowania śmiertelności okołoporodowej [177]. Kontrowersje wywołało stwierdzenie, iż z każdym rokiem w wieku matki zwiększa się o 9% ryzyko wystąpienia cukrzycy u dziecka [57].

Rodzinne występowanie zaburzeń w gospodarce węglowodanowej zostało zauważone przez wielu badaczy. W piśmiennictwie podaje się, iż u części kobiet z GDM obserwuje się występowanie przeciwciał przeciwwyspowych, co świadczyłoby o immunologicznym charakterze cukrzycy. Częstość występowania przeciwciał oceniano w literaturze od 1,5 do 15% [23,54,117,198,215]. Podobnie w badaniach Fuchtenbush i wsp. zaobserwowano wystąpienie przynajmniej jednego typu przeciwciał u 18,1% kobiet z GDM [71].

Przedstawione w wielu pracach wyniki badań wskazują na istnienie kobiet z rozpoznaną cukrzycą w ciąży, u których nie obserwuje się żadnych czynników ryzyka. Niewykluczone, że jest to związane z istnieniem czynnika genetycznego predysponującego do zachorowania na cukrzycę [257].

W czasie prawidłowo przebiegającej ciąży zachodzą zmiany metaboliczne, których efektem jest dostarczanie substancji energetycznych i budulcowych dla rozwijającego się płodu. W pierwszym etapie ciąży dominują procesy anaboliczne służące gromadzeniu zapasów głównie w postaci tłuszczów przy niewielkim zużyciu energetycznym płodu. Zapotrzebowanie energetyczne w ciąży wynosi ok. 70.-80. tysięcy kcal. W związku z rozwojem i wzrostem płodu organizm kobiety ciężarnej potrzebuje około 200-300 kcal więcej dziennie niż u nieciężarnej [56]. Natężenie procesów metabolicznych zależy od wieku ciążowego i zwiększa się w miarę rozwoju ciąży. W drugiej połowie ciąży dochodzi do znacznego przyspieszenia wzrostu płodu. Ocenia się, iż między 24. a 36. tygodniem ciąży masa płodu zwiększa się o około 200g na tydzień. Rozwijający się płód, jak

i łożysko, zużywają nagromadzone wcześniej zapasy energetyczne. W okresie tym, pod wpływem hormonów ciążyowych dominują procesy kataboliczne prowadzące do fizjologicznej, komórkowej insulinooporności zabezpieczającej podaż glukozy rozwijającym się tkankom płodowym [115,134,189]. Dla szybko rozwijającego się płodu i łożyska podstawowym materiałem energetycznym jest glukoza. Wraz ze wzrostem płodu wzrasta zapotrzebowania na glukozę i zwiększa się produkcja glukozy w wątrobie ciężarnej. Tkanki płodu zużywają 2-3 razy więcej glukozy niż osobnik dorosły. Glukoza przechodzi przez łożysko na zasadzie transportu ułatwionego i stężenie jej w surowicy krwi płodu jest niższe o 10-20mg% niż u ciężarnej [65]. Dodatkowym źródłem glukozy u ciężarnej są aminokwasy, które na drodze glukoneogenezy są metabolizowane do glukozy [99].

Regulacją gospodarki węglowodanowej w organizmie płodu zajmuje się insulina płodowa, której produkcja w trzustce rozpoczyna się od 10. tygodnia ciąży, a od około 20. tygodnia ciąży wydzielanie insuliny płodowej zależne jest od stężenia glukozy w krwi [178]. W sytuacji niedostatecznej podaży glukozy lub w sytuacji, gdy glukoza ulega przesunięciu do płodu w organizmie ciężarnej dochodzi do wykorzystywania i spalania białek i wolnych kwasów tłuszczowych oraz wzrostu produktów lipolizy – ciał ketonowych. Ten adaptacyjny stan metaboliczny określa się przyspieszonym głodowaniem. Procesowi temu nie towarzyszy proces glikolizy wątrobowej. Ciała ketonowe przechodzą przez łożysko i są wykorzystywane jako źródło energii przez tkanki płodowe [257].

Przy fizjologicznie zwiększonej produkcji glukozy w wątrobie oraz dwukrotnie zwiększonym wydzielaniu insuliny w drugiej połowie ciąży nie obserwuje się istotnego obniżenia stężenia glukozy. Wykazano, iż jest to wynik obniżonej wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę na drodze zmniejszonej aktywności receptora insulinowego. Stwierdzono, że wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę jest aż o 33-78% niższa niż u nieciążarnych [22]. Mechanizm ten wydaje się być wieloczynnikowy.

Zmiany hormonalne w ciąży związane ze wzrostem laktogenu łożyskowego, progesteronu, kortyzolu, prolaktyny oraz produkowanego w łożysku czynnika

martwicy nowotworów (TNF-alfa) są odpowiedzialne za zjawisko insulinooporności [15,212,113,199]. Znaczącą rolę odgrywa także wysoka aktywność insulinas łożyskowych, których wzmożona aktywność przyczynia się do unieczynnienia insuliny [106]. Największe nasilenie insulinooporności występuje w III. trymestrze ciąży i związane jest ze zwiększonym spalaniem związków tłuszczowych i ciał ketonowych. Proces ten prowadzi do wzrostu nietolerancji glukozy i insulinooporności typu pozareceptorowego. Nadmierny przyrost masy ciała w ciąży pogarsza zjawisko wrażliwości na insulinę [257].

Tkanki płodowe wykazują zróżnicowaną wrażliwość na zaburzenia metaboliczne u matki. Aktualnie nie poznano zakresu wartości glikemii, które miałyby mieć patologiczny wpływ na rozwój płodu. W wielu badaniach potwierdza się fakt, iż przy prawidłowej glikemii ryzyko wystąpienia powikłań jest zawsze wyższe w ciąży z cukrzycą [43,138].

Cukrzyca w ciąży jest definiowana, jako stan przewlekłej hiperglikemii w przebiegu ciąży. Stan ten może wynikać z wcześniej istniejącego zaburzenia jak i ze zmian metabolicznych związanych z obniżoną tolerancją węglowodanów charakterystyczną dla ciąży. W ciąży spotyka się wszystkie typy kliniczne cukrzycy: cukrzycę insulinozależną typu 1., cukrzycę insulinozależną typu 2., cukrzycę wtórną, jako konsekwencję innych zespołów oraz cukrzycę ciążową (GDM – Gestational Diabetes Mellitus) [257].

Dla oceny stopnia zaawansowania zaburzeń w przebiegu cukrzycy przedciążowej w postępowaniu klinicznym uwzględnia się podział w klasyfikacji P. White. Podział ten uwzględnia wiek, w którym nastąpiło ujawnienie się choroby i czas trwania cukrzycy, a także występowanie powikłań cukrzycy pod postacią retinopatii, nefropatii, choroby niedokrwiennej serca [246].

Aktualnie zaburzenia tolerancji węglowodanów stanowią istotny odsetek zaburzeń występujących w ciąży. Dane literaturowe donoszą, iż około 0,3% wszystkich ciąż jest powikłana cukrzycą przed zajściem w ciążę. Zaburzenia

w gospodarce węglowodanowej w czasie ciąży dotyczą, według piśmiennictwa od 0,7 do 12,3% ciężarnych. Częstotliwość cukrzycy ciążowej w populacji europejskiej określana jest między 2 a 6% [45,46,105,118,254,252]. Najwyższą częstość obserwuje się w zamkniętej populacji Indian szczepu Zuni i Aborygenów w Australii. Najrzadziej cukrzyca ciążowa występuje w populacji chińskiej na Tajwanie i w południowej części Indii, w Polsce częstość ta w roku 1998 wynosiła 3,8% ciężarnych [47,255,256]. Rozbieżności w danych mogą być spowodowane przede wszystkim zróżnicowaną diagnostyką rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej, różnymi kryteriami rozpoznawania, a także różnicami kulturowymi i etnicznymi badanych populacji.

Wśród kobiet ciężarnych z cukrzycą w ciąży 10-20% to chore, u których cukrzycę rozpoznano przed ciążą (PGDM – Pregestational Diabetes Mellitus) i 80%, u których cukrzycę zdiagnozowano w czasie ciąży (GDM). Natomiast wśród kobiet, u których cukrzycę rozpoznano w ciąży, około 10-20% przypadków związana jest z nowo wykrytą cukrzycą typu 1. Świadczy o tym kliniczny obraz zaburzeń, jak i obecność przeciwciał charakterystycznych dla cukrzycy typu 1. [69]. Cukrzyca w ciąży jest więc zespołem heterogennym.

Poziom stężenia glukozy i insuliny w surowicy krwi będący w zakresie norm laboratoryjnych w okresie zapłodnienia i organogenezy do ok. 10 tygodnia ciąży ma znaczący wpływ na prawidłowy rozwój i przebieg ciąży. Stan hiperglikemii u matki, a następnie u płodu przyczynia się do zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań ciąży. W I trymestrze może być przyczyną wad wrodzonych lub poronień, w kolejnych tygodniach powoduje przerost i nadczynność komórek beta trzustki, a w konsekwencji nadmierny wzrost płodu, makrosomię pourodzeniową i prowadzi do zaburzeń metabolicznych u noworodka [52,68,72,80,104,114,229]. Mniej poznany jest wpływ hipoglikemii na stan płodu. Wiadomo jednak, że gwałtowny spadek stężenia glukozy może uaktywnić płodową produkcję wątrobowej glukozy oraz prowadzić do centralizacji krążenia płodu [29].

Przy długotrwałych zaburzeniach w gospodarce węglowodanowej, kiedy dochodzi do powikłań na podłożu angiopatii wzrasta ryzyko wystąpienia poronień i wczesnej niewydolności łożyska prowadzącej do obumarcia wewnątrzmacicznego płodu. W mniej zaawansowanych zaburzeniach naczyniowych następuje opóźnione dojrzewanie łożyska co prowadzi do zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu i niskiej masy urodzeniowej noworodka [249].

Teratogenne działanie hiperglikemii zostało potwierdzone przez wielu badaczy [257]. Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) u matki będący miarą wyrównania glikemii odzwierciedla ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u płodu. Odchylenie w wartości HbA1c przekraczające 6 odchyłeń standardowych powoduje 12-krotny wzrost ryzyka wystąpienia wad [80,151]. W badaniu Fuhrmana, u kobiet z wyrównaną cukrzycą w I trymestrze stwierdzono wady u 0,8% noworodków, natomiast u pacjentek z hiperglikemią w I trymestrze odsetek ten wynosił 7,5%, w porównaniu do grupy zdrowych ciężarnych – 1,4% [72]. Oprócz hiperglikemii przyczyną wystąpienia wad płodu może być również wysokie stężenie ciał ketonowych, trójglicerydów, niektórych aminokwasów oraz stan stresu oksydacyjnego w komórce [63,193]. W warunkach hiperglikemii dochodzi do nieprawidłowych procesów metabolicznych, których efektem jest kumulacja sorbitolu w komórkach, zaburzenia w syntezie prostaglandyn, wzrost stężenia wolnych rodników tlenowych i nadtlenków lipidów ma istotne powiązanie z uszkodzeniem komórek i powstawaniem wad wrodzonych płodu. Do najczęściej występujących wad u dzieci matek z cukrzycą należą: zespół agenezji odcinka lędźwiowego kręgosłupa, przełożenie trzewi, wady ośrodkowego układu nerwowego (OUN), wady serca i wady nerek [153].

Hiperglikemia odgrywa również duży wpływ na funkcjonowanie łożyska. We wczesnym etapie ciąży wpływ ten może być związany z niedostateczną placentacją i następowym zaburzeniem wzrastania płodu. W późniejszym etapie natomiast, może być przyczyną nieprawidłowych połączeń białkowych i w związku z tym upośledzoną barierą łożyskową wpływającą na zaburzenia w transporcie łożyskowym. Zmiany patologiczne w łożysku stanowią wykładnik zaawansowania

powikłań cukrzycowych. U podstawy zaburzonego funkcjonowania łożyska jest nieprawidłowa budowa kosmków łożyskowych. W badaniu mikroskopowym, niezależnie od stopnia wyrównania glikemii widoczne są cechy opóźnionego dojrzewania kosmków końcowych [257]. Występuje mniejsza ilość dużych, obrzękniętych kosmków, wewnątrz których nie dochodzi do przekształcenia naczyń włosowatych w zatoki. Błona podstawna tych naczyń jak i trofoblastu ulega pogrubieniu, zaś w drobnych tętniczkach stwierdza się zmiany zarostowe i odkładanie się w ich ścianach substancji P.A.S.-dodatniej. W podścielisku dochodzi do zmiany składu substancji podstawowej tkanki łącznej, struktury kolagenu oraz gromadzenia się wody przyczyniające się do obrzęku kosmków. Nieprawidłowa budowa i funkcja kosmków łożyska prowadzi do upośledzenia przemiany tlenowej [249].

Z badań Pedersena wynika jednak, iż dopiero średnia hiperglikemia powyżej 160mg% może przyczynić się do istotnego pogorszenia przepływu krwi w łożysku [186]. Wraz ze wzrostem glikemii u ciężarnej zwiększa się ilość płynu owodniowego, co jest wskaźnikiem długo utrzymujących się nieprawidłowych wartości glikemii i często odzwierciedleniem fetopatii cukrzycowej [14,238]. Powikłanie to jest spowodowane osmotyczną diurezą u płodu zależną od stężenia insuliny produkowanej przez płód [211]. Natomiast u kobiet z długotrwałą cukrzycą ze zmianami naczyniowymi częściej spotyka się małowodzie jako wynik zaburzonego funkcjonowania łożyska [75].

Przewlekła hiperglikemia w kolejnych trymestrach ciąży prowadzi do hiperinsulinemii u płodu. Nawet przejściowa hiperinsulinemia wywołuje hipoksję tkanek płodu i jest przyczyną hipertrofii mięśnia sercowego płodu, nadciśnienia tętniczego i zwiększonej produkcji erytropoetyny, natomiast nie stymuluje dojrzewania układu oddechowego poprzez upośledzenie działania glikokortykoidów [66,161].

Tkanki płodu wykazują zwiększoną wrażliwość na podwyższone wartości glikemii. Ryzyko makrosomii znamienne wzrasta, gdy średnie dobowe stężenie glukozy we krwi matki jest wyższe niż 100 mg/dl, zaś ryzyko zaburzeń

metabolicznych u noworodka wzrasta, gdy poziom glukozy jest w granicach 100-110mg/dl. Również rośnie ryzyko niedojrzałości układu oddechowego przy wartości powyżej 110mg/dl, wad wrodzonych przy wartości 140mg/dl oraz spontanicznych poronień przy średnim poziomie glukozy 180 mg/dl [254].

W prawidłowo przebiegającej ciąży zachodzące zmiany metaboliczne i hormonalne regulowane są przez wiele czynników matczynych i płodowych. W niektórych przypadkach obciążenie metaboliczne w ciąży prowadzi do ujawnienia się dyskretnych zaburzeń metabolicznych prowadzących do hiperglikemii i rozwoju cukrzycy [257].

Największą grupę ciężarnych z cukrzycą stanowią pacjentki z rozpoznaniem cukrzycy ciążowej (GDM). Cukrzyca ciążowa to zaburzenie tolerancji węglowodanów o różnym stopniu ciężkości, które wystąpiło lub zostało rozpoznane po raz pierwszy w czasie aktualnej ciąży. Do grupy tej zalicza się przypadki z rozpoznaną wg kryteriów WHO cukrzycą, jak i stany upośledzonej tolerancji glukozy oraz stany z podwyższonym stężeniem glukozy na czczo. Występują dwie postaci cukrzycy ciążowej: cukrzyca ciążowa GDM G1, której leczenie polega na stosowaniu diety niskowęglowodanowej i umiarkowanego wysiłku fizycznego oraz cukrzyca ciążowa GDM G2, w leczeniu której wprowadza się dodatkowo leczenie insuliną. Po zakończeniu ciąży zaburzenia te zwykle ustępują, ale sytuacja wymaga ponownej oceny gospodarki węglowodanowej [253].

Diagnostyka i rozpoznanie cukrzycy w trakcie trwania ciąży opiera się na oznaczeniu poziomu glikemii na czczo na początku ciąży. U kobiet ciężarnych, u których stwierdza się obecność czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy wykonuje się w I trymestrze test diagnostyczny celem wykluczenia cukrzycy. W przypadku prawidłowych wyników w I trymestrze przeprowadzany jest test z obciążeniem 50g lub 75g glukozy w 24.-28. tygodniu ciąży. W sytuacji stwierdzenia nieprawidłowości zaleca się kontrolowanie dobowej glikemii za pomocą glukometru oraz stosowanie diety cukrzycowej, umiarkowanego wysiłku bądź leczenia farmakologicznego insuliną [257].

Znacząca większość przypadków cukrzycy ciążowej najprawdopodobniej związana jest z ujawnieniem się zmian metabolicznych charakterystycznych dla cukrzycy typu 2. Czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy ciążowej są: otyłość kobiety przed ciążą, starszy wiek, wielodzielnosc, liczne poronienia, zaburzenia tolerancji glukozy w wywiadzie, cukrzyca ciążowa w wywiadzie, urodzenie dziecka z wysoką masą urodzeniową, niewyjaśnione zgony okołoporodowe oraz rodzinne występowanie cukrzycy. Większość z nich stanowi czynnik ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2. Wykazano, iż w ciąży z cukrzycą ciążową i w ciąży fizjologicznej występuje wzrost wydzielania insuliny, jednak w ciąży obciążonej cukrzycą jest on znacznie niższy. Wynika to ze znacznie mniejszej rezerwy trzustki u kobiet z GDM. W ciąży z cukrzycą ciążową obserwuje się znacznie wyższy stopień insulinooporności niż w prawidłowej ciąży [257,260].

W cukrzycy ciążowej widoczny jest wyższy odsetek występowania nadciśnienia indukowanego ciążą (PIH). W badaniu Beuchera i wsp. stwierdzono zależność między występowaniem hiperglikemii, otyłości i stanu przedrzucawkowego [10]. Podobnie w pracy Yogev i wsp. stwierdzono silną zależność między BMI określonym przed ciążą oraz stopniem zaburzeń w gospodarce węglowodanowej i z częstszym występowaniem stanu przedrzucawkowego [261].

Czasami obraz kliniczny cukrzycy w ciąży i po ciąży może przemawiać za cukrzycą typu 1. i być związany z obecnością przeciwciał typowych dla tego typu cukrzycy: przeciwciał przeciwwyspowych (ICA), przeciwciał przeciwinulinowych (IAA), przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD), przeciwciał przeciwko fosfatazie tyrozynowej (IA2). Występowanie wymienionych przeciwciał jest opisywane w literaturze niejednoznacznie. Opisuje się występowanie ICA z częstotliwością od 1,5 do 15% [23,54,215]. W niektórych badaniach obserwowano występowanie więcej niż jednego typu przeciwciał. Wykazano, iż 29% ciężarnych z obecnością przeciwciał rozwinęło cukrzycę typu 1. w ciągu 2 lat po porodzie, a jedynie 2% z grupy, w której nie stwierdzano przeciwciał [71].

Istotne wydaje się właściwe postępowanie i leczenie cukrzycy w ciąży mające na celu osiągnięcie stanu wyrównanej gospodarki węglowodanowej. Podstawowym leczeniem w cukrzycy ciążowej jest umiarkowany wysiłek fizyczny i dieta niskowęglowodanowa. Leczenie to sprawdza się w 60% przypadków. Jeżeli postępowanie nefarmakologiczne nie przynosi rezultatu w postaci wyrównania glikemii do wartości prawidłowych, konieczne jest wprowadzenie leczenia insuliną. Stosowanie doustnych leków hipoglikemizujących u kobiet ciężarnych, ze względu na brak badań nad bezpieczeństwem, nie znajduje zastosowania w leczeniu GDM [257].

Niezależnie od kryteriów rozpoznania cukrzycy wciąż obserwuje się zwiększony odsetek powikłań w ciąży z cukrzycą, a także u noworodków matek z cukrzycą w ciąży [129,176].

Cukrzyca typu 1 jest powikłaniem autoimmunologicznego zniszczenia komórek beta wysp trzustkowych, co prowadzi do całkowitego niedoboru insuliny. Choroba najczęściej dotyczy osób młodych, nierzadko zachorowanie następuje w okresie niemowlęcym. Spośród wielu czynników etiologicznych najczęściej spotyka się predyspozycje genetyczne związane z występowaniem układu HLA DR-3, HLA DR-4, jak również z czynnikami środowiskowymi takimi jak zakażenia wirusowe [47,262]. Istotną rolę odgrywa również wczesne karmienie dziecka mlekiem krowim. Podstawowym leczeniem cukrzycy typu pierwszego jest suplementacja insuliną. Aktualnie u kobiet w ciąży stosuje się tylko insuliny rekombinowane uważane za najbardziej bezpieczne i pozwalające na lepsze wyrównanie glikemii.

Drugi typ cukrzycy związany jest etiologicznie ze stanami insulinooporności, gdzie dochodzi do objawów hiperglikemii. Sytuacja więc dotyczy częściej osób starszych, z zaburzeniami metabolicznymi. Występowanie cukrzycy typu 2. w rodzinie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy w ciąży. W badaniu Omori

i wsp. u pacjentek z czynnikami ryzyka w I trymestrze ciąży rozpoznano cukrzycę ciążową u 13,2%, w II trymestrze – 7,7%, w III trymestrze – 4,9%. W badanej grupie kobiet nie stwierdzono różnicy w częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu do grupy zdrowych ciężarnych. W przeciwieństwie do pacjentek z cukrzycą typu 2., gdzie częstość wad wrodzonych wynosiła 12,7% [171].

U chorych z cukrzycą zdiagnozowaną przed ciążą pierwszą i najważniejszą profilaktyką zapobiegającą występowaniu powikłań ciąży i nieprawidłowości w okresie okołoporodowym jest normalizacja poziomów glikemii na każdym etapie ciąży, rozpoczynając od okresu przedkoncepcyjnego. Przed ciążą oraz we wczesnej ciąży zaleca się także stosowanie kwasu foliowego w podwyższonych dawkach w celu profilaktyki powstania wad cewy nerwowej i wczesnych poronień. Aby utrzymać właściwe wartości glikemii zalecana jest intensywne insulinoterapia przy użyciu „penów” lub dawkowanie insuliny w osobistej pompie insulinowej. Opieka nad ciężarną z cukrzycą wymaga częstych wizyt diabetologicznych i ginekologicznych.

Dla osiągnięcia sukcesu położniczego istotne staje się kontrolowanie i leczenie przewlekłych powikłań cukrzycy u ciężarnych z cukrzycą przedciążową. Problem ten dotyczy szczególnie pacjentek z mikroangiopatią, w sytuacji kiedy proces dotyczy naczyń obwodowych, nerkowych oraz naczyń siatkówki oka [93,158,214].

W przypadku nefropatii cukrzycowej związanej z mikroalbuminurią przed ciążą częściej stwierdza się nasilone wydalanie albumin, jak również przejściowy zespół nerczycowy. W niektórych przypadkach wyrównanej metabolicznie cukrzycy funkcja nerek w ciąży ulega poprawie. U tych pacjentek, które przed ciążą nie miały zaburzeń funkcjonowania nerek nie obserwuje się żadnego negatywnego wpływu na wydalanie nerkowe [111]. Uważa się jednak, że zaawansowana niewydolność nerek przed ciążą jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do zajścia

w ciąży. Przyszła ciąża ma szansę zakończyć się sukcesem jedynie w sytuacji po udanym przeszczepie nerki [43,257].

W literaturze wielokrotnie wykazano, iż prawidłowo kontrolowany metabolizm węglowodanów wpływa na poprawę istniejących już zmian na dnie oka u pacjentek z cukrzycą [102]. W sytuacji, kiedy nie stwierdzano przed ciążą zmian w naczyniach siatkówki, w czasie ciąży zwykle nie obserwuje się indukowania zmian patologicznych. Występowanie retinopatii nie jest przeciwwskazaniem do planowania ciąży, jednak zaleca się leczenie okulistyczne przed ciążą wraz z wyrównaniem zaburzeń glikemii. Nagły spadek glikemii może przyczynić się do istotnego pogorszenia się zmian na dnie oka [25].

W prowadzeniu ciąży należy uwzględnić leczenie dodatkowych chorób lekami bezpiecznymi w ciąży. Nadciśnienie tętnicze w cukrzycy typu 1 jest bezpośrednio związane z czynnością nerek. W cukrzycy typu 2 obecność hiperinsulinemii przyczynia się do zaburzeń w krążeniu naczyniowym. Współistnienie otyłości i cukrzycy prowadzi do insulinooporności, zaburzeń lipidowych i procesów miażdżycowych w przyszłości, a w konsekwencji do zwiększenia ryzyka chorób metabolicznych i zaburzeń w układzie krążenia [7,202].

Zwiększenie tkanki tłuszczowej u kobiety w ciąży wiąże się ze zwiększeniem objętości wyrzutowej serca [131]. Nadmierne zwiększanie się tkanki tłuszczowej prowadzi do przeciążenia czynnościowego lewej komory i jej przerostu. Reakcja ta wynika ze zwiększonej aktywności układu współczulnego oraz działania hormonów i mediatorów stanu zapalnego [85,201]. Efektem jest przyspieszenie akcji serca co prowadzi do spadku perfuzji mięśnia sercowego. Stwierdzono, iż u kobiet otyłych w ciąży upośledzeniu ulega przewodnictwo i kurczliwość mięśnia sercowego, a układ krążenia staje się bardziej podatny na wahania ciśnienia tętniczego [231].

Przed ciążą lekami pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia w przebiegu cukrzycy są inhibitory konwertazy angiotensyny, które wykazują działanie teratogennie na płód, powodują najczęściej wady czaszki i małowodzie w ciąży.

Dlatego już u kobiet planujących ciążę należy wprowadzić leki uwzględniając potencjalne zajście w ciążę. Nieodpowiednio leczone nadciśnienie tętnicze może być przyczyną wystąpienia stanu przedzucawkowego i rzucałki w ciąży, małowodzia, zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu oraz wcześniactwa i jego konsekwencji [133,213,257]. U pacjentek z cukrzycą przedciążową, towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym i nefropatią obserwuje się największe zagrożenie stanem przedzucawkowym i rzucałką w III trymestrze [257]. W momencie występowania stanu przedzucawkowego, wysokie ciśnienie tętnicze jest objawem choroby wielonarządowej, której leczenie polega najczęściej na zakończeniu ciąży, nierzadko z konsekwencjami wcześniactwa u noworodka [133].

Rzadko występującym powikłaniem wśród kobiet z cukrzycą w wieku rozrodczym jest choroba niedokrwienna serca, przebycie której stanowi przeciwwskazanie do ciąży [5].

Istotnym powikłaniem szczególnie w niewyrównanej cukrzycy jest tendencja do kwasicy metabolicznej u ciężarnych z chwiejną cukrzycą przedciążową. We wczesnej ciąży z powodu wymiotów i następowego odwodnienia oraz gwałtownych zmian w gospodarce węglowodanowej przeważa tendencja do kwasicy z powodu niedoboru glukozy. Natomiast wraz z wiekiem ciążowym ryzyko wystąpienia kwasicy jest związane z narastającą insulinoopornością. Nadmierne stężenie ciał ketonowych może być groźne dla płodu, gdyż związki te przechodzą przez łożysko i mogą przyczyniać się do nagłego obumarcia płodu [249,257]. W sytuacji podejrzenia rozwoju kwasicy prowadzi się ciągle monitorowanie akcji serca płodu, badanie dopplerowskie przepływu krwi w naczyniach jednostki płodowo-łożyskowej. W skrajnych przypadkach można także ocenić równowagę kwasowo-zasadową krwi płodu wykonując kordocentezę. Częste epizody kwasicy mogą prowadzić do konieczności natychmiastowego zakończenia ciąży i wcześniactwa oraz przyczyniać się do zaburzeń w rozwoju psycho-ruchowym u dziecka w przyszłości [43,257].

Jednym z częściej występujących powikłań u ciężarnych z cukrzycą są zakażenia dróg moczowo-płciowych. Ocenia się, iż częstość jest uzależniona od

zaawansowania powikłań cukrzycy. W przebiegu cukrzycy najczęściej zakażenie dotyczy górnych dróg moczowych z następowym odmiedniczkowym zapaleniem nerek, które może być przyczyną martwiczego zapalenia brodawek nerkowych lub powstania ropnia okołonerkowego. Cały proces pogarsza funkcję nerek prowadząc w konsekwencji do niewydolności i znacznie gorszego rokowania w ciąży. Szczególnie u pacjentek z nefropatią niezdiagnozowana infekcja może prowadzić do ciężkich powikłań nerkowych. Regularne badanie ogólne moczu jak i posiew moczu są szeroko rekomendowane w profilaktyce zakażeń układu moczowego oraz wstrząsu septycznego z powodu bezobjawowej bakteriurii [249,257].

Pomimo intensywnego leczenia pacjentek z cukrzycą w ciąży nadal występuje zwiększony odsetek porodów przedwczesnych głównie z powodu zagrażającego niedotlenienia wewnątrzmacicznego płodu, zagrażającego jego obumarcia w skutek zaburzeń metabolicznych, zagrażającej rzucawki oraz zagrażającej niewydolności łożyska czy nerek [208]. U ciężarnych z cukrzycą postępowanie w zagrażającym porodzie przed terminem polega na doustnej lub dożylniej tokolizie, podaniu sterydów zwiększających dojrzałość płuc płodu mając na uwadze korektę dawki insuliny podczas leczenia ze względu na działanie hiperglikemizujące powszechnie stosowanych leków.

W postaciach cukrzycy ze zmianami naczyniowymi o charakterze mikroangiopatii wymagane jest stałe monitorowanie stężenia glukozy, parametrów gospodarki kwasowo-zasadowej i poziomu elektrolitów. Stwierdzenie pogłębiających się zaburzeń stwarza wskazanie do operacyjnego zakończenia ciąży niezależnie od wieku ciążowego. W przypadku zaawansowanych zmian proliferacyjnych na dnie oka i utraty kontroli nad wzrostem ciśnienia tętniczego rozwiązanie cięciem cesarskim zapobiega powikłaniom u ciężarnej. U noworodków matek z długotrwałą cukrzycą ze zmianami naczyniowymi częściej towarzyszy postępująca niewydolność łożyska prowadząca do zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu. Noworodki z cechami hipotrofii częściej wykazują zaburzenia oddychania, cechy wcześniactwa i wczesne zaburzenia metaboliczne [91,138,224].

Optymalnie, w prawidłowo wyrównanej cukrzycy, przy prawidłowej masie płodu w badaniu ultrasonograficznym nie przekraczającej 4200g, dąży się do rozwiązania ciąży drogami natury w terminie porodu. W trakcie porodu wymagany jest intensywny nadzór kardiokograficzny nad stanem płodu ze względu na niebezpieczeństwo zamartwicy. W sytuacji przedłużającego się porodu właściwe jest wprowadzenie analgezji zewnątrzoponowej, która oprócz działania przeciwbólowego poprawia również kontrolę glikemii [249,257].

W przypadku średniej glikemii powyżej 120mg% zwiększa się ryzyko niedojrzałości układu oddechowego u noworodka i rozwoju zespołu zaburzeń oddychania (RDS, respiratory distress syndrome). Zaburzenie to związane jest z hiperinsulinizmem hamującym wydzielanie kortyzolu i następowym zaburzeniem syntezy fosfatydylocholinę przez pneumocyty II rzędu. Charakteryzuje się także niedoborem surfaktantu i niedojrzałością układu oddechowego. RDS częściej obserwowany jest u noworodków przedwcześnie urodzonych, ale również częściej występuje u donoszonych noworodków matek z cukrzycą. W przypadku, gdy ciąża zakończona zostaje operacyjnie w czasie cięcia cesarskiego występuje słabsze pobudzenie nadnerczy płodu, co dodatkowo zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń oddychania. Niejednokrotnie zaburzenia oddychania związane z zaburzeniami gazometrycznymi mają charakter przejściowy i ulegają szybkiemu wyrównaniu po urodzeniu [37,112].

U ciężarnych, u których przewlekłe utrzymywał się stan hiperglikemii w ciąży częściej obserwuje się makrosomię. Cechą charakterystyczną jest „cushingoidalny” wygląd, a masa noworodka przekraczająca 90. centyl. Dziecko jest otyłe, ma żywoczerwony kolor skóry i często posiada owłosione małżowiny uszne. Wzrost stężenia glukozy i aminokwasów we krwi matki oraz zwiększone wydzielanie insuliny przyczyniają się do nasilenia lipogenezy i nadmiernego rozrostu tkanek płodu, powodując klinicznie makrosomię. Mimo prawidłowego postępowania w ciąży z cukrzycą, około 20% dzieci rodzi się z makrosomią. Wielu badaczy wykazało, że nadmierna masa płodu zależy od hiperglikemii matki [96,122]. Langer i Yogeve i wsp. wykazali, że średnia wartość glikemii, która

przyczynia się do zwiększenia częstości makrosomii przekracza 110mg/dl [124]. Wg Ricart i wsp. wskaźnikiem ryzyka wystąpienia makrosomii jest przede wszystkim wartość BMI matki i przyrost masy ciała w ciąży [196]. Ryzyko to dodatkowo rośnie wraz z liczbą porodów dzieci makrosomicznych oraz wiekiem ciężarnej. Wysoka masa urodzeniowa zwiększa odsetek porodów zabiegowych, występowanie dystocji barkowej, porażenia splotu barkowego, złamania kości u noworodka, a także urazów kanału rodowego. Do bardzo niebezpiecznych powikłań należą także: zamartwica płodu, urazy OUN i zespół aspiracji smółki [11,37,141,266]. W sytuacji, gdy występuje podejrzenie nadmiernej masy płodu wskazane jest wcześniejsze zakończenie ciąży drogą cięcia cesarskiego. Zapobiega to powikłaniom okołoporodowym u matki i dziecka. Wskazaniem do cięcia cesarskiego, wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego jest oceniona w badaniu ultrasonograficznym masa płodu powyżej 4200g lub gdy różnica obwodu brzuszka i obwodu główki płodu przekraczająca 4cm. W przypadku rozpoznania nadmiernej masy urodzeniowej płodu dla danego wieku ciążowego po ukończonym 37 tygodniu ciąży należy rozważyć wcześniejsze ukończenie ciąży rozpoczynając od indukcji porodu, gdyż ryzyko urazu okołoporodowego u noworodków z makrosomią jest wysokie [200,212,122].

W dużej grupie noworodków obserwuje się pourodzeniową hipoglikemię poniżej 40mg/dl. Hipoglikemia występuje wskutek oddzielenia jednostki płodowej od matczynej przy utrzymującym się hiperinsinizmie noworodka. Około 45% hipoglikemii u noworodków przebiega bezobjawowo [167]. Początkowo u noworodka stwierdza się objawy o różnym stopniu nasilenia ze strony OUN i układu krążenia: apatia, drgawki, sinica, bezdech. Długotrwałe utrzymująca się hipoglikemia prowadzi do wylewów wewnątrzczaszkowych i uszkodzenia struktur mózgowych [37,112,181]. Najczęstszą przyczyną jest hiperglikemia u matki w III trymestrze powodująca wzmożoną produkcję insuliny przez płód, co prowadzi do hipoglikemii. Z tego względu ważna jest szybka ocena stanu metabolicznego i ewentualne leczenie, w zależności od poziomu glukozy we krwi noworodka.

U noworodka matki z cukrzycą obowiązuje kontrola stężenia glikemii w ciągu pierwszych trzech godzin życia co 30 minut. Przy umiarkowanej hipoglikemii zaleca się wprowadzenie karmienia noworodka piersią, przy ciężkiej hipoglikemii podaje się dożylny roztwór glukozy. Stopień nasilenia zaburzeń jest proporcjonalny do stopnia wyrównania glikemii w czasie ciąży [3,257]. Hipoglikemia pourodzeniową może również być następstwem niedotlenienia okołoporodowego płodu, częściej występuje też u noworodków z masą urodzeniową powyżej 4000g niezwiązaną z cukrzycą matki [160].

Do innych zaburzeń, typowych dla dzieci matek z cukrzycą należą: hipokalcemia, hipomagnezemia, polycytomia i hiperbilirubinemia [37,137,180,249]. Hipokalcemia u noworodków związana jest z krótkotrwałą niedoczynnością przytarczyc i niedoborem parathormonu, które pojawiają się wraz ze spadkiem stężenia magnezu we krwi matki [257,180]. Przy nieprawidłowej glikemii dochodzi do upośledzonego transportu magnezu przez łożysko. Niski poziom magnezu u ciężarnych z cukrzycą może wiązać się z upośledzoną funkcją nerek i utratą pierwiastka z moczem [37]. Zaburzenia te ściśle zależą od stopnia wyrównania glikemii u matki [257].

Rzadko występującym powikłaniem, które zdarza się szczególnie w przypadkach źle kontrolowanej glikemii jest kardiomegalia z przerostem przegrody mięśnia sercowego. Zmiany patologiczne zwykle cofają się po półrocznej obserwacji niemowlęcia [232].

Bardzo istotne jest podkreślenie faktu, że w długotrwałej obserwacji ciężarnych z cukrzycą istotnie zmniejszył się odsetek śmiertelności matek i umieralności okołoporodowej płodów. W wielu badaniach nie różni się on statystycznie w stosunku do grupy zdrowych ciężarnych [130,258]. W cukrzycy przedciążowej istotną rolę odgrywają zaburzenia w gospodarce kwasowo-zasadowej. W II i III trymestrze, wraz z nasileniem insulinooporności zwiększa się ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej. Kwasica u ciężarnej prowadzi do hipoksemii w krążeniu łożyskowym i może być przyczyną nagłego zgonu wewnątrzmacicznego płodu [257].

Nadzór nad ciążą z cukrzycą polega na ultrasonograficznej ocenie występowania wad płodu, wzrastania płodu, ocenie serca płodu, ilości płynu owodniowego oraz monitorowaniu krążenia maciczno-łożyskowo-płodowego. W prowadzeniu ciąży kontroli podlegają też wyniki badań laboratoryjnych oraz monitorowanie akcji serca płodu po 28. tygodniu ciąży. Ze względu na liczne powikłania poporodowe poród matek z cukrzycą powinien odbywać się w ośrodku o trzecim stopniu referencyjności w asyście neonatologa z zapleczem intensywnej terapii noworodków [249,257].

W piśmiennictwie często wykazywano związek pomiędzy wysoką masą urodzeniową noworodka z poprzedniej ciąży jako powikłania cukrzycy ciążowej a występowaniem cukrzycy po porodzie u matki [24,42,228]. O'Sullivan i wsp. oraz Catalano i wsp. dowiedli istotnego związku otyłości z wystąpieniem cukrzycy typu 2. po zakończonej ciąży [24,174]. Częstość nawracającej w kolejnej ciąży cukrzycy ciążowej związana jest więc z występowaniem dodatkowych czynników ryzyka, a szczególnie wysokiego BMI oznaczonego przed ciążą (powyżej 30kg/m²), wysokiej masy urodzeniowej poprzedniego noworodka i obecności cukrzycy zależnej od insuliny [139].

U około 80% kobiet po ciąży nie stwierdza się zaburzeń tolerancji węglowodanów po porodzie, natomiast ok. 18% kobiet rozwine cukrzycę w przyszłości. Wystąpienie GDM w ciąży podwyższa ryzyko wystąpienia cukrzycy w kolejnej ciąży jak i w starszym wieku [109,119,142].

W grupie dzieci matek, szczególnie z niewyrównaną cukrzycą częściej spotyka się zaburzenia tolerancji glukozy, a także rozwój pełnoobjawowej cukrzycy. Wykazano, iż zależność ta była proporcjonalna do wielkości zaburzeń w ciąży [39,149,209,210]. Uważa się, iż ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. u dzieci pomiędzy 5 a 9 rokiem życia wynosi 4%, a między 10 a 16 rokiem życia zwiększa się do 12%. Stwierdzono również, iż ryzyko wystąpienia cukrzycy, otyłości i zaburzeń układu krążenia u dzieci w wieku od 4 do 9 roku życia było znacząco

wyższe u dzieci matek z cukrzycą ciążową niż w grupie dzieci zdrowych i dzieci matek z cukrzycą przedciążową [70,57,223,254].

W wielu publikacjach wykazano, iż ścisła kontrola stężenia glukozy w ciąży jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na rozwój płodu i obecność powikłań noworodkowych [64,128,240]. Podczas ciąży z cukrzycą przedciążową obserwuje się wielokrotne (2-3krotnie) zwiększenie zapotrzebowania na insulinę [20]. Niedostosowana podaż insuliny powodująca hiperglikemię w I trymestrze ciąży determinuje występowanie wad płodu [88,216], a w III trymestrze prowadzi do makrosomii u noworodka [36,67,195,243]. W badaniu Stotlanda i wsp. obserwowano, że cukrzyca w ciąży istotnie przyczynia się do wysokiej masy urodzeniowej, ale najwyższy wpływ na masę powyżej 4000g dotyczy rasy białej, wieku ciężarnych 30-39 lat i ciąży zakończonej po 41 tygodniu [219].

Wprowadzenie intensywnej insulinoterapii i nadzoru dobrostanu płodu spowodowało obniżenie odsetka powikłań okołoporodowych. Jednak w dalszym ciągu obserwuje się znaczną ilość takich powikłań jak makrosomia, pourodzeniowa hipoglikemia i hiperbilirubinemia noworodków, a także nieznacznie zwiększoną śmiertelność okołoporodowa noworodków [249,257].

II. CEL PRACY

Celem pracy była analiza wpływu zaburzeń w gospodarce węglowodanowej w ciąży powikłanej cukrzycą na przebieg ciąży i stan noworodków na przestrzeni ponad dziesięciu lat w materiale Kliniki Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

III. MATERIAŁ I METODY

Materiał kliniczny pracy obejmował 194 ciężarne kobiety, które były hospitalizowane w oddziale Patologii Ciąży Kliniki Położnictwa w latach 1995-2000, u których rozpoznano cukrzycę ciążową oraz 89 ciężarnych kobiet z rozpoznaną cukrzycą przedciążową. Materiał obejmował również 247 kobiet ciężarnych z cukrzycą ciążową, które były hospitalizowane lub pod opieką poradni przyklinicznej w latach 2011-2012 oraz 67 ciężarnych z cukrzycą przedciążową. Ze względu na możliwość ustalenia danych klinicznych analizę przeprowadzono u tych kobiet ciężarnych, które poród odbyły w Klinice Położnictwa.

Ostatecznej analizie poddano 55 ciężarnych kobiet z cukrzycą ciążową GDM G1, 45 ciężarnych z GDM G2 i 37 kobiet z cukrzycą przedciążową, które zakończyły ciążę w latach 1995-2000 oraz 53 kobiety ciężarne z cukrzycą GDM G1, 44 kobiety z GDM G2 i 40 ciężarnych z cukrzycą przedciążową, które zakończyły ciążę w latach 2011-2012.

W celu szczegółowej analizy danych badane chore podzielono na 6 grup w zależności od stopnia cukrzycy i czasu porodu:

Grupa I – 55 ciężarnych z cukrzycą ciążową GDM G1 (lata 1995-2000)

Grupa I A - 53 kobiety ciężarne z cukrzycą GDM G1 (lata 2011-2012)

Grupa II - 45 kobiet z cukrzycą GDM G2 (lata 1995-2000)

Grupa II A - 44 kobiety z cukrzycą GDM G2 (lata 2011-2012)

Grupa III – 37 ciężarnych z cukrzycą przedciążową (lata 1995-2000)

Grupa III A - 40 ciężarnych z cukrzycą przedciążową (lata 2011-2012).

Okresy obserwacji wybrano ze względu na zmianę radykalności postępowania w prowadzeniu ciąży z cukrzycą. W pierwszym okresie opieka oparta była na wyższych dopuszczalnych wartościach glikemii poposiłkowej oraz na czczo. W pierwszym okresie prawidłowa wartość glikemii na czczo akceptowana była do mniej niż 100mg/dl, natomiast mierzona 1 godzinę po posiłku – 140mg/dl [90]. W drugim okresie wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) wynosi do 90mg% na czczo i do 120mg/dl po posiłku [263,264].

Najmłodsza pacjentka miała 17 lat, a najstarsza 44 lata. Poronienia w wywiadzie obserwowano u 59 badanych kobiet (43%). Porody zakończone cięciem cesarskim obserwowano u 90 kobiet ciężarnych co stanowiło 32,8% badanej grupy.

W grupie badanych kobiet z cukrzycą ciążową GDM G1 w leczeniu zalecano stosowanie diety cukrzycowej oraz, odpowiednio dostosowanego do wieku i przebiegu ciąży, wysiłku fizycznego. Natomiast w grupie z GDM G2, jak również w cukrzycy przedciążowej wyrównanie glikemii wymagało, oprócz diety cukrzycowej i wysiłku fizycznego, leczenia farmakologicznego insuliną [123,252,254,263,264].

Cukrzycę ciążową w latach 1995-2000 rozpoznawano na podstawie zaleceń Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Towarzystwa Ginekologicznego wykonując u wszystkich zdrowych ciężarnych w 24-28 tygodniu ciąży test przesiewowy z doustnym obciążeniem 50 g glukozy. Jeżeli w 60 minucie testu wynik przekraczał lub był równy 140mg/dl wykonywano test diagnostyczny z doustnym obciążeniem 75g glukozy (OGTT) opracowany przez WHO [90,252,265].

W latach 2011-2012 cukrzycę ciążową rozpoznawano na podstawie testu diagnostycznego z doustnym obciążeniem 75g glukozy zgodnie ze standardami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczących postępowania u kobiet

z cukrzycą z 2011 roku. Test wykonywany był między 24.-28. tygodniem ciąży, natomiast u pacjentek z grupy ryzyka wystąpienia GDM na początku ciąży [263].

Jednocześnie cukrzycę ciążową rozpoznawano na podstawie dwukrotnie nieprawidłowych wartości glukozy na czczo – powyżej 125mg/dl lub w przypadku glikemii powyżej 200mg/dl [263].

Pacjentki, u których stwierdzono cukrzycę ciążową leczone były ambulatoryjnie, niektóre ciężarne wymagały w czasie ciąży dodatkowej hospitalizacji w Klinice Położnictwa, szczególnie w sytuacji utrzymującego się nieprawidłowego profilu glikemii.

Wszystkie ciężarne samodzielnie wykonywały badania na własnym glukometrze - przenośnym aparacie do szybkiego pomiaru i odczytu glikemii przy użyciu jednorazowych pasków. Badania były wykonywane przed posiłkami i godzinę po głównych posiłkach. W latach 1995-2000 rekomendowano jako prawidłowe wartości glikemii do 95mg/dl na czczo i poniżej 140mg/dl godzinę po posiłku [90]. W latach 2011-2012 za prawidłowe wartości według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego uznano poziom glukozy do 90 mg/dl na czczo i 120mg/dl godzinę po posiłku [213,263,264].

Jednocześnie wszystkim pacjentkom zalecono stosowanie diety cukrzycowej o niskiej zawartości węglowodanów prostych. Posiłki były odpowiednio dzielone i zapewniały około 1500-2400 kcal w zależności od BMI ciężarnej. Dieta składała z 50-60% węglowodanów złożonych, w 30% tłuszczów wielonienasyconych i 20% białka [56].

Leczenie insuliną wprowadzono po około tygodniowej obserwacji glikemii u ciężarnej, która odbyła szkolenie dotyczące diety cukrzycowej. Zgodnie z wytycznymi insulina była podawana w sposób konwencjonalny, według zaleceń PTD, w systemie intensywnej insulinoterapii polegającej na co najmniej trzech podskórnych wstrzyknięciach na dobę [123,252,264]. Dawka insuliny ustalona była indywidualnie i ściśle dostosowana do zapotrzebowania celem osiągnięcia

prawidłowej glikemii [123]. W grupie ciężarnych z cukrzycą przedciężową część z nich stosowała leczenie za pomocą pompy do ciągłego podskórnego podawania insuliny (CSII- Continuous Subcutaneous Insulin Infusion). Wszystkie ciężarne, wymagające leczenia farmakologicznego we wcześniejszych latach były leczone szybko lub długo działającymi insulinami ludzkimi. W latach 2011-2012 stosowano w leczeniu krótko działające analogi insuliny oraz długo działające insuliny ludzkie.

Według rekomendacji PTD zaleca się hospitalizację celem wdrożenia insulinoterapii po raz pierwszy lub wdrożenia leczenia metodą intensywnej terapii z użyciem pompy insulinowej [263]. W sytuacji jednak, gdy zapewniona była specjalistyczna opieka ambulatoryjna wdrożenie leczenia odbywało się w ramach tej opieki.

W zależności od czasu trwania cukrzycy, wieku chorej w chwili rozpoznania choroby, obecności lub braku powikłań kobiety ciężarne z cukrzycą przedciężową podzielono na grupy według klasyfikacji P. White z 1949 roku [246]:

Klasa A – wystarczające leczenie dietetyczne; dowolny czas trwania nietolerancji glukozy,

Klasa B – wystąpienie cukrzycy po 20 roku życia i/lub czas trwania cukrzycy do 10 lat,

Klasa C – wystąpienie cukrzycy między 10 i 19 rokiem życia i/lub czas trwania cukrzycy 10-19 lat,

Klasa D – występowanie cukrzycy przed 10 rokiem życia i/lub czas trwania cukrzycy powyżej 20 lat i/lub obecna retinopatia prosta lub nadciśnienie tętnicze,

Klasa R – retinopatia proliferacyjna lub wylewy do szkła szklistej,

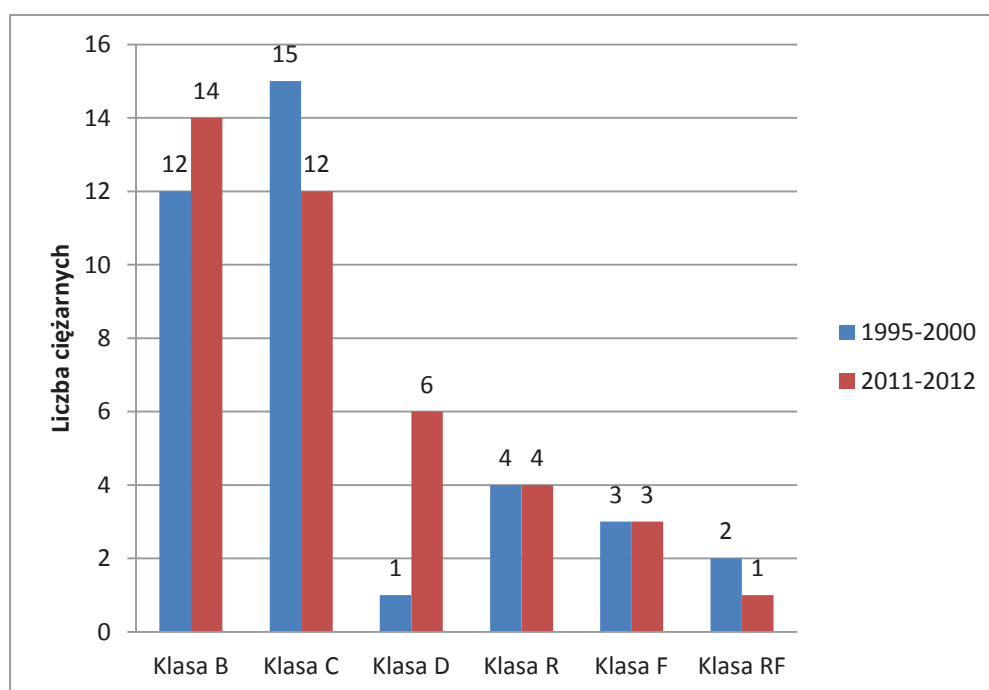
Klasa F – nefropatia; białkomocz powyżej 0,5g/dobę,

Klasa RF – kryteria klasy R i F,

Klasa H – Choroba niedokrwienno serca i kardiomiopatia cukrzycowa,

Klasa T – stan po transplantacji nerki.

Ryc. 1 Podział ciężarnych wg klasyfikacji White w grupie z cukrzycą przedciążową.



W badanych grupach ciężarnych analizie poddano wiek, rodzinne występowanie cukrzycy, dane z wywiadu położniczego: przebieg poprzednich ciąż pod względem poronień, wielorództwa, zgonów okołoporodowych, występowania masy urodzeniowej noworodka powyżej 4000g. Analizie poddano również obecność chorób metabolicznych: nadciśnienia i niedoczynności tarczycy jak i występowanie nadwagi lub otyłości przed ciążą oraz zmienność indeksu masy ciała BMI (Body Mass Index, indeks masy ciała) w przebiegu ciąży.

Indeks masy ciała wyznaczono na podstawie wzoru matematycznego:
 $BMI = (\text{masa (kg)}) / ((\text{wzrost(m)}^2))$

Badane kobiety ciężarne podzielono na cztery grupy po uwzględnieniu masy ciała:

- niedowaga: $BMI \leq 18,5$,
- prawidłowa masa ciała: $BMI = 18,5 - 24,9$,
- nadwaga $BMI = 25 - 29,9$,
- otyłość $BMI > 30$.

W całej badanej grupie oceniano stopień wyrównania cukrzycy poprzez ocenę stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i średniej glikemii zarówno w I jak i w III trymestrze, a także obecność cukromoczu, białkomoczu i obecności ciał ketonowych w moczu kobiet ciężarnych.

Analizie poddano także występowanie powikłań ciąży takich jak: nadciśnienie indukowane ciążą PIH (Pregnancy-Induced Hypertension, nadciśnienie indukowane ciążą), nadciśnienie tętnicze, infekcje dróg moczowych, wielowodzie, niedoczynność tarczycy, cholestaza ciążowa, zagrażający poród przedwczesny oraz powikłania naczyniowe jak nefropatia i retinopatia.

W ocenie okresu okołoporodowego uwzględniono: tydzień i sposób zakończenia ciąży, wskazania do zabiegowego rozwiązania ciąży oraz masę urodzeniową i stan noworodka wg skali Apgar. Uwzględniając skalę Apgar oceniano: kolor skóry noworodka, akcję serca, reakcję na bodźce, napięcie mięśni i częstość oddechów. Punktacji dokonywano w 1., 3. i 5. minucie po urodzeniu. Noworodki, które otrzymały 8-10 punktów były urodzone w stanie dobrym. Dzieci ocenione poporodowo na 4-7 punktów wg Apgar wymagały podaży tlenu i ścisłej obserwacji, natomiast w ciężkim stanie były noworodki urodzone z 0-3 punktami w skali [249]. Analizie poddano najczęściej występujące powikłania występujące u noworodków matek z cukrzycą takie jak: makrosomia, zaburzenia metaboliczne

pod postacią hipoglikemii, hipomagnezemia, hipokalcemii, a także występowanie infekcji wewnątrzmacicznych i pourodzeniowych oraz zespołu zaburzeń oddychania (RDS).

Wiek ciążowy obliczano na podstawie reguły Naegelego (pierwszy dzień ostatniej miesiączki minus 3 miesiące plus 7 dni plus rok). Poronieniem określano zakończenie ciąży przed 23. tygodniem ciąży, porodem przedwczesnym – zakończenie pomiędzy 23. a 37. tygodniem ciąży, a poród o czasie – poród, który odbył się po skończonym 37. tygodniu ciąży [249].

Dzięki rozbudowanym możliwościom kontroli przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą dążono do rozwiązania ciąży poprzez poród fizjologiczny w terminie porodu wyznaczonym przez regułę Naegelego. Wcześniejsze ukończenie ciąży było wynikiem zagrożenia zdrowia matki w wyniku powikłań cukrzycy lub wskazaniami położniczymi. Sposób zakończenia ciąży związany był z aktualną sytuacją położniczą.

Analizy średniego stężenia glikemii i HbA1c oraz BMI dokonywane były przy zastosowaniu podziału ciąży na trzy trymestry (każdy trymestr odpowiada średnio 13,4 tygodnia). Do pierwszego trymetru zaliczono ciężarne od początku ciąży do 14. tygodnia ciąży, do drugiego od 15. do 27. tygodnia, natomiast do trzeciego – od 28. do ukończenia ciąży [249].

Dane dotyczące przebiegu ciąży i porodu uzyskano retrospektywnie z dokumentacji ambulatoryjnej z przychodni przyklinicznej oraz z dokumentacji szpitalnej zebranej podczas ostatniego pobytu zakończonego porodem. Dane dotyczące porodu i stanu noworodka oraz ewentualnych powikłań u noworodka oceniano na podstawie dokumentacji medycznej szpitala.

Metodologia badań statystycznych

Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel wersja 2007 oraz pakietu statystycznego Statistica wersja 8.5. W opisie statystycznym danych ilościowych posłużono się klasycznymi miarami położenia jak średnia arytmetyczna i mediana, oraz odchyleniem standardowym i rozstępem jako ogólnymi miarami zmienności. Normalność rozkładu zmiennych i równość wariancji badanej cechy w grupach badano odpowiednio testem W. Shapiro-Wilka i testem równości wariancji. Przy porównaniu dwóch grup dla danych ilościowych posłużono się testem t-Studenta dla danych parametrycznych o rozkładzie normalnym i jednorodnych wariancjach oraz testem U Manna-Whitneya w wypadku niestwierdzenia spełnienia powyższych założeń. Aby ocenić statystyczną istotność różnic danych nieparametrycznych jakościowych zbudowano tabele kontyngencji dla porównywanych zmiennych i zastosowano testy chi-kwadrat. W zależności od liczebności próbek oraz liczebności oczekiwanych zastosowano test chi-kwadrat Pearsona, metodę najwyższej wiarygodności, test z poprawką Yatesa lub dokładny test Fishera. We wszystkich testach statystycznych za poziom statystycznej istotności różnic przyjęto $p < 0,05$.

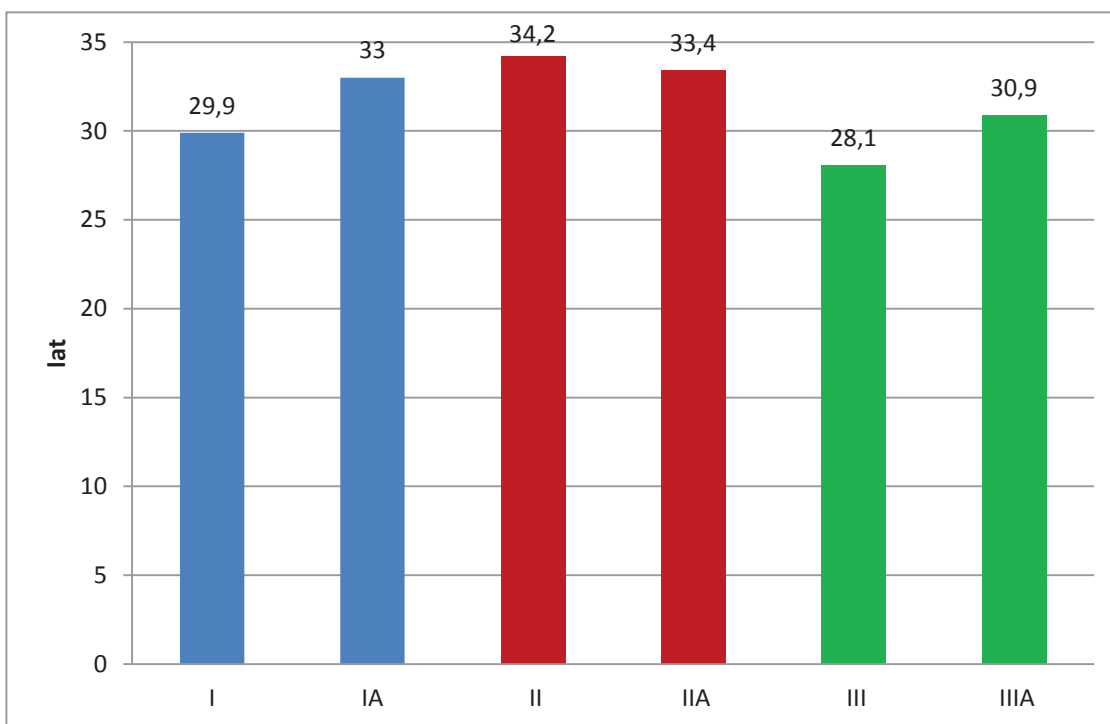
IV. WYNIKI

1. Analiza danych socjologicznych grupy.

Najmłodsza pacjentka miała 17 lat, a najstarsza 44 lata. Poronienia w wywiadzie obserwowano u 59 badanych kobiet, co stanowiło 43% badanej grupy. Porody zakończone cięciem cesarskim obserwowano u 90 kobiet ciężarnych w analizowanej grupie, co stanowiło 32,8% grupy.

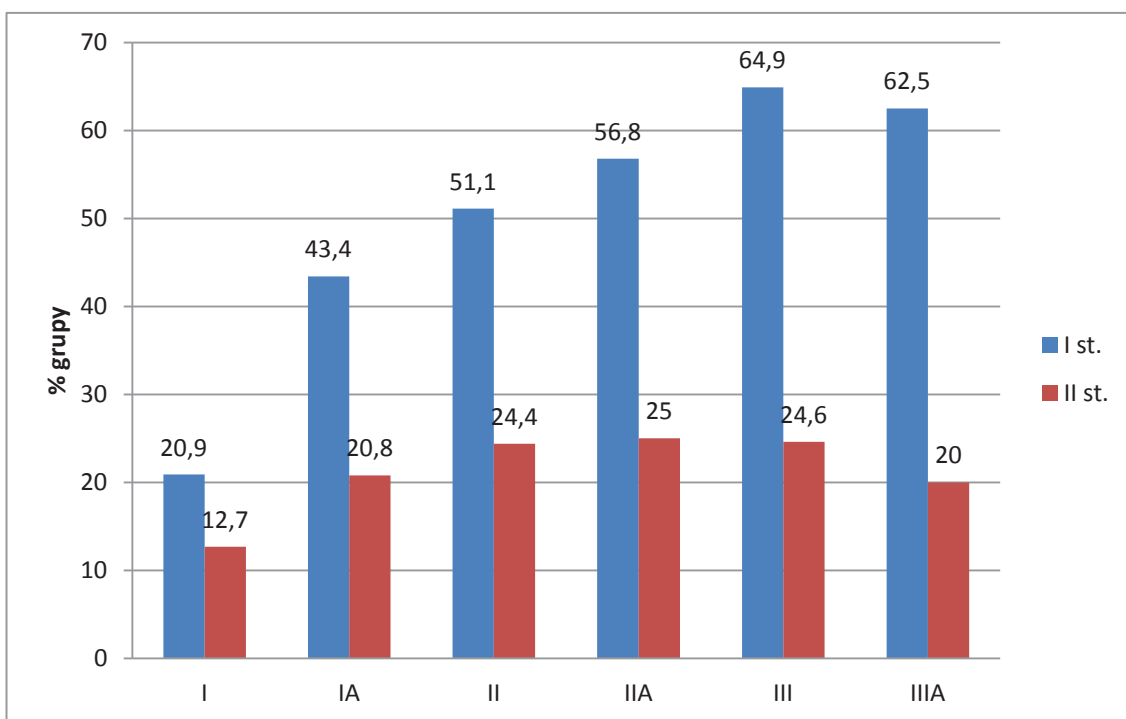
W analizowanych grupach średni wiek ciężarnych wynosił następująco: w grupie I – 29,9 lat, w grupie IA – 33,0, w grupie II – wynosił 34,2, w grupie IIA 33,4, natomiast w grupie III – 28,1 lat, a w grupie IIIA – 30,9 lat (Ryc. 2). Zaobserwowano wzrost średniego wieku kobiet będących w ciąży w obserwowanym przedziale czasowym. Wyższy statystycznie wiek badanych kobiet stwierdzono w grupie IA i IIIA w stosunku do grup odpowiednio I i III ($p=0,002$, $p=0,01$).

Rycina 2. Średni wiek kobiet ciężarnych w poszczególnych grupach.



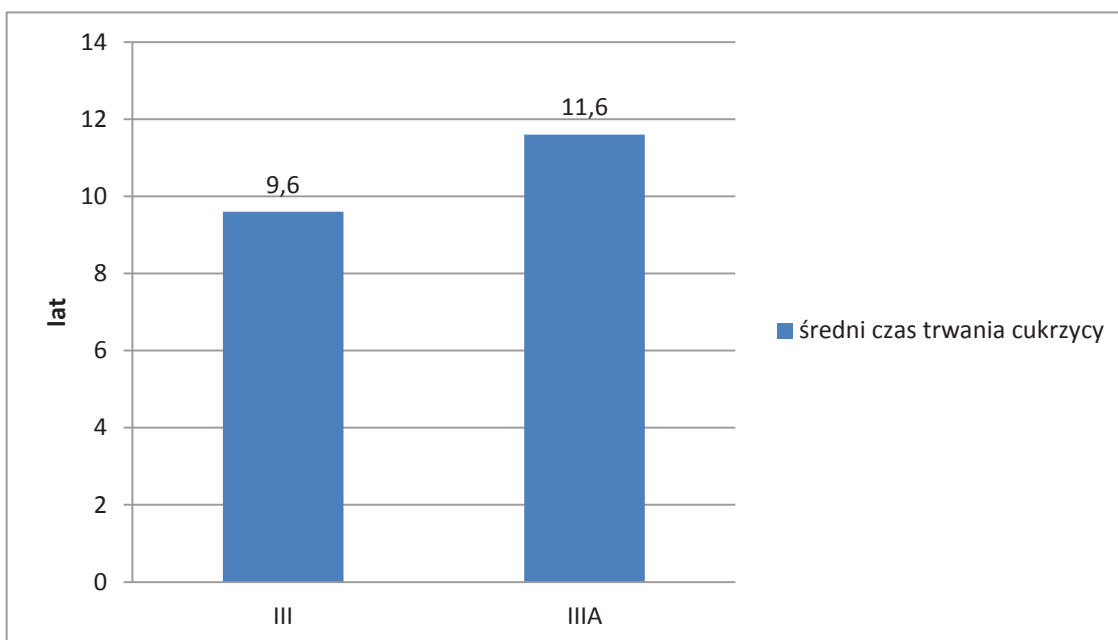
Rodzinne występowanie zachorowania na cukrzycę określono w zależności od stopnia pokrewieństwa osoby chorującej w rodzinie (Ryc. 3). Występowanie cukrzycy w rodzinie, zarówno na poziomie I i II stopnia pokrewieństwa znacząco zwiększyło się w grupie IA w porównaniu do grupy I. W przypadku I stopnia pokrewieństwa w grupie I odsetek zachorowań wynosił 20,9%, a w grupie IA wzrósł do 43,4%. Różnica wartości była statystycznie znamienna ($p=0,05$). W grupach II i IIA oraz III i IIIA utrzymywał się na podobnym poziomie występowania na przestrzeni dziesięciolecia i nie wykazywał różnic statystycznych ($p=0,7$).

Rycina 3. Rodzinne występowanie cukrzycy w zależności od stopnia pokrewieństwa.



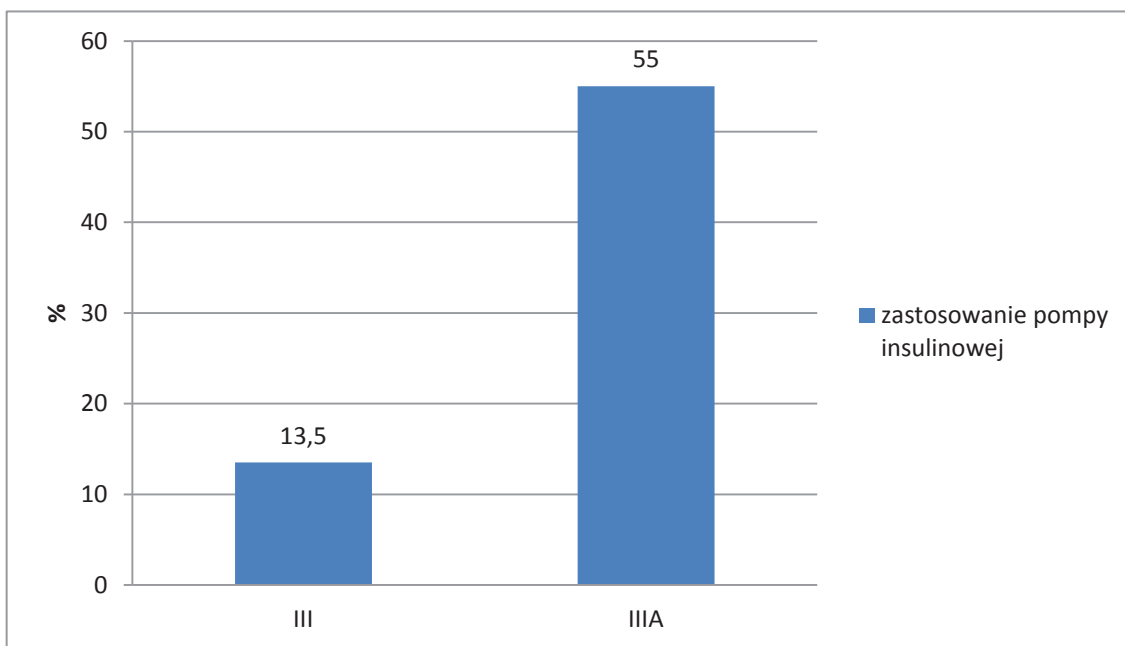
Na rycinie 4. przedstawiono średni czas trwania cukrzycy przedciążowej w grupach III i IIIA. W grupie III czas ten wynosił 9,6 lat, a w grupie IIIA – 11,6 lat. Różnice wartości nie były statystycznie istotne.

Rycina 4. Średni czas trwania cukrzycy przedciążowej.



W ciąży z cukrzycą przedciążową przeanalizowano zastosowanie systemu ciągłego podawania insuliny podskórnie (pompa insulinowa). Stwierdzono, że w grupie III pompa insulinowa znajdowała zastosowanie u 13,5% badanej grupy, natomiast w grupie IIIA odsetek ciężarnych stosujących pompę zwiększył się do 55% (Ryc.5). Różnice wartości były istotne statystycznie ($p=0,001$).

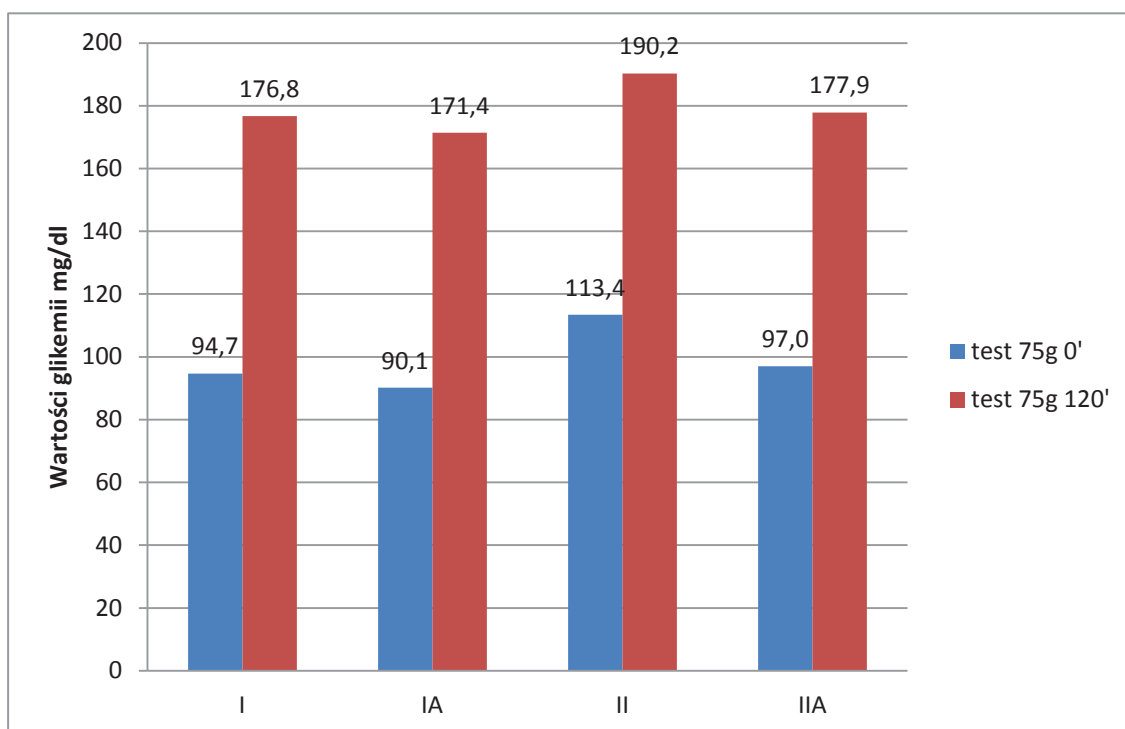
Rycina 5. Odsetek ciężarnych leczonych za pomocą pompy insulinowej.



2. Analiza kliniczna grupy i czynników ryzyka cukrzycy.

Diagnostykę cukrzycy oparto na testach doustnego obciążenia 75g glukozy. W grupie II stwierdzono istotnie wyższe wartości stężenia glukozy, na podstawie których rozpoznano cukrzycę w ciąży w porównaniu do grupy IIA. Wartość glukozy na czczo wynosiła średnio 113,4 mg/dl i 190,2 mg/dl po 2 godzinach testu w II grupie oraz odpowiednio 97,0mg/dl i 177,9 mg/dl w grupie IIA ($p < 0,004$). Natomiast w grupie I i IA średnia glikemia w omawianym teście była podobna i wynosiła 94,7mg/dl i 90,1mg/dl na czczo oraz 176,7mg/dl i 171,4mg/dl po obciążeniu glukozą. Różnice wartości nie były statystycznie znamienne ($p = 0,1$; $p = 0,4$). Dane przedstawiono na rycinie 6.

Rycina 6. Średnie wartości testu obciążenia glukozą.



Oceniając czynniki ryzyka występowania cukrzycy ciążowej w badanym materiale w omawianych przedziałach czasowych stwierdzono istotną tendencję spadkową liczby ciężarnych, u których masa poprzednio urodzonego noworodka wynosiła powyżej 4000g oraz występowania otyłości przed ciążą. W grupie I wysoką masę urodzeniową zgłaszało 18,2% ciężarnych, w grupie IA 11,3%, w grupach tych nie wykazano różnicy istotnej statystycznie ($p=0,3$). Natomiast w grupie II i IIA wartości te różniły się statystycznie i stanowiły odpowiednio 22,2% i 6,8% ciężarnych ($p=0,03$). Występowanie czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy przedstawiono na rycinie 7.

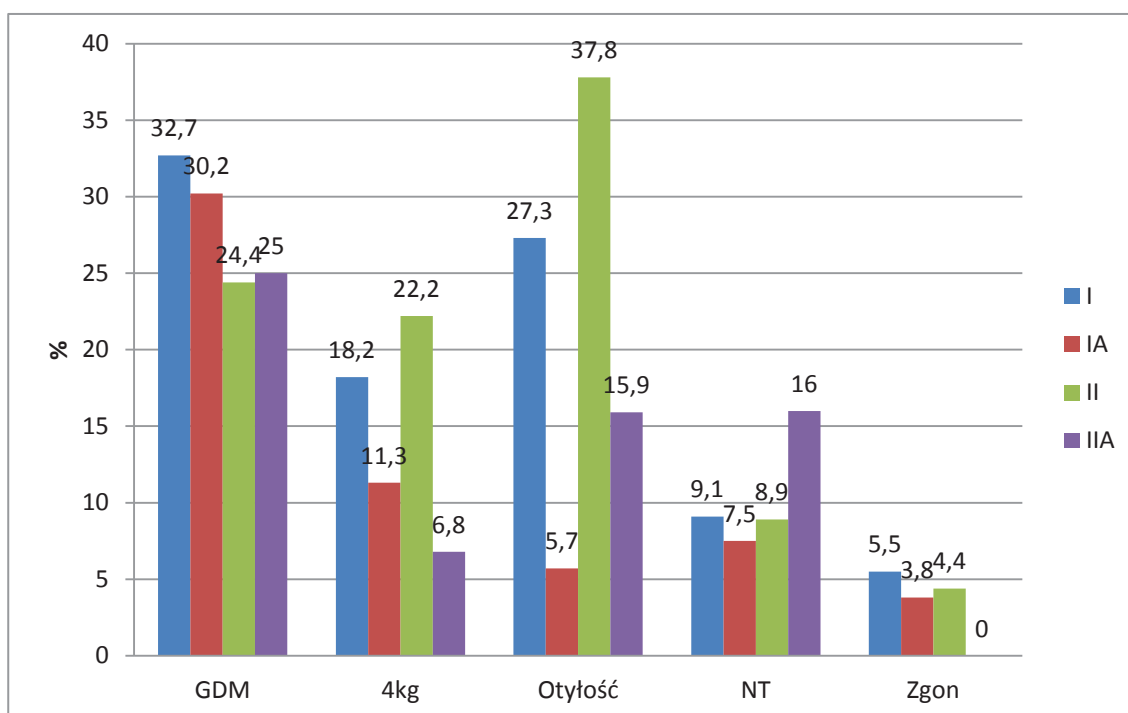
W grupie I i II stwierdzono wysoki odsetek ciężarnych z otyłością na podstawie wskaźnika BMI. Otyłość obserwowano u 27,3 % kobiet z grupy I i 37,8% z grupy II. Występowanie otyłości ocenianej jako czynnik ryzyka zmniejszył się istotnie w grupie IA do 5,7% kobiet oraz w grupie IIA do 15,9% grupy. Różnice wartości były statystycznie znamienne (odpowiednio $p=0,002$, $p=0,02$).

Występowanie cukrzycy ciąży w wywiadzie zgłaszało ok. 30% kobiet z grupy I i IA oraz ok. 25% z grupy II i IIA. Nie wykazano istotnej znamienności statystycznej przy ocenie tego parametru (odpowiednio $p=0,7$; $p=0,9$).

Udział procentowy zgonów okołoporodowych (śmierć płodu po 24 tygodniu ciąży) w wywiadzie zmniejszył się w czasie obserwacji. Początkowo w I grupie wynosił 5,5%, a następnie uległ zmniejszeniu do 3,8% ($p=0,6$). Natomiast w II grupie wynosił 4,4%, a w grupie II nie obserwowano tego powikłania w wywiadzie. Różnice wartości były istotne statystycznie ($p=0,05$).

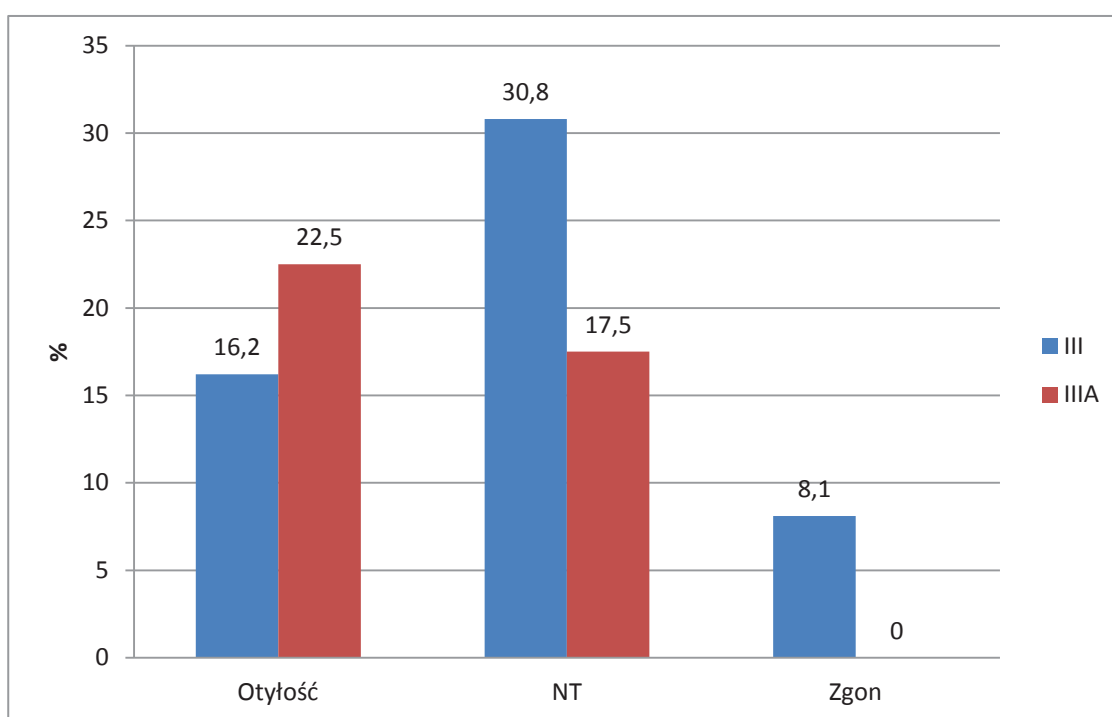
W analizie grup II i IIA zaobserwowano zwiększony odsetek ciężarnych z cukrzycą obciążonych dodatkowo nadciśnieniem tętniczym. W grupie II nadciśnienie tętnicze występowało u 8,9% ciężarnych, a w grupie IIA u 16,0% badanych. Różnice wartości były istotne statystycznie ($p=0,05$).

Rycina 7. Występowanie czynników ryzyka cukrzycy ciąży.



Natomiast w analizie ciężarnych z cukrzycą przedciążową stwierdzono zwiększający się odsetek kobiet ze stwierdzoną otyłością, który wynosił 16,2% w grupie III oraz 22,5% w grupie IIIA. Różnice wartości nie były jednak istotne statystycznie ($p=0,4$). Natomiast w grupie III nadciśnienie tętnicze było najbardziej istotnym powikłaniem ciąży i stanowiło 30,8% grupy. W grupie IIIA odsetek ten zmniejszył się do 17,5%. Różnica wartości była istotna statystycznie ($p=0,01$). Występowanie zgonów okołoporodowych w wywiadzie uległo istotnemu zmniejszeniu. W grupie IIIA nie zanotowano żadnego zgonu, różnica wartości była znamienna statystycznie ($p=0,05$). Dane przedstawiono na rycinie 8.

Rycina 8. Czynniki ryzyka w grupie z cukrzycą przedciążową.



W badanej grupie oceniono częstość występowania poronień poprzednich ciąży. Wraz z wyższym stopniem zaawansowania cukrzycy stwierdzono coraz wyższy odsetek poronień w analizowanych grupach. W grupie I dotyczył 21,8% kobiet, w II grupie – 28,8%, a III – 32,4%. W trakcie obserwacji nastąpiło ogólne zmniejszenie odsetka poronień w grupach IA, IIA, IIIA w stosunku do grup I, II, III i wynosiło odpowiednio 13,2%, 15,9%, 22,5%.

Tabela 1. Częstość występowania poronień i porodów w wywiadzie.

	Grupa I n (%)	Grupa IA n(%)	Grupa II n(%)	Grupa IIA n(%)	Grupa III n(%)	Grupa IIIA n(%)
Poronienia	12(21,8)	7(13,2)	13(28,8)	7(15,9)	12(32,4)	9(22,5)
Pierwiastki	9(16,4)	25(47,2)	7(15,6)	17(38,6)	18(48,6)	19(47,5)
1 poród w wywiadzie	17(30,9)	15(28,3)	13(4,4)	15(34,1)	12(32,4)	12(30)
2 i więcej porodów w wywiadzie	29(52,7)	13(24,5)	25(55,5)	12(27,2)	7(18,9)	9(27,5)
wieloródki	46(83,6)	28(52,8)	38(84,4)	27(61,4)	19(51,4)	21(52,5)

W tabeli 1 dotyczącej rodności w grupach przedstawiono udział procentowy pierwiastek, wieloródek. Stwierdzono, że w każdej grupie z cukrzycą dominowały wieloródki. Udział procentowy uległ zmniejszeniu w czasie obserwacji w czasie. W latach 1995-2000 wieloródki z cukrzycą GDM G1 stanowiły 83,6%, a z GDM G2 84,4% grupy. Natomiast w latach 2011-2012 udział wieloródek uległ zmniejszeniu. W grupie IA wieloródki stanowiły 52,8%, w grupie IIA 61,4%. Różnica wartości w grupach I i IA oraz II i IIA były istotne statystycznie ($p=0,04$). Zaobserwowano, iż w grupie z cukrzycą ciążową w latach 2011-2012 (grupa IA, IIA) udział pierwiastek był wyższy i wynosił w grupie IA 47,2% a w grupie IIA 38,6%. W odstępie czasowym udział ten zwiększył się w pierwszej grupie niemalże 3 krotnie, w drugiej ok. 2,5 krotnie.

3. Analiza udziału leczenia szpitalnego

Chore z cukrzycą w ciąży znajdują się w grupie ciąż o wysokim ryzyku wystąpienia powikłań, w związku z czym częściej wymagają opieki szpitalnej w czasie ciąży. Stwierdzono jednak, iż w ostatnich latach istotnie zmniejszył się odsetek hospitalizowanych pacjentek z cukrzycą ciążową i w grupie IA stanowił zaledwie 7,5%, a w grupie IIA 50,0%. W latach 1995- 2000 wszystkie ciężarne z cukrzycą podlegały hospitalizacji w celu ustalenia odpowiedniego postępowania. Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Częstość hospitalizacji w poszczególnych grupach.

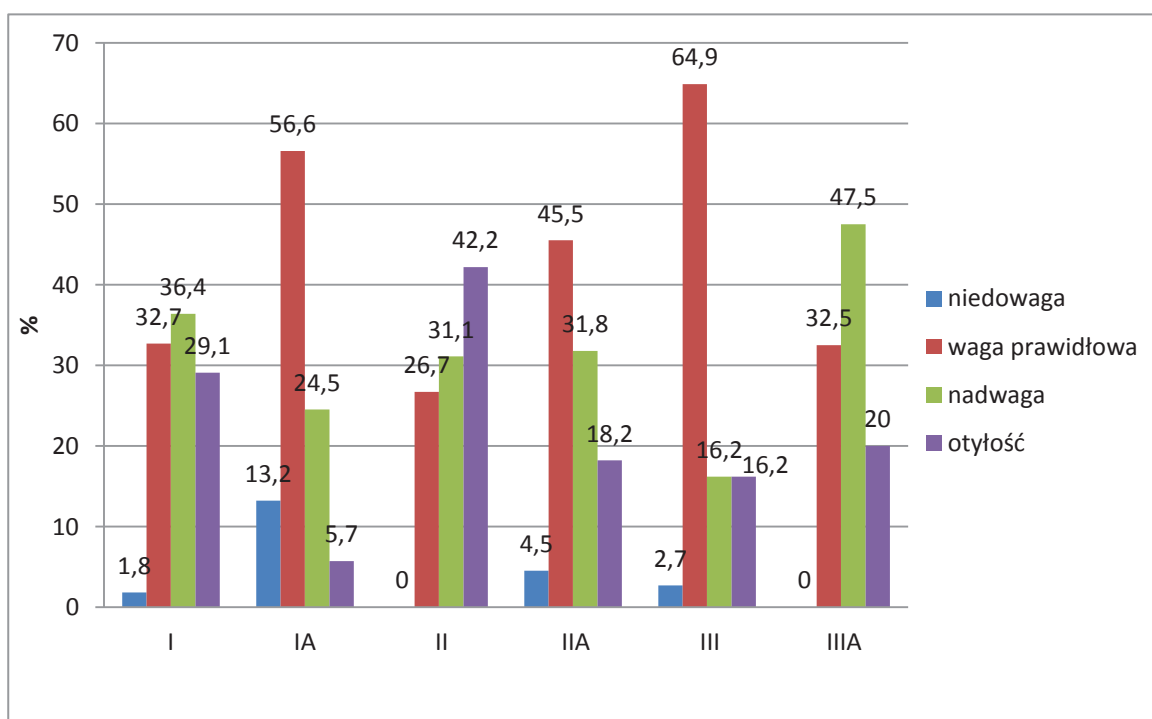
	Grupa I n(%)	Grupa IA n(%)	Grupa II n(%)	Grupa IIA n(%)	Grupa III n(%)	Grupa IIIA n(%)
1 raz	36(65,5)	4(7,5)	22(48,9)	17(38,6)	11(29,7)	23(57,5)
2 razy	17(30,9)	0	20(44,4)	5(11,4)	3(8,1)	7(17,5)
3 i więcej	2(3,6)	0	3(6,7)	0	23(62,2)	7(17,5)
Brak hospitalizacji	0	49(92,5)	0	22(50)	0	3(7,5)
ogółem	55(100)	4(7,5)	45(100)	22(50)	37(100)	37(92,5)

W grupie I i IA średnia liczba hospitalizacji, wśród ciężarnych które podlegały opiece szpitalnej nie różniła się istotnie statystycznie ($p=0,1$). Porównując grupy II IIA zaobserwowano zmniejszającą się w czasie obserwacji częstość pobytów szpitalnych wśród hospitalizowanych. Różnica wartości była istotna statystycznie ($p=0,02$). Podobnie w grupie IIIA stwierdzono mniejszą średnią ilość pobytów szpitalnych przypadających na pacjentki hospitalizowane. W grupie III zaobserwowano średnio 2,6 pobytu w czasie ciąży, a w grupie IIIA 1,6. Różnice wartości były istotna statystycznie ($p=0,0007$).

4. Analiza czynników wpływających na zaburzenia w gospodarce węglowodanowej.

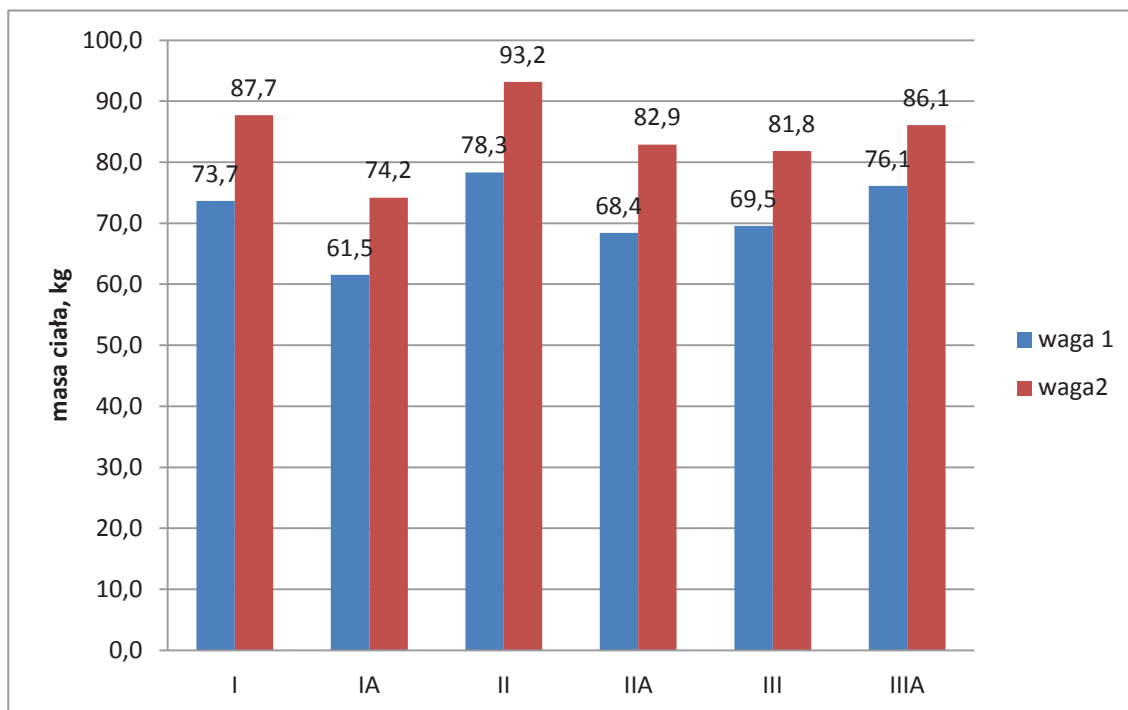
Ze względu na silną zależność wagi przedciążowej i przyrostu wagi w czasie ciąży przeanalizowano strukturę grupy pod względem indeksu masy ciała. Najwyższy odsetek kobiet z nadwagą stwierdzono w grupie IIIA – 47,5% oraz w grupie I – 36,4%. Ciężarne z otyłością najczęściej obserwowano w grupie II 42,2% i w grupie I – 29,1%. Zaobserwowano statystycznie zmniejszenie występowania otyłości porównując grupy I i IA, oraz II i IIA. Natomiast stwierdzono wzrost odsetka ciężarnych z BMI odpowiadającym nadwadze w grupie IIIA w stosunku do grupy III - odpowiednio z 16,2% do 47,5% (Ryc. 9).

Rycina 9. Ocena grupy pod względem BMI.



W analizie przyrostu masy ciała w ciąży nie odnotowano istotnych różnic między grupami. Wyniki przedstawiono na rycinie 10.

Rycina 10. Przyrost masy ciała w ciąży w grupach.



5. Ocena stopnia wyrównania zaburzeń węglowodanowych w badanych grupach.

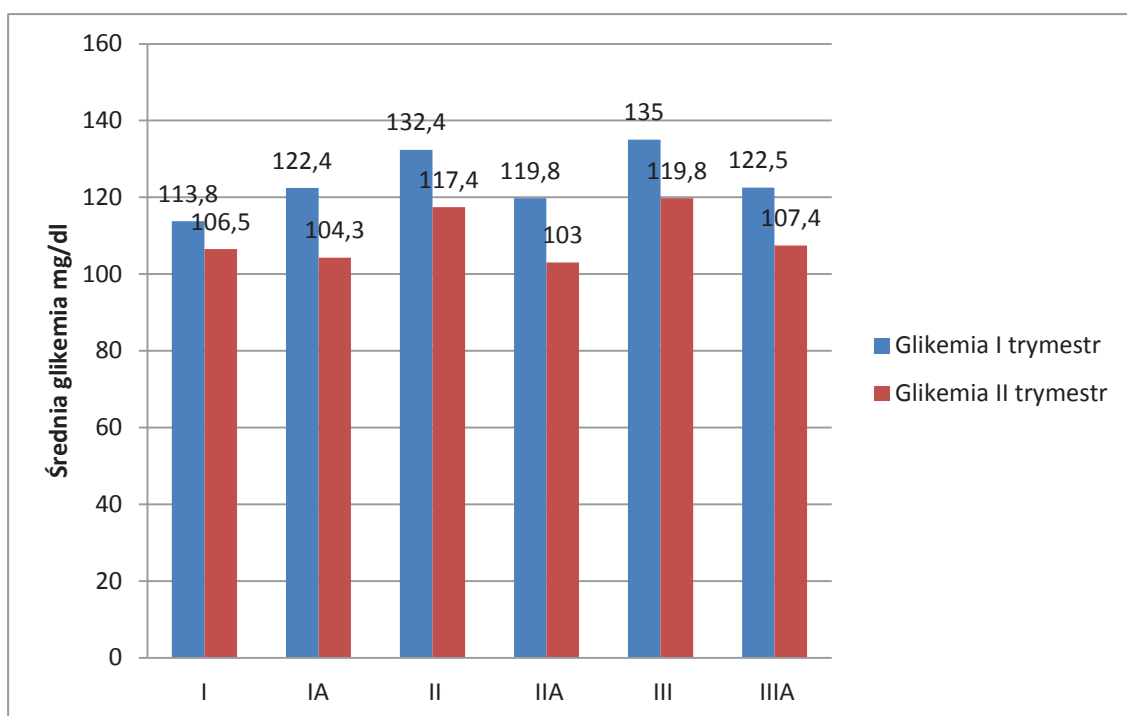
Podczas opieki nad ciążą z cukrzycą chore wykonywały oznaczenia stężenia glukozy we krwi oraz poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c). W grupie IA średnia glikemia była statystycznie wyższa na początku ciąży niż w grupie I ($p=0,01$). Natomiast poziom HbA1c, jako efekt leczenia cukrzycy, w obserwowanym odstępie czasowym pomiędzy grupami uległ znacznemu spadkowi. Różnice wartości były znamienne statystycznie ($p=0,0003$).

Istotnie statystycznie różnice wartości obserwowano również w grupach II - IIA. Średni poziom glikemii wynosił początkowo w grupie II 132,4mg/dl, a w grupie IIA zmniejszył się do 119,76mg/dl ($p=0,001$). Również w okresie okołoporodowym zaobserwowano spadek średniej glikemii z 117,4mg/dl do

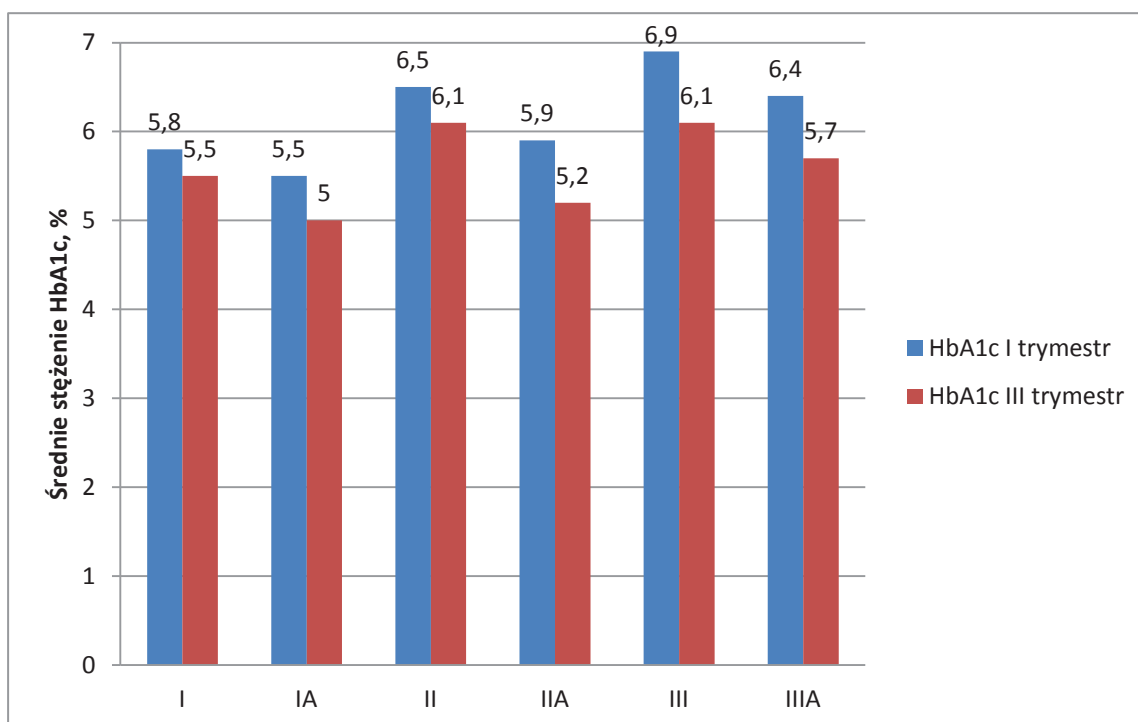
102,97mg/dl ($p < 0,0001$). Podobne istotnie statystyczne różnice wartości stwierdzono w poziomie HbA1c zarówno mierzonej w I jak i w II trymestrze ciąży (odpowiednio $p = 0,003$, $p < 0,0001$).

W badanym materiale grupy III i IIIA zarówno średni poziom glikemii jak i HbA1c w III trymestrze uległy zmniejszeniu co wykazały istotne statystyczne różnice wartości (odpowiednio $p = 0,0002$ dla glikemii i $p = 0,01$ dla HbA1c) (Ryc. 11, 12).

Rycina 11. Średnia wartość glikemii w I i III trymestrze ciąży.

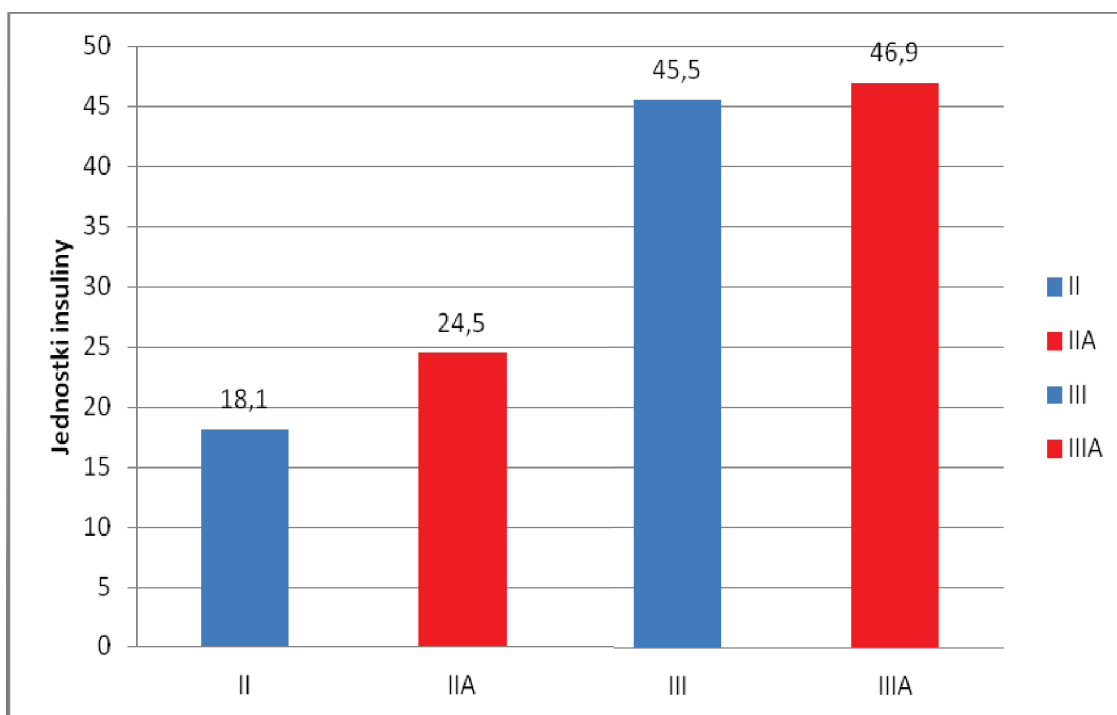


Rycina 12. Średnie wartości stężenia HbA1c w poszczególnych grupach.



Wśród ciężarnych z cukrzycą leczonych insuliną w czasie dziesięcioletniej obserwacji stwierdzono statystycznie wzrost średniej dawki leku: w grupie II – średnio 18,1 jednostek na dobę, w grupie IIA 24,5 jednostek ($p=0,02$). W grupie III i IIIA dawki stosowanej insuliny nie różniły się statystycznie ($p=0,7$) (Ryc 13).

Rycina 13. Średnia dawka dobowa insuliny w grupach.



Wyniki badania moczu pod względem obecności glukozy, białka, oraz ciał ketonowych w wartościach przekraczających zakres normy nie różniły się statystycznie między grupami mimo różnic w częstości ich występowania. Zaobserwowano ogólnie tendencję do zmniejszania się odsetka nieprawidłowych wyników, jedynie w grupie IA stwierdzono wzrost odsetka chorych z nieprawidłowym stężeniem ciał ketonowych w moczu. Wyniki zawarte zostały w tabeli 3.

Tabela 3. Udział procentowy chorych z nieprawidłowym wynikiem moczu.

	Grupa I n (%)	Grupa IA n (%)	Grupa II n (%)	Grupa IIA n (%)	Grupa III n (%)	Grupa IIIA n (%)
Białko w moczu	8 (14,5)	5 (9,4)	12 (26,6)	10 (22,7)	15 (40,5)	11 (27,5)
Cukier w moczu	7 (12,7)	4 (7,5)	14 (31,1)	3 (6,8)	18 (48,6)	13 (32,5)
Ciała ketonowe w moczu	11 (20,0)	18 (33,9)	16 (35,5)	11 (25,0)	12 (32,4)	8 (20,0)
Dobowa utrata białka(+)	5 (9,0)	3 (5,6)	12 (26,6)	7 (15,9)	17 (45,9)	9 (22,5)

5. Analiza powikłań ciąży obciążonej cukrzycą.

Analizie poddano występowanie powikłań ciąży obciążonej cukrzycą. Zaobserwowano zmniejszanie się odsetka powikłań ciąży w obserwowanym czasie. Stwierdzono tendencję spadkową w występowaniu wielowodzia, infekcji dróg moczowych w ciąży we wszystkich grupach. Częstość występowania PIH i cholestazy ciążowej nie różniła się istotnie statystycznie w badanych grupach. W grupie III i IIIA istotnie zmniejszył się odsetek porodów przedwczesnych i wynosił odpowiednio 21,6% i 5,0% ($p=0,02$). Na przestrzeni dziesięciolecia stwierdzono zwiększoną wykrywalność niedoczynności tarczycy ciąży w badanych grupach. Zaobserwowano także zwiększający się odsetek dodatkowego rozpoznania: „stan po cięciu cesarskim” w każdej z badanych grup. W grupie IA i IIA odsetek ten zwiększył się prawie dwukrotnie, natomiast w grupie IIIA zwiększył się trzykrotnie w porównaniu do grupy III wykazując statystyczną znamienność ($p=0,05$). Występowanie retinopatii i nefropatii utrzymywało się z tą samą częstością w grupach z cukrzycą przedciążową. Wartości liczbowe i procentowe przedstawia tabela 4.

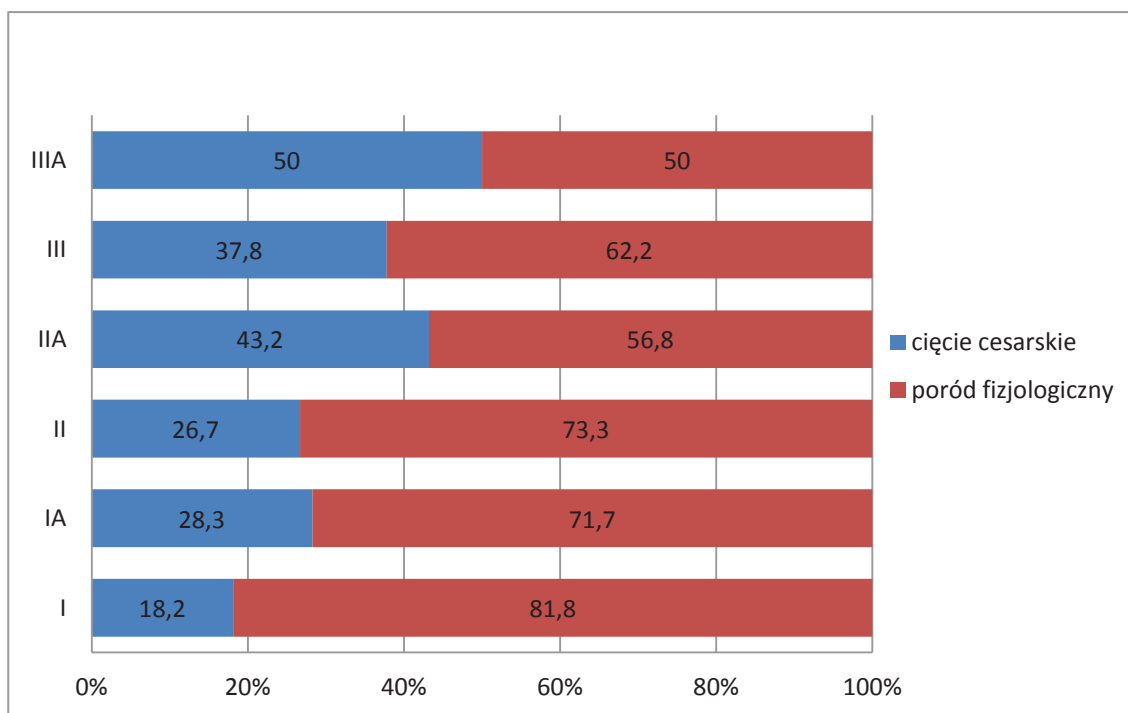
Tabela 4. Występowanie powikłań w ciąży.

	Grupa I n(%)	Grupa IA n(%)	Grupa II n(%)	Grupa IIA n(%)	Grupa III n(%)	Grupa IIIA n(%)
Wielowodzie	5(9,1)	2(3,7)	4(8,8)	2(4,5)	3(8,1)	1(2,5)
Infekcje dróg moczowych	4(7,3)	2(3,7)	4(8,8)	3(6,8)	7(18,9)	4(10,0)
PIH	6(10,9)	4(7,5)	8(17,7)	5(11,3)	5(13,5)	6(15,0)
Niedoczynność tarczycy	5(9,1)	10(18,8)	4(8,8)	7(15,9)	5(13,5)	9(22,5)
Zagrażający poród przedwczesny	2(3,6)	2(3,7)	2(4,4)	2(4,5)	7(18,9)	1(2,5)
cholestaza	2(3,6)	1(1,8)	1(2,2)	1(2,2)	0	0
Stan po cięciu cesarskim	6(10,9)	11(20,0)	4(8,8)	9(20,5)	4(10,8)	11(27,5)
Nefropatia					5(13,5)	4(10,0)
Retinopatia					6(16,2)	5(12,5)

6. Czas i sposób rozwiązania ciąży.

Na przedstawionej poniżej rycinie 14 zobrazowano sposób zakończenia ciąży w grupach.

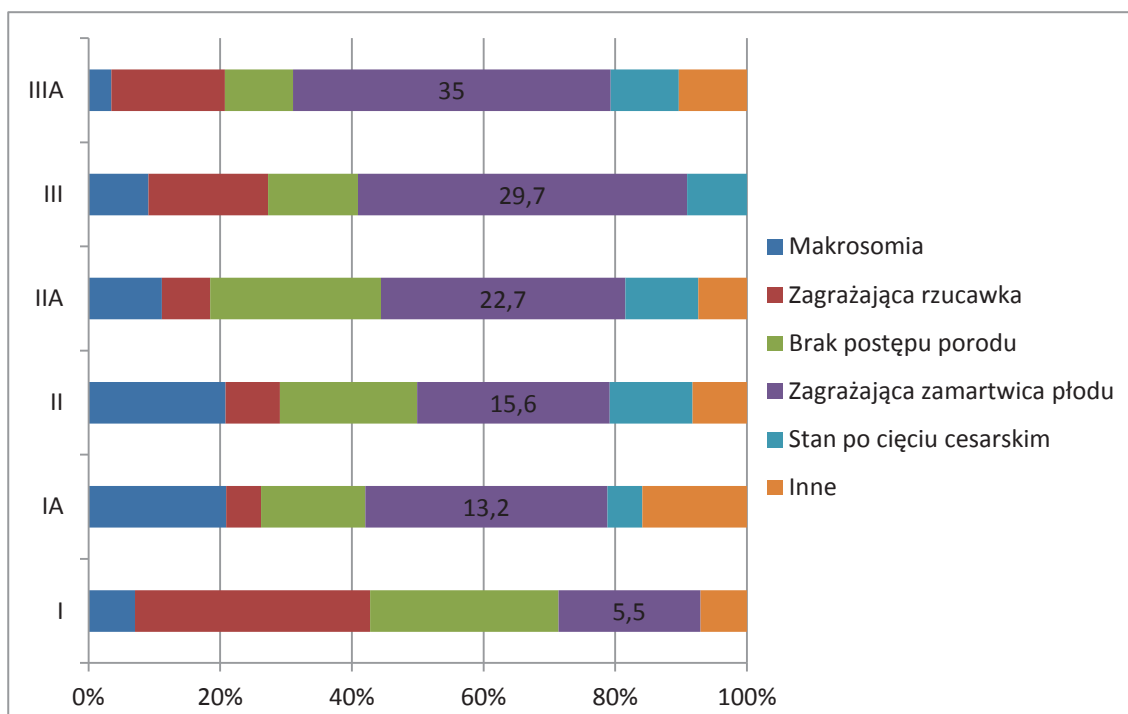
Rycina 14. Sposób zakończenia ciąży.



Zakończenie ciąży przez cięcie cesarskie w I grupie odnotowano u 18,2% pacjentek, natomiast w IA odsetek ten zwiększył się do 28,3% grupy. Podobnie wzrost cięć cesarskich odnotowano w grupie IIA w stosunku do grupy II, odsetki wynosiły odpowiednio 43,2% i 26,7%. Różnice wartości były statystycznie znamienne ($p=0,05$). Tendencję do operacyjnego rozwiązania ciąży zaobserwowano też w grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową i wynosił on w grupie III 37,8% a w grupie IIIA – 50%. Różnica wartości nie była jednak statystycznie znamienna.

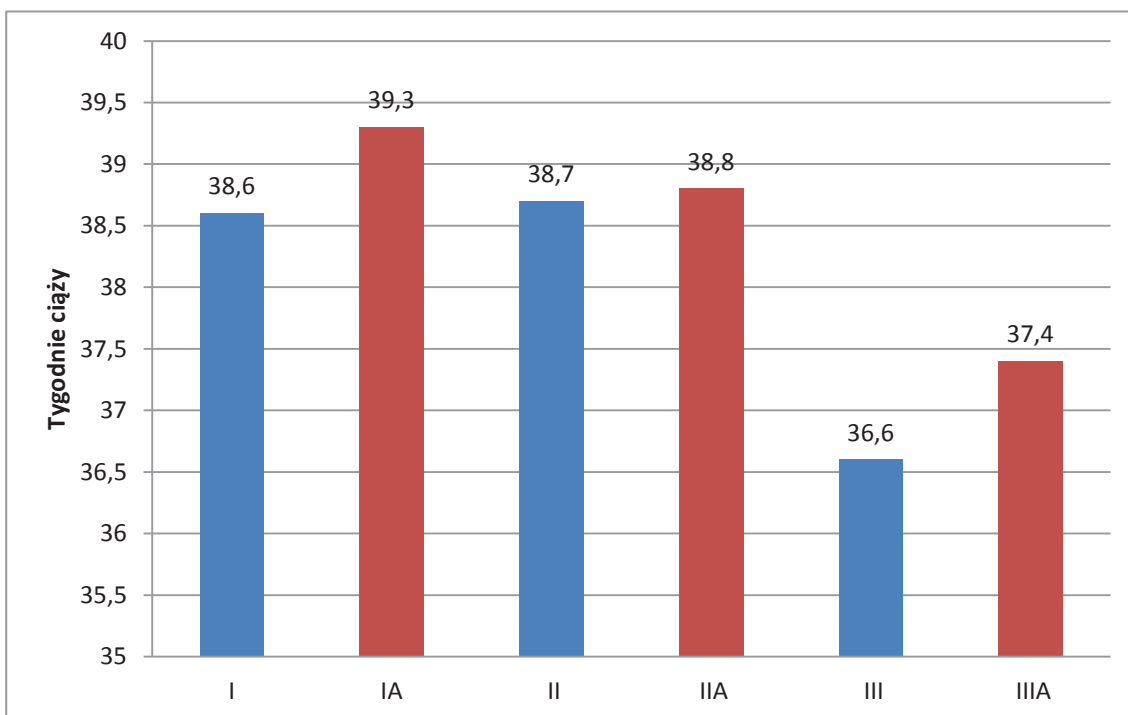
Analizie poddano dane dotyczące wskazań do wykonania zabiegu cięcia cesarskiego i stwierdzono, że najczęściej występującym wskazaniem do rozwiązania ciąży drogą laparotomii była zagrażająca zamartwica płodu. Wskazanie to zwiększyło się w czasie w poszczególnych grupach. W grupie I było obserwowane u 5,5% badanych i zwiększyło się w grupie IA do 13,2%. W grupie II stanowiło odsetek 15,6% i zwiększyło się do 22,7%. Tendencja wzrostowa dotyczyła też grup III i IIIA i wynosiła odpowiednio 29,7% i 35,0%. Różnice wartości nie były jednak statystycznie znamienne (Ryc. 15).

Rycina 15. Wskazania do zakończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego.



Średni wiek ciążowy, w którym nastąpiło rozwiązanie ciąży nie różnił się istotnie pomiędzy badanymi grupami, w grupie III i IIIA średni czas zakończenia ciąży był wcześniejszy i wynosił odpowiednio 36,6 i 37,4 tygodni ciąży (Ryc. 16).

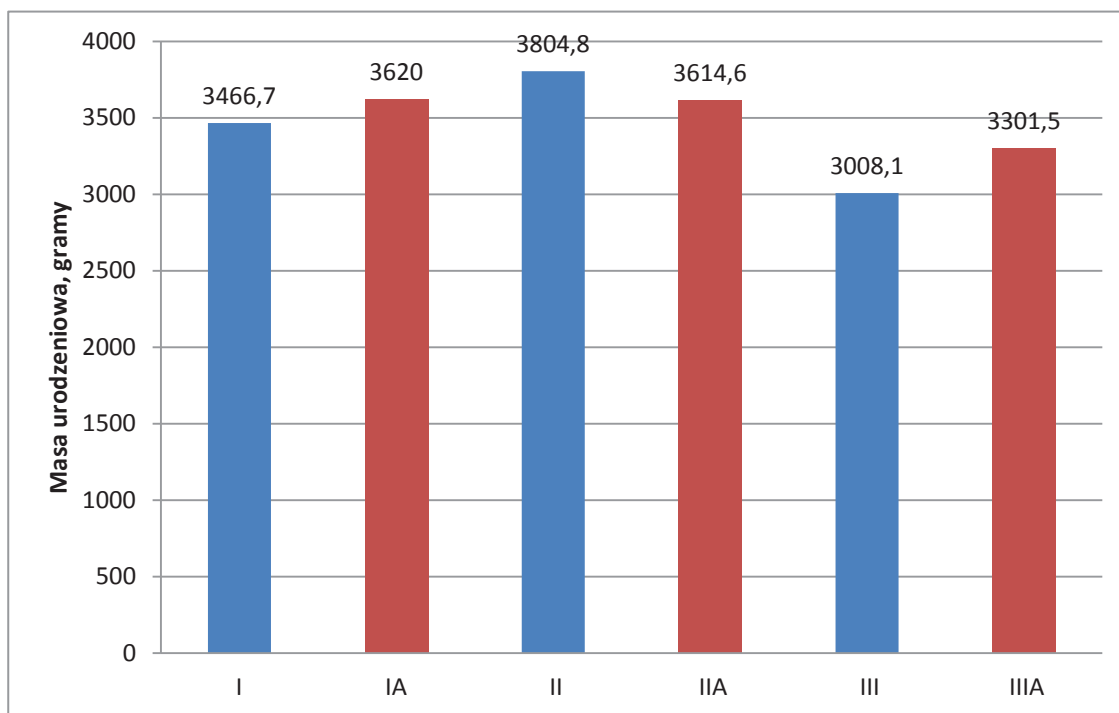
Rycina 16. Czas zakończenia ciąży w tygodniach.



7. Masa urodzeniowa i ocena stanu noworodków.

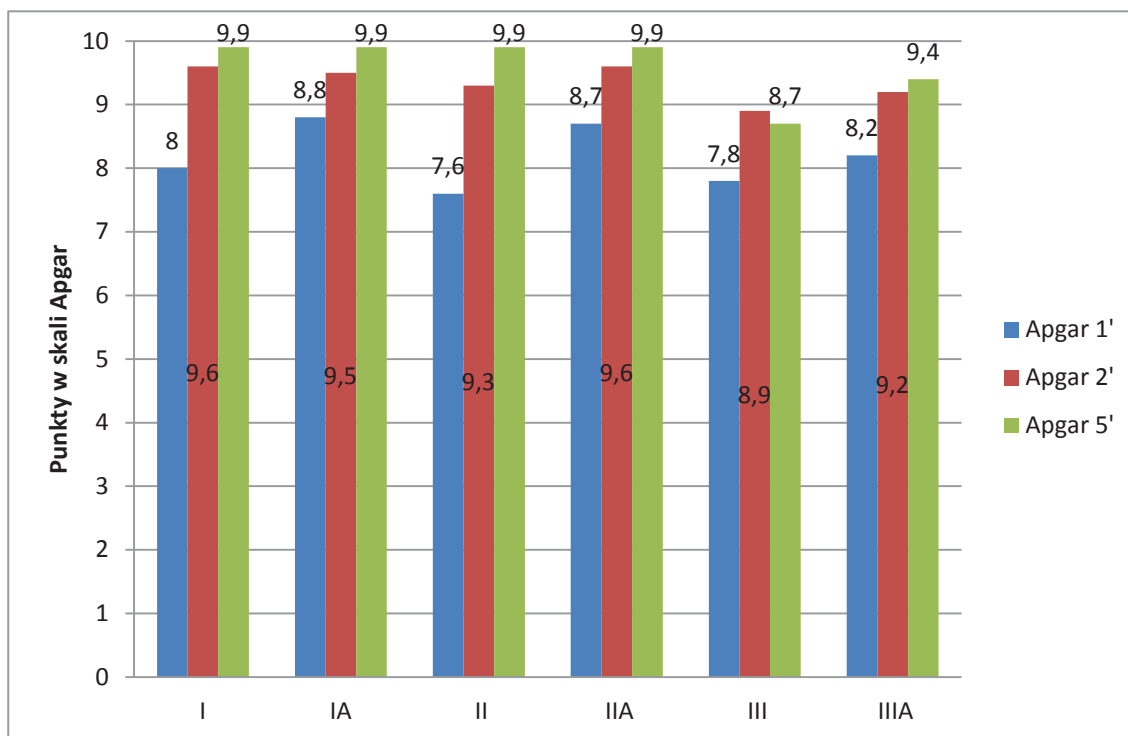
Przeprowadzona analiza średniej masy urodzeniowej noworodka nie wskazywała na istotne statystycznie różnice w badanych grupach. Stwierdzono, iż w grupie III ciężarnych (z cukrzycą przedciążową) w latach 2005-2000 była najniższa i wynosiła blisko 3008g (Ryc. 17).

Rycina 17. Masa urodzeniowa noworodków w grupach.



Stan poporodowy noworodków oceniono wg skali Apgar w 1., 2. i 5. minucie i ale tylko w 1. minucie stwierdzono statystycznie wyższą ocenę punktową w grupach z cukrzyca ciążową w 2011-2012 roku, w porównaniu do grupy z 1995-2000 roku. Średni wynik wynosił w grupie IA 8,8, w grupie IIA – 8,7, podczas gdy w grupie I wynosił 8,0 ($p=0,002$) a w grupie II – 7,6 ($p<0,001$). Natomiast wyniki stanu noworodków w grupach III i IIIA nie różniły się statystycznie. Wyniki przedstawiono na rycinie 18.

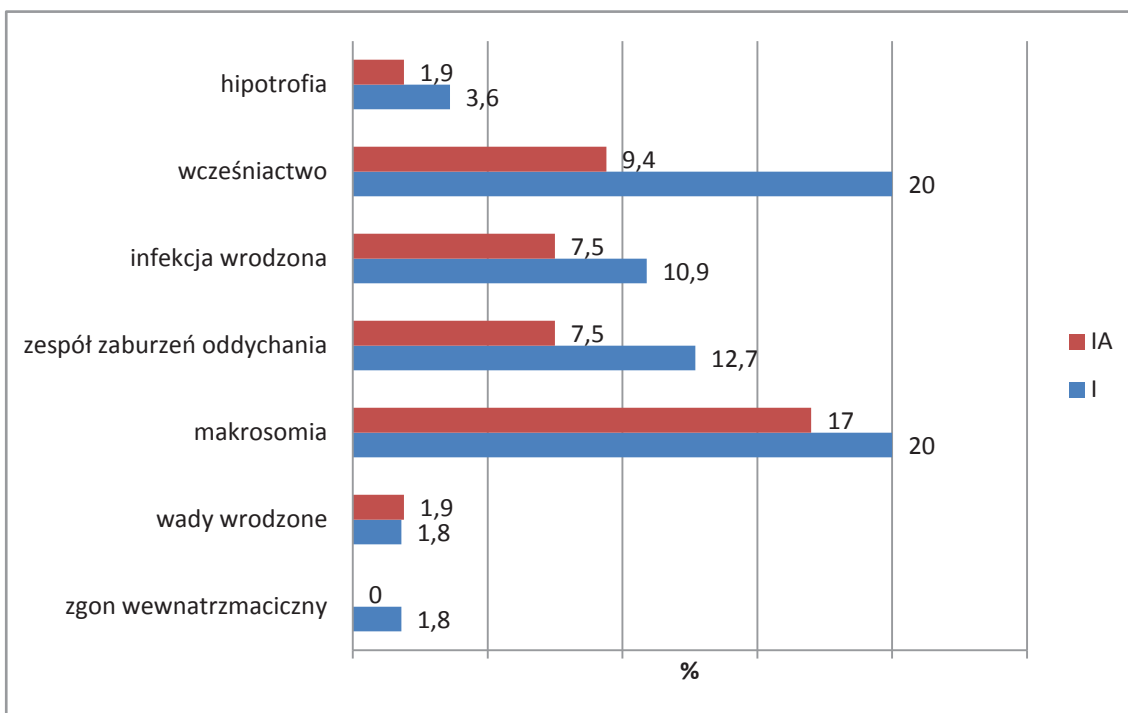
Rycina 18. Ocena stanu noworodków w skali Apgar.



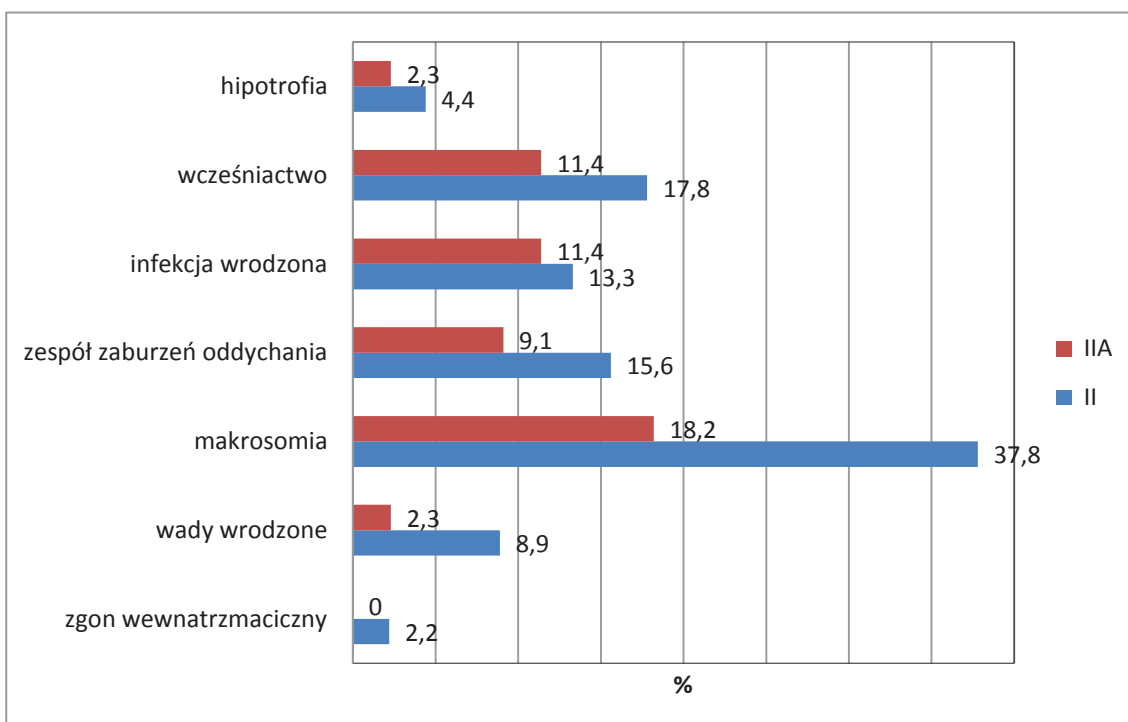
8. Ocena powikłań noworodkowych w grupach.

W przeprowadzonej analizie dokonano oceny występowania powikłań występujących u noworodków matek z cukrzycą (Ryc. 19, 20, 21). Stwierdzono tendencję spadkową występowania makrosomii noworodka, szczególnie porównując grupy II i IIA. W grupie II makrosomia występowała u 37,8 % noworodków, w grupie IIA uległa zmniejszeniu i dotyczyła 18,2%. Różnica wartości była znamienna statystycznie ($p=0,03$).

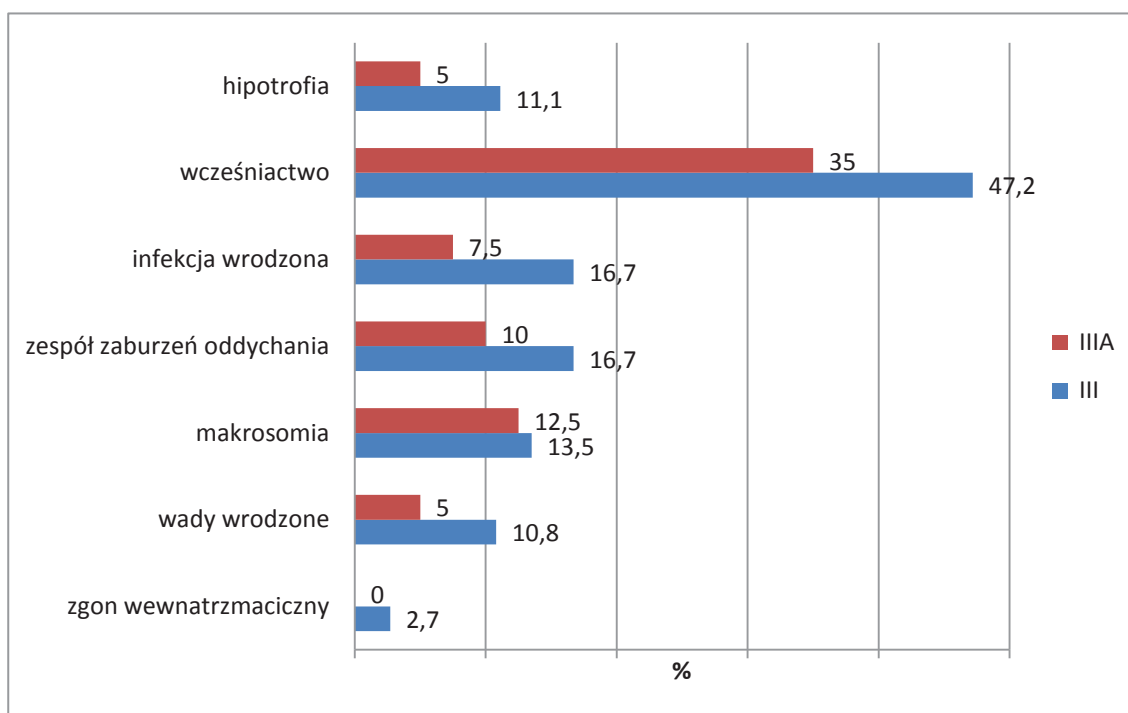
Rycina 19. Odsetek powikłań u noworodków matek z cukrzycą GDM G1.



Rycina 20. Odsetek powikłań u noworodków matek z cukrzycą GDM G2.



Rycina 21. Odsetek powikłań u noworodków matek z cukrzycą przedciążową.



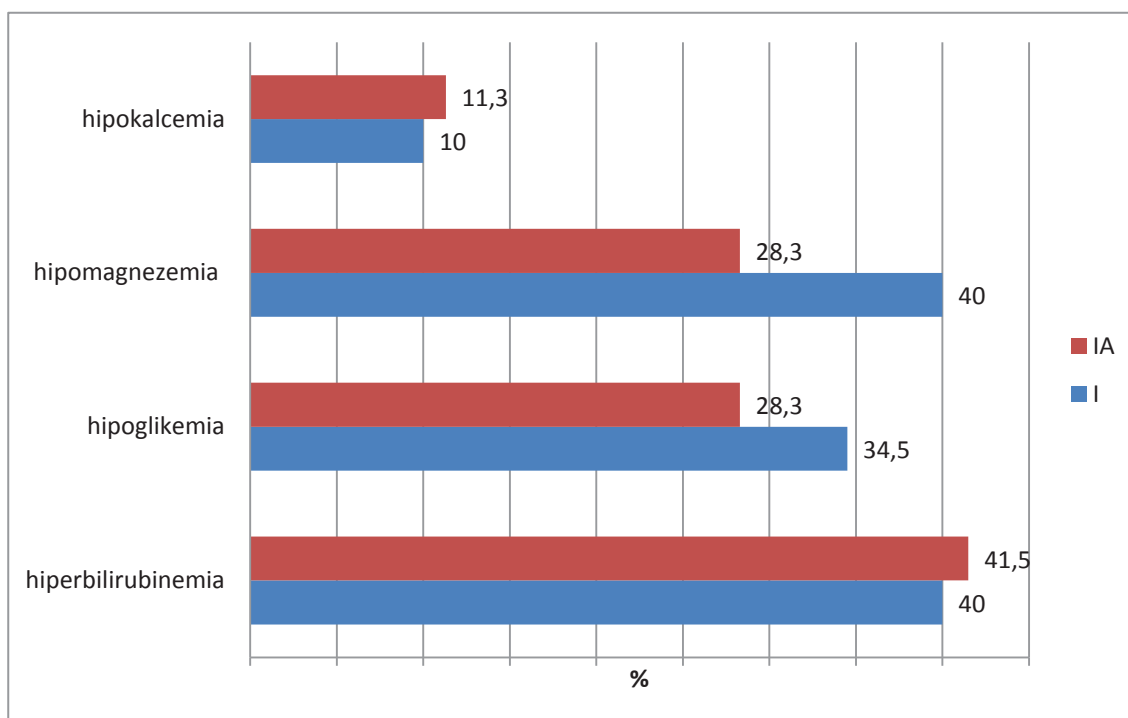
W badanej grupie noworodków matek z cukrzycą wykazano istotną zmianę dotyczącą średniego stężenia glukozy po porodzie. W grupie I stężenie to wynosiło 46,2mg/dl, a w grupie IA istotnie zwiększyło się do 54,8mg/dl ($p=0,04$). Podobny wzrost występował w grupach II i IIA i wynosił odpowiednio 42,5mg/dl oraz 52,0mg/dl. Różnice wartości były istotne statystycznie ($p=0,02$) (Ryc. 22, 23).

Analizie poddano odsetek występowania hipoglikemii u noworodków i stwierdzono, iż w grupie I i IA oraz III i IIIA odsetek noworodków z tym zaburzeniem nie różnił się istotnie i wynosił odpowiednio w grupie I i IA 34,5% i 28,3% ($p=0,4$) oraz w grupie III i IIIA 47,2% i 35,0% ($p=0,2$). W grupie z GDM G2 hipoglikemia występowała u 47,7% noworodków matek z grupy II i u 20,5% z grupy IIA co stanowiło istotną statystycznie różnicę wartości ($p=0,006$) (Ryc. 22, 23, 24).

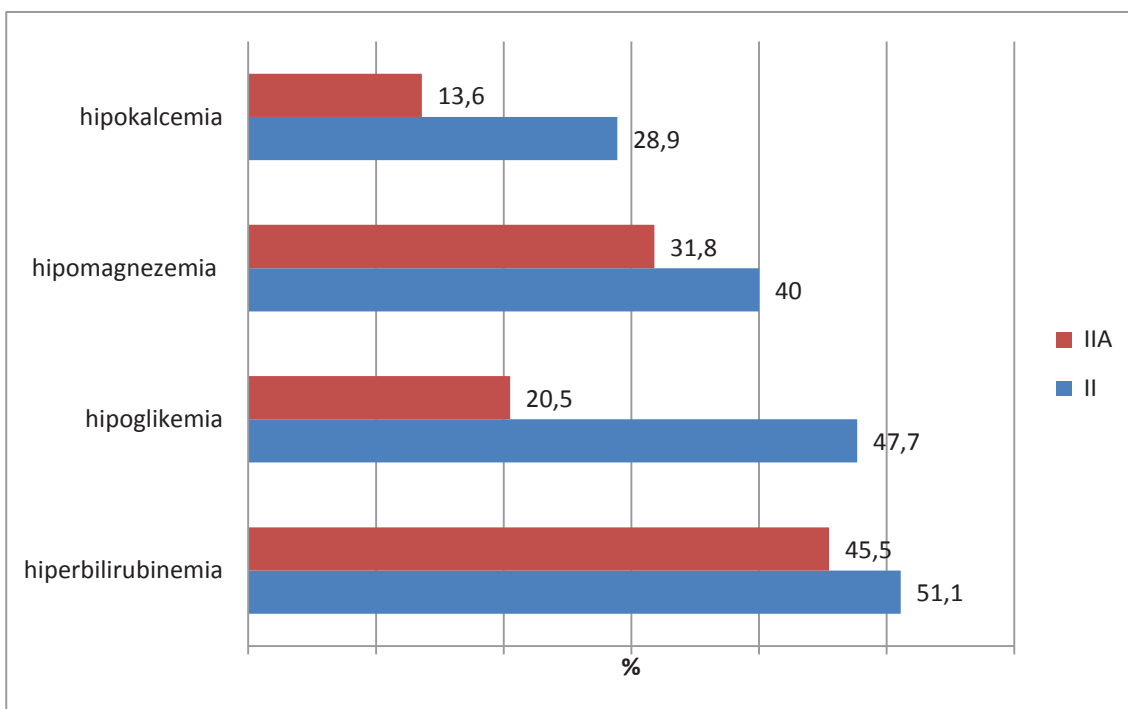
W trakcie obserwacji nie zanotowano istotnych różnic między grupami dotyczących występowania hiperbilirubinemii. Odsetek ten nie zmieniał się istotnie i dotyczył ok. 40-51% noworodków w grupie (Ryc. 22, 23, 24).

W ocenie dotyczącej występowania zaburzeń metabolicznych pod postacią hipokalcemii i hipomagnezemia zanotowano tendencję spadkową w czasie dziesięcioletniej obserwacji we wszystkich grupach co przedstawiono na rycinie 22, 23, 24. Natomiast w grupie z cukrzycą przedciążową IIIA stwierdzono statystycznie istotną różnicę wartości w odsetku noworodków z hipomagnezemia w stosunku do grupy III ($p=0,05$) (Ryc. 24).

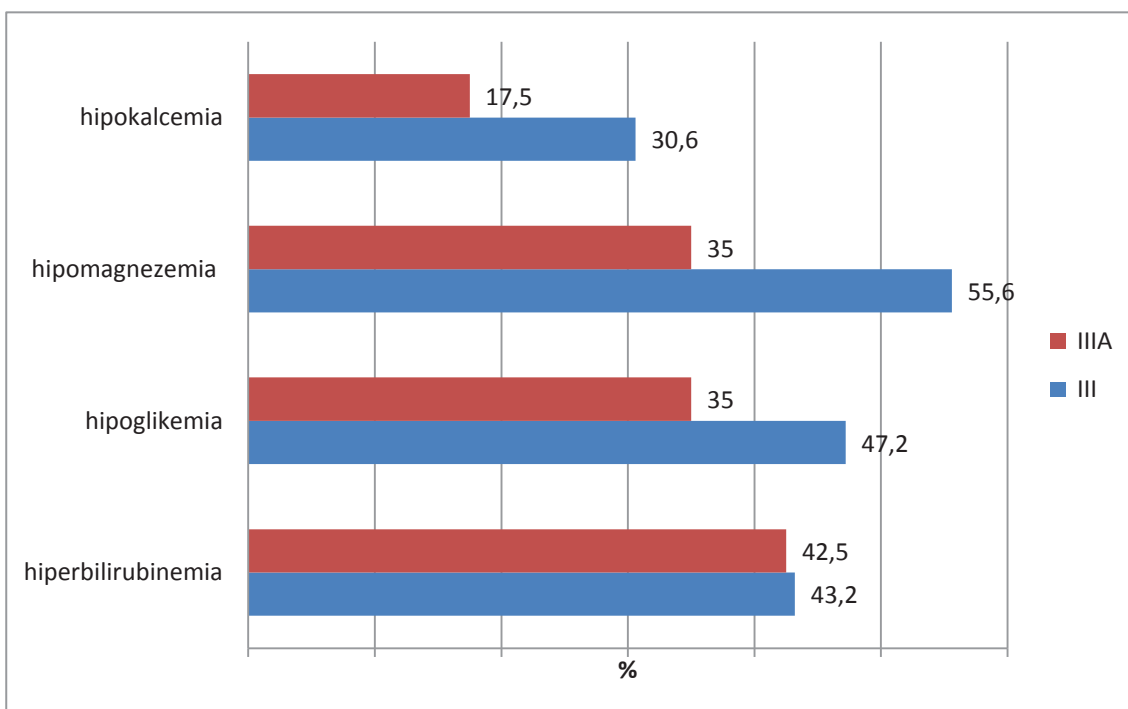
Rycina 22. Częstość zaburzeń metabolicznych u noworodków matek z GDM G1.



Rycina 23. Częstość zaburzeń metabolicznych u noworodków matek z GDM G2.



Rycina 24. Częstość zaburzeń metabolicznych u noworodków matek z cukrzycą przedciążową.



W analizie częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych oraz innych infekcji wrodzonych odsetek występowania nie różnił się w czasie obserwacji. Natomiast zmniejszyła się częstość występowania zespołu zaburzeń oddychania (RDS), wcześniactwa i hipotrofii. Podczas, gdy w latach 1995-2000 RDS występował w odsetku 12,7%, 15,5%, 16,2% odpowiednio w grupach I, II, III, tak w ostatnim okresie zmniejszył się do 7,5%, 9,0%, 7,5% (grupy IA, IIA, IIIA). Różnice wartości nie były jednak istotne statystycznie.

W badanych grupach poddano analizie występowanie wad u dzieci matek z cukrzycą w ciąży. W grupie I i IA stwierdzono podobny odsetek występowania wad, który wynosił odpowiednio 1,8% oraz 1,9%. W grupie II wady dotyczyły 8,9% noworodków, w grupie IIA nie zaobserwowano żadnej wady, różnica wartości była istotna statystycznie ($p=0,05$). W grupie III i IIIA odsetek występowania noworodków z wadą zmniejszył się z 10,8% na 5%, różnice wartości nie były znamienne statystycznie.

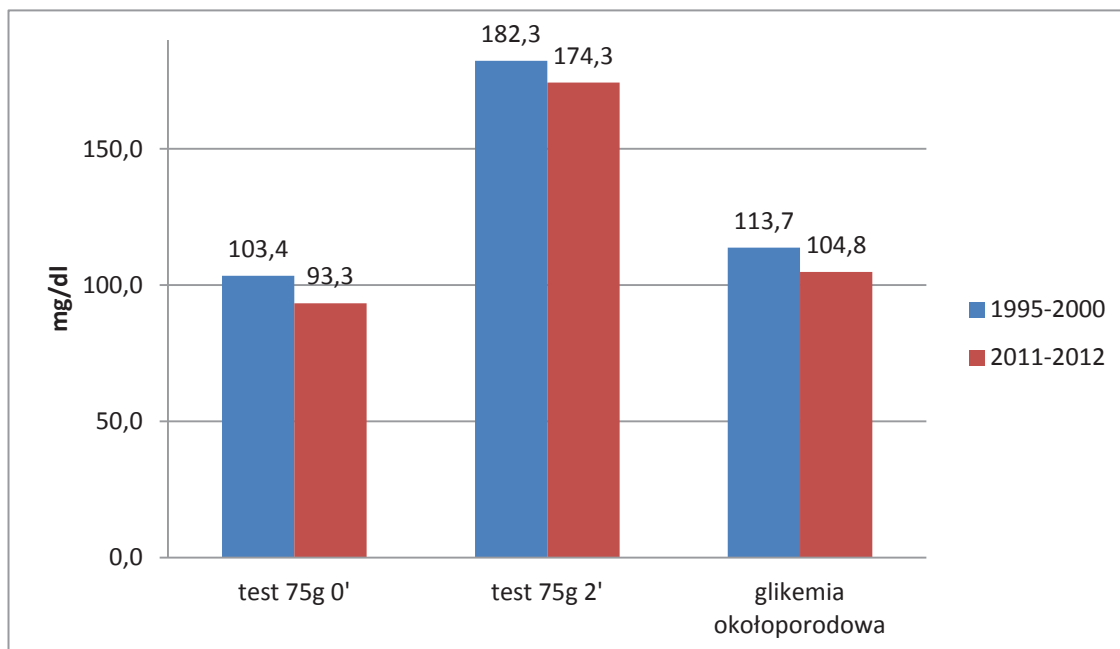
Dokonano analizy zgonów okołoporodowych u pacjentek z cukrzycą ciążową i stwierdzono jedynie pojedyncze zgony w każdej z grup z 1995-2000 roku. Natomiast w latach 2011-2012 nie stwierdzono zgonów okołoporodowych. Nie wykazano istotnych różnic statystycznych w badanych grupach.

9. Analiza grup ciężarnych z cukrzycą leczonych w latach 1995-2000 i 2011-2012.

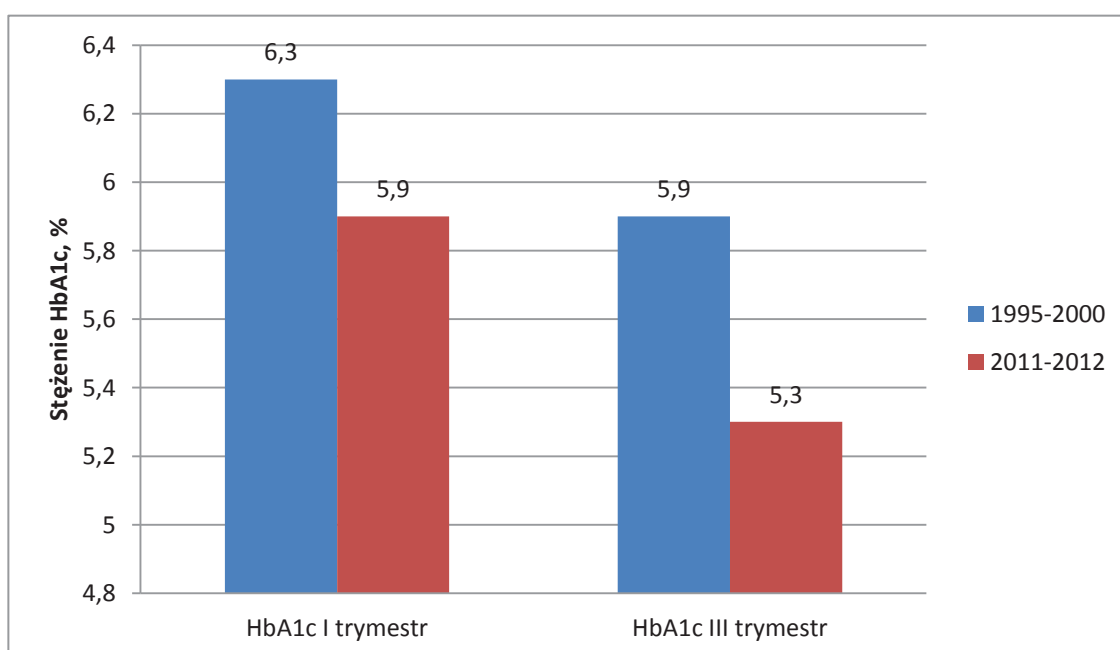
Podczas obserwacji ogólnej grup zaobserwowano znamienne statystycznie różnice dotyczące zwiększającego się w czasie wieku kobiet będących w ciąży ($p=0,01$). Średnia wieku w pierwszym przedziale czasu wynosiła 30,8 lat, w ostatnich latach natomiast 32,5. W badanych grupach w dziesięcioletniej obserwacji zaobserwowano tendencję do niższych, średnich wartości glikemii na czczo i po teście obciążenia 75g glukozy ($p=0,004$, $p=0,04$), jak również niższych średnich stężeń glikemii okołoporodowej ($p<0,001$) oraz lepszy stopień wyrównania gospodarki węglowodanowej (średnie wartości hemoglobiny

glikowanej) w I i III trymestrze ciąży ($p=0,001$, $p<0,001$). Omawiane wyniki przedstawiono na rycinie 25 i 26.

Rycina 25. Średnia wartość testu diagnostycznego i glikemii okołoporodowej

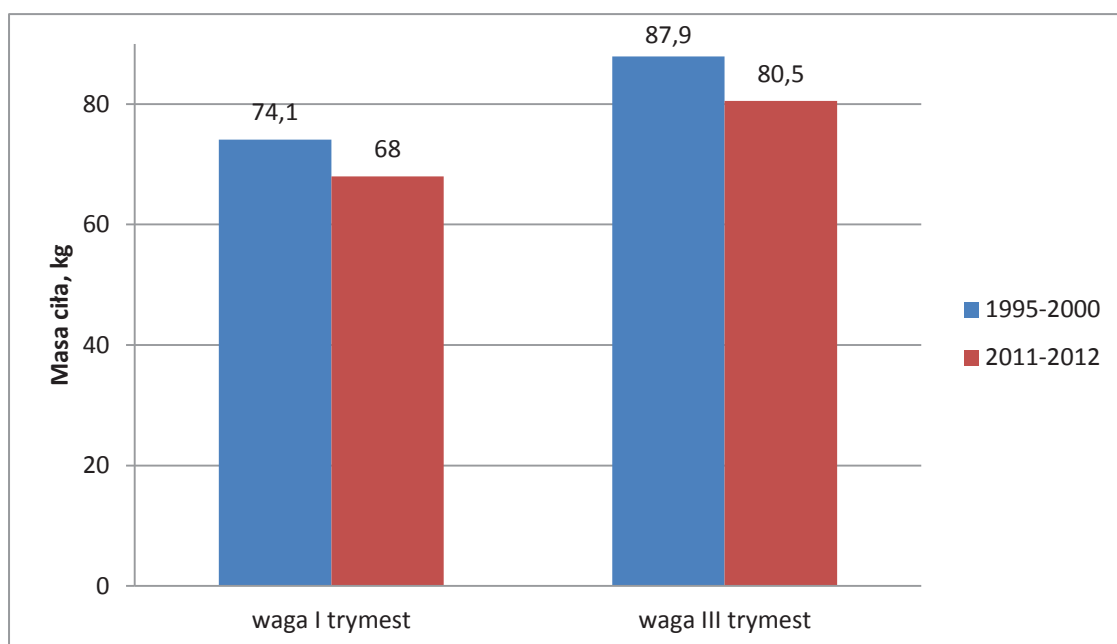


Rycina 26. Średnia wartość hemoglobiny glikowanej.

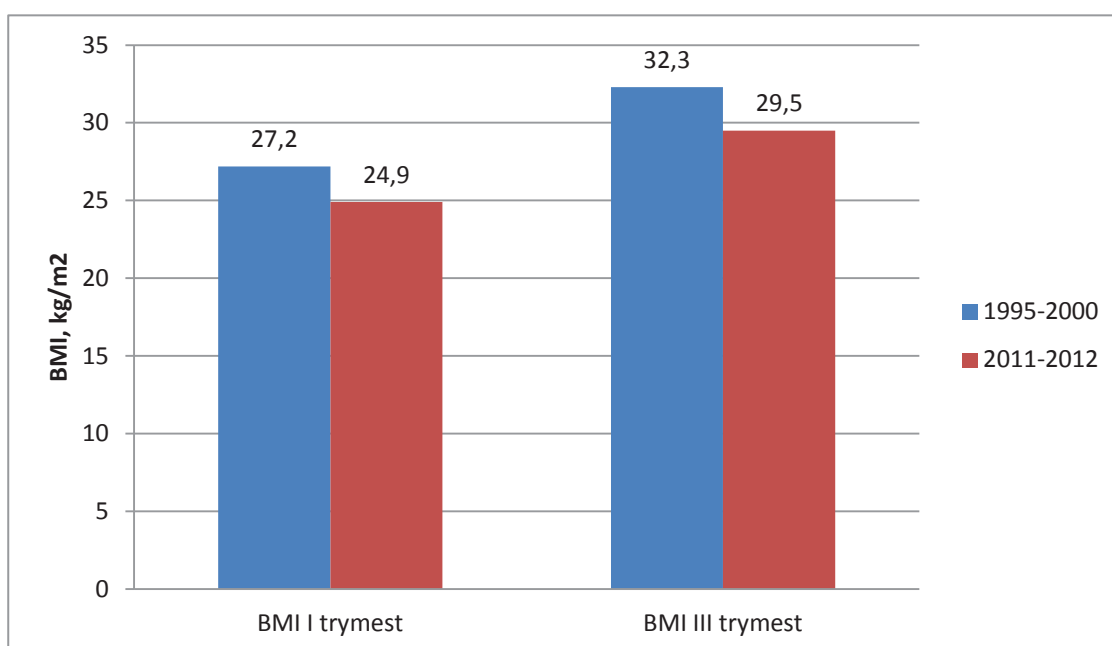


W grupie z 1995-2000 roku stwierdzono wyższą masę ciężarnych w I i III trymestrze ciąży w stosunku do grupy 2011-2012- wyższy indeks masy ciała. Szczegółowe dane przedstawiono na rycinach 27, 28. Różnice wartości między grupami były istotne statystycznie ($p < 0,001$).

Rycina 27. Średnia masa ciała w I i III trymestrze ciąży.

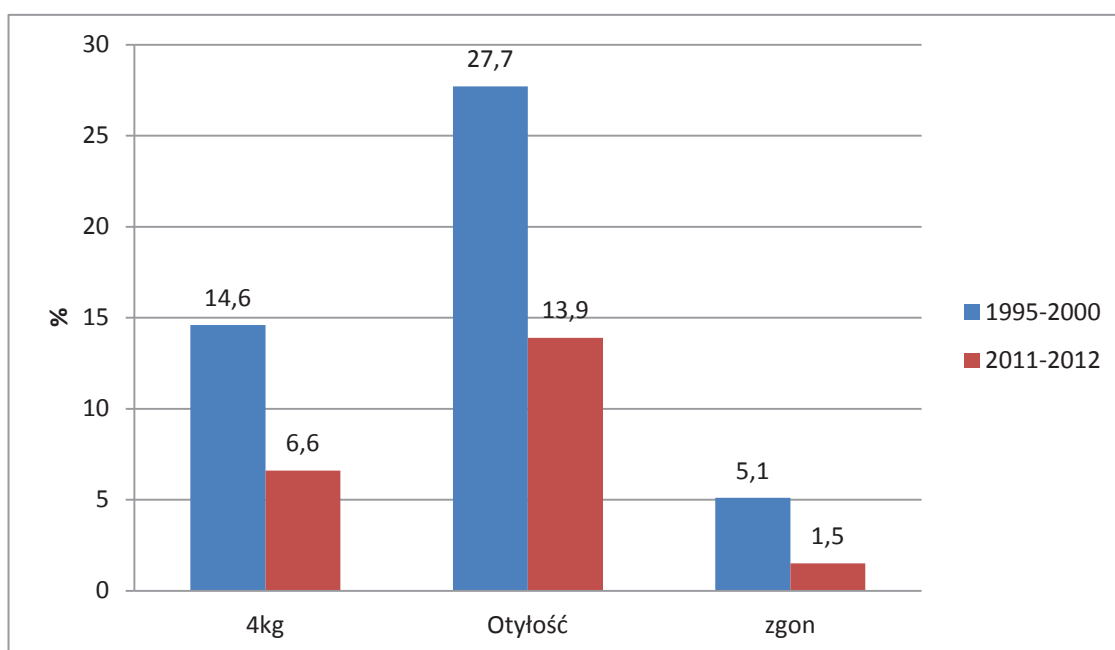


Rycina 28. Średnia wartość BMI w I i III trymestrze ciąży.

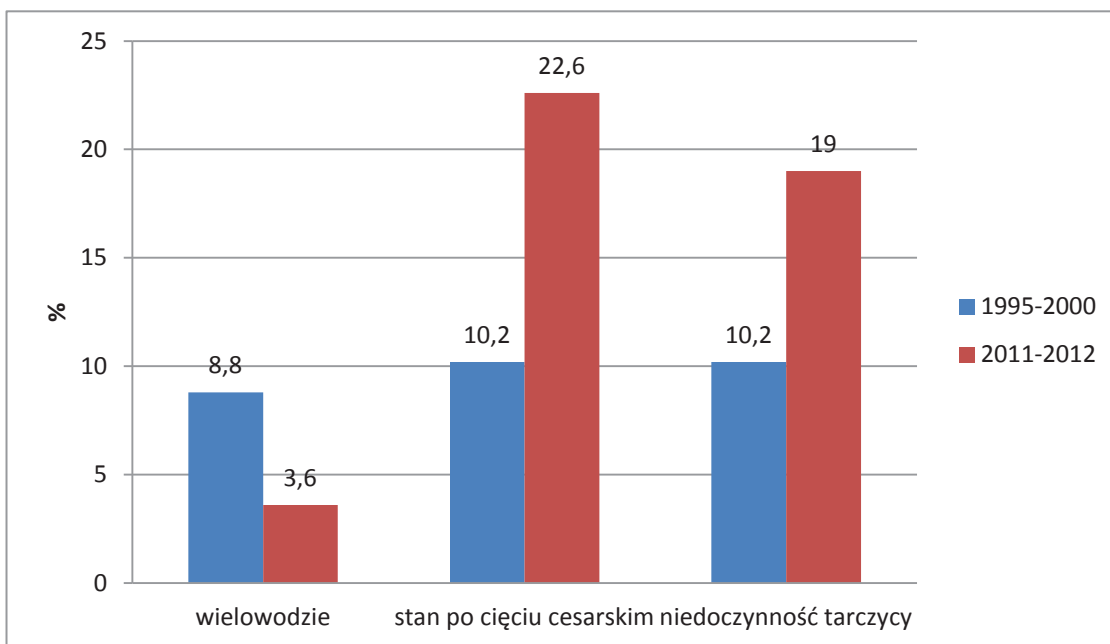


Wśród obserwowanych czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy w ciąży w badanych przedziałach czasu stwierdzono istotne statystycznie zmniejszające się występowanie masy poprzednio urodzonego dziecka równej 4000g ($p=0,02$), otyłości ($p=0,004$) i zgonów w wywiadzie ($p=0,05$). (Ryc. 29.) Zaobserwowano zdecydowanie zmniejszony odsetek wielowodzia w ciąży z cukrzycą ($p=0,05$), zwiększający się odsetek ciężarnych po cięciu cesarskim ($p=0,005$) oraz ciężarnych z niedoczynnością tarczycy ($p=0,03$) (Ryc. 30)

Rycina 29. Istotne czynniki ryzyka cukrzycy w badanym materiale.



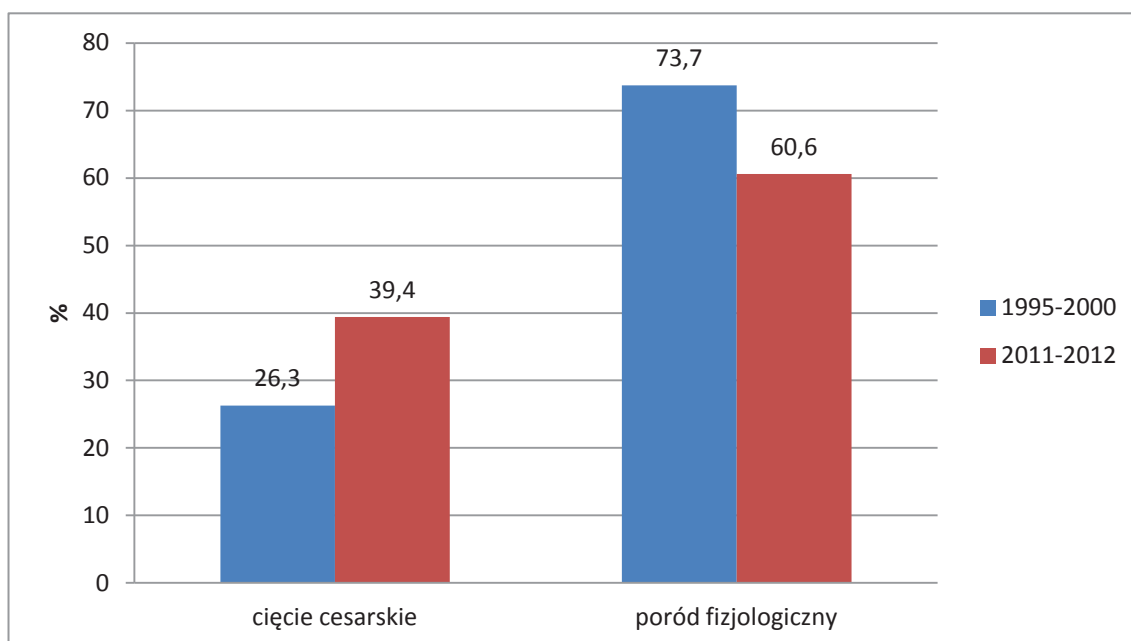
Rycina 30. Istotne powikłania ciąży w badanym materiale.



W badanych grupach stwierdzono zmniejszający się odsetek pacjentek wymagających hospitalizacji. Różnica wartości była statystycznie znamienne ($p=0,01$). Wykazano, iż w obserwowanym czasie zmniejszyła się istotnie statystycznie rodność kobiet z cukrzycą ($p<0.001$).

Oceniając sposób zakończenia ciąży u pacjentek z cukrzycą w długoletniej obserwacji stwierdzono zwiększający się statystycznie odsetek cięć cesarskich w badanych grupach. Obserwowany w 1995-2000 odsetek cięć cesarskich oceniany na 26,3% uległ wzrostowi do 39,4% w latach 2011-2012. Różnica wartości była statystycznie istotna ($p=0,01$) (Ryc. 31)

Rycina 31. Sposób zakończenia ciąży w badanym materiale.



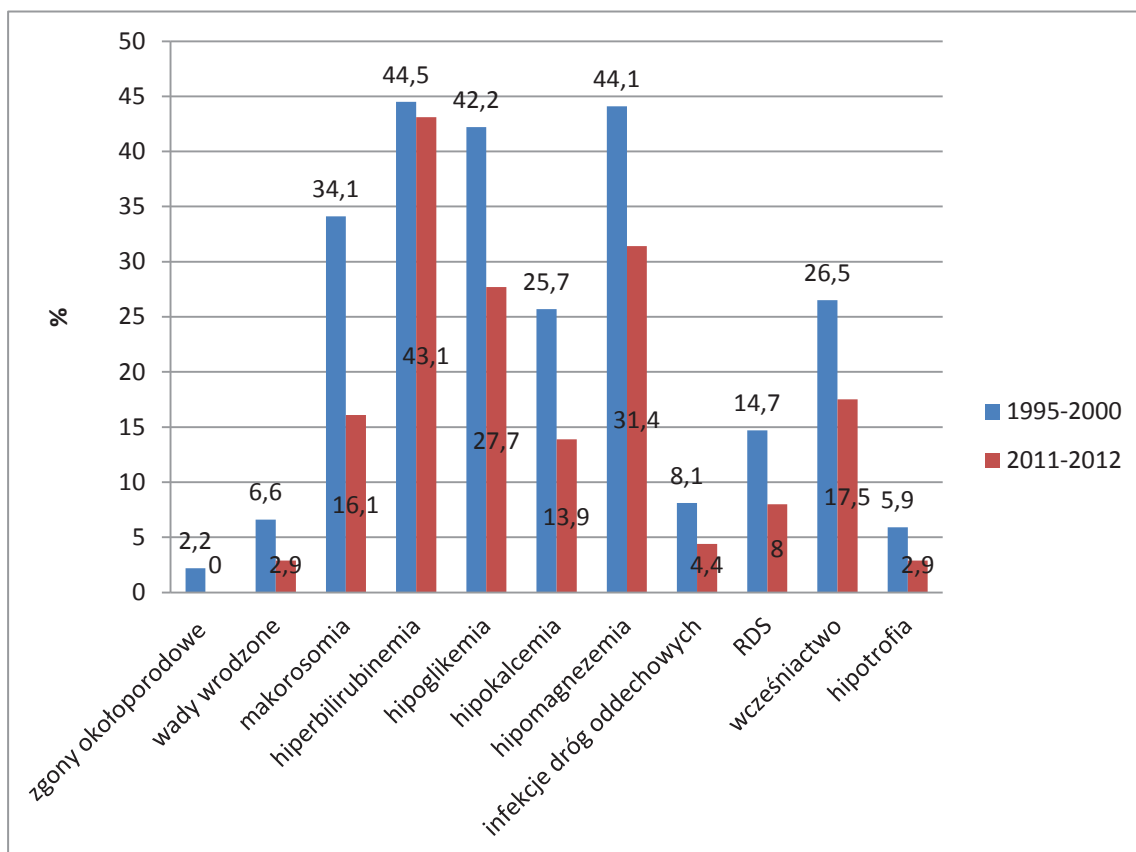
W obserwacji omawianych grup wykazano istotnie lepszy stan ogólny noworodków na podstawie oceny wg skali Apgar w pierwszej minucie po urodzeniu. W pierwszej grupie noworodki średnio oceniono na 7,8 punktów, w drugiej grupie na 8,6 punktów. Różnice wartości między grupami były istotne statystycznie ($p < 0,001$).

Również średnia glikemia poporodowa zwiększyła się w trakcie dziesięcioletniej obserwacji u noworodków. W latach 1995-2000 średnia ta wynosiła 43,7mg/dl, a w latach 2011-2012 - 52,3 mg/dl, co stanowiło istotną statystycznie różnicę wartości ($p = 0,003$). Stwierdzono również istotną różnicę w odsetku występowania powikłania - hipoglikemii pourodzeniowej. W czasie obserwacji odsetek ten zmniejszył się z 42,2% badanej grupy noworodków do 27,7%, a różnice wartości były statystycznie znamienne ($p = 0,01$). W ocenie metabolicznej płodu zauważono również istotne statystycznie zmniejszenie odsetka występowania hipokalcemii i hipomagnezemii (odpowiednio $p = 0,01$ i $p = 0,02$). Zmniejszeniu uległa też częstość występowania makrosomii noworodków. Powikłanie to dotyczyło 34,1% noworodków urodzonych w latach 1995-2000,

w porównaniu do 16,1% urodzonych w latach 2011-2012. Różnice wartości były statystycznie istotne ($p=0,04$). (Ryc. 32)

W analizowanych grupach zaobserwowano także zmniejszający się odsetek zgonów okołoporodowych w obserwowanych przedziałach czasowych. W latach 1995-2000 odsetek ten wynosił 2,2%. W latach 2011-2012 nie obserwowano żadnego zgonu w analizowanej grupie. Różnice wartości były statystycznie istotne ($p=0,04$) (Ryc. 32).

Rycina 32. Powikłania u noworodków matek z cukrzycą.



V. DYSKUSJA

Według danych statystycznych w 2010 roku w Polsce stwierdzono systematyczne zwiększanie się wieku kobiet ciężarnych, które urodziły pierwsze dziecko. W latach 90-tych średni wiek wynosił 23 lata, w 2009 roku - 26 lat. Wciąż zwiększa się liczba kobiet, które decydują się na późne macierzyństwo po 35. roku życia [76]. Częstość porodów kobiet powyżej 35. roku życia w latach 1990-2000 wzrosła o około 50%, tj. z 8,8% do 13,5% [183].

Podobnie w badanym materiale stwierdzono zwiększający się wiek badanych ciężarnych w obserwacji dziesięcioletniej, szczególnie różnica dotyczyła ciężarnych z grupy GDM G1 (29,9 lat vs. 33 lat) i z cukrzycą przedciążową (28,1 lat vs. 30,9 lat). Natomiast ciężarne z GDM G2 były w podobnym wieku (34,2 lat vs. 33,4 lat). Średni wiek kobiet z GDM G2 był najwyższy wśród badanych grup i zdecydowanie wyższy w porównaniu do pacjentek z cukrzycą przedciążową. Podobną zależność obserwowano w pracy Marphiego, który wykazał statystycznie wyższy wiek u ciężarnych z insulinoopornością w ciąży niż u ciężarnych z cukrzycą typu 1. [156,164]. W analizie Makgoba i wsp. z 2000 roku opartej na licznej grupie ciężarnych wykazano istotną statystycznie różnicę wieku między ciężarnymi z cukrzycą a zdrowymi ciężarnymi. Średnia wieku kobiet ciężarnych z cukrzycą GDM G1 wynosiła 29,6 lat [140] – podobnie jak w analizowanym materiale 29,9 lat.

W piśmiennictwie wielokrotnie pojawiają się doniesienia o istotnym znaczeniu wieku jako podstawowego czynnika ryzyka wystąpienia cukrzycy w ciąży [110]. Również Cleary-Goldman i wsp. wykazali, że wiek ciężarnej powyżej 35. roku życia jest ściśle związany z ryzykiem wystąpienia GDM [26]. Tak jak i wielu autorów uważa on, iż wyższy wiek ciężarnej, jako czynnik ryzyka, powinien skłonić do wczesnej diagnostyki w kierunku cukrzycy [178,33,83]. Podobnie istotną zależność wykazano w japońskim badaniu Yamada i wsp., które dowodzi, iż wraz z wiekiem zwiększa się ryzyko wystąpienia hiperglikemii

zarówno w cukrzycy ciąży jak i przedciężowej [162]. Również w pracy przedstawionej przez Carolan i wsp. wykazano zależność występowania cukrzycy wraz ze starszym wiekiem ciężarnej, co uznano za silny czynnik ryzyka wystąpienia tej choroby, a świadomość tego faktu mogłaby się przyczynić do działania prewencyjnego, polegającego na odpowiednim odżywianiu się i modyfikacji stylu życia już od początku ciąży. Postępowanie takie mogłoby przyczynić się do redukcji ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2. po zakończeniu ciąży [19,20]. W zaleceniach ADA [28], kobiety ciężarne poniżej 25. roku życia uznane zostały za grupę o niskim ryzyku wystąpienia cukrzycy, a grupa ta stanowi zaledwie 10-20% ciężarnych. W analizie Manafi i wsp. stwierdzono statystycznie większą częstość występowania cukrzycy ciąży u kobiet między 35. a 39. rokiem życia w porównaniu do młodszej grupy ciężarnych, jak również średni wiek ciężarnych z cukrzycą był znacznie wyższy w grupie z rozpoznaniem cukrzycy [71,126,140,144]. W analizowanej grupie wiek ciężarnych znacznie zbliżył się do 35. roku życia, co jest związane z występowaniem cukrzycy i jej powikłań jak to przedstawiono powyżej.

W analizowanej grupie w czasie obserwacji wykazano istotne zwiększenie udziału procentowego pokrewieństwa I stopnia w grupie GDM G1 z 20,9 % do 43,4%. Natomiast nie obserwowano istotnego zwiększenia odsetka w grupie GDM G2. Początkowo odsetek ten wynosił 51,1%, a następnie uległ nieistotnemu statystycznie zwiększeniu do 56,8%. Porównywalnie w pracy Konarzewskej i wsp. z 2001 roku, występowanie cukrzycy w rodzinie o I stopniu pokrewieństwa dotyczyło 33,1% w grupie z GDM G1 i 42,9% w grupie z GDM G2 [118]. Wyniki badań wskazują na zwiększający się udział rodzinnego występowania cukrzycy u ciężarnych z cukrzycą ciążową.

Rodzinne występowanie cukrzycy jest jednym z czynników predysponujących do wystąpienia cukrzycy w ciąży, co potwierdzają wyniki analizy. Podobnie w badaniu Czajkowskiego i wsp. zaobserwowano występowanie dodatniego rodzinnego wywiadu jako silnego czynnika ryzyka wystąpienia

cukrzycy w ciąży [46]. Również wg zaleceń ADA, PTD i PTG [6,213,264] uznano, że stwierdzenie cukrzycy w rodzinie jest istotnym czynnikiem wystąpienia cukrzycy w ciąży. Kobiety ciężarne z obciążeniem rodzinnym znajdują się w grupie istotnego ryzyka wystąpienia cukrzycy w czasie ciąży i powinny być poddane wczesnej diagnostyce. W analizie Retnakaren i wsp. obserwowano, iż występowanie cukrzycy typu 2. w rodzinie, jako dziedziczenie genetyczne, jak i dziedziczenie sposobu życia, jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy w ciąży szczególnie w grupie nieródek [194].

Wraz z wyższym wiekiem kobiet będących w ciąży zwiększa się długość okresu chorowania na cukrzycę. Aktualnie chore mają większe możliwości intensywnego i radykalnego leczenia hiperglikemii poprzez stosowanie pomp insulinowych. W analizowanym materiale zaobserwowano istotnie zwiększający się odsetek ciężarnych leczonych za pomocą systemu intensywnej terapii podskórnej. W latach 1995-2000 wynosił on jedynie 13,5% badanej grupy, w ostatnich latach zwiększył się do 55% ciężarnych.

Początkowo pompy miały zastosowanie jedynie w przypadkach cukrzycy chwiejnej i niewyrównanej. Aktualnie dzięki programowi Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy każda ciężarna ma bezpłatną możliwość otrzymania pompy i zastosowania intensywnej insulinoterapii. Stwierdzono bowiem, że zastosowanie konwencjonalnej intensywnej terapii u niektórych pacjentek za pomocą penów nie zapewniało prawidłowych wartości glikemii w godzinach nocnych, porannych i związane było z łatwiejszym kumulowaniem się insuliny, co częściej objawiało się niedocukrzeniami. Również przy dużym zapotrzebowaniu na insulinę krótkodziałającą podawaną do posiłków, kolejne jej wstrzyknięcia przedłużają okres działania prowadząc w efekcie do ciężkich hipoglikemii. W badaniu Talaviya i wsp. porównano dwie grupy ciężarnych z cukrzycą przedciążową leczone insuliną w ciągłym systemie pompą i tradycyjnie w kilkukrotnych wstrzyknięciach. Stwierdzono istotną redukcję HbA1c, mniejszy odsetek hipoglikemii w czasie ciąży, mniejsze zużycie insuliny oraz wyższą punktację stanu noworodków w skali

Apgar w grupie leczonej CSII [225]. W innym badaniu Wender-Ożegowskiej i wsp. wykazano istotny wpływ leczenia CSII na zmniejszenie odsetka ciężkich hipoglikemii i hiperglikemii w ciąży oraz istotnie zmniejszone zapotrzebowanie dobowe organizmu na insulinę [245]. W licznych doniesieniach w piśmiennictwie przedstawiono jednak brak wpływu na zmianę stężenia HbA1c [17,34,39,74,96,245]. Lapolla i wsp. na podstawie swojej analizy wyciągnęli wnioski, iż leczenie przy pomocy CSII jest szczególnie przydatne u kobiet z zaawansowanymi zmianami naczyniowymi, towarzyszącymi powikłaniami cukrzycy, długotrwałe niewyrównanymi stężeniami glukozy lub w chwiejnej cukrzycy u chorych, które planują ciążę [129]. Leczenie za pomocą pomp insulinowych prowadzi do lepszego wyrównania stężenia glikemii, a zatem do zmniejszenia częstości powikłań cukrzycy.

Według kryteriów rozpoznania, obowiązujących w analizowanym czasie, cukrzycę ciążową rozpoznaje się na podstawie testu z doustnym obciążeniem 75g glukozy w 24.- 28. tygodniu ciąży. W pierwszym przedziale czasowym wszystkie ciężarne wykonywały jako pierwszy, test przesiewowy (jednopunktowy) z doustnym obciążeniem 50g glukozy, a następnie, gdy wynik był nieprawidłowy wykonywały test diagnostyczny z doustnym obciążeniem 75g glukozy (dwupunktowy = "krzywa cukrowa").

W licznych badaniach wciąż trwają dyskusje na temat właściwego testu, który umożliwiłby wykrycie wszystkich przypadków cukrzycy ciążowej [90,130,148,186]. Na przykład Tomic i wsp. proponują w teście obciążenia 5-cio punktową skalę oznaczenia glukozy co 30 minut u ciężarnych z dodatnimi czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy w ciąży oraz z powikłaniami ciąży i noworodka specyficznymi dla cukrzycy. Wartości akceptowane były niższe niż w badanym materiale: na czczo - 75,6mg/dl, po 2 godzinach 135mg/dl [228]. W analizowanym materiale średnie wartości glikemii w teście z obciążeniem 75g glukozy w grupie z GDM G2 były istotnie niższe w latach 2011-2012 i wynosiły średnio 97mg/dl na czczo i 177,9mg/dl po obciążeniu glukozą. Natomiast

w pierwszym okresie wartości te wynosiły odpowiednio 113,4mg/dl i 190,2mg/dl. Wynika to z rozpowszechnienia wczesnej diagnostyki i rozpoznania zaburzeń w gospodarce węglowodanowej na początku ciąży oraz właściwego leczenia. Poza tym zmienność metaboliczna w ciąży utrudnia ujednolicenie stosowanych testów na świecie. Aktualnie, w 2013 roku American Diabetes Association (ADA) zaproponowało modyfikację testu z obciążeniem 75g glukozy. Dla rozpoznania cukrzycy w ciąży zaproponowano niższą wartość na czczo ≥ 92 mg/dl, natomiast w oznaczeniu po 2. godzinach ≥ 153 mg/dl [5].

W Polsce w roku 2013 PTG i PTD zalecają test diagnostyczny z doustnym obciążeniem 75g glukozy, z punktami odcięcia: na czczo - 100mg/dl i po 2 godzinach - 140mg/dl [264,213]. Wielu badaczy poszukiwało zależności pomiędzy wartością glikemii a występowaniem cukrzycy. Wielokrotnie wykazano zależność stężenia glukozy na czczo jako czynnika prognostycznego dla wystąpienia zaburzeń w gospodarce węglowodanowej po ciąży. W pracy Metzger i wsp. obserwowano, iż przy wartościach glikemii na czczo powyżej 105mg/dl ryzyko zaburzeń wzrasta do 23%, a powyżej 130mg/dl aż do 86% [150]. Podobne obserwacje poczynili inni autorzy, którzy wykazali również zależność dotyczącą kolejnych wartości testu diagnostycznego z wyżej wymienionym ryzykiem. [109,42,77].

W obecności czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy u kobiet ciężarnych zalecana jest wczesna diagnostyka w I trymestrze ciąży [8,197,206]. Jednakże Moses i wsp. wykazali, że wystąpienie GDM bez obecności czynników ryzyka dotyczyło zaledwie 2,8% badanych ciężarnych z cukrzycą [163]. Jak również w analizie Wysockiego i wsp. u 19% ciężarnych z cukrzycą nie występował żaden czynnik ryzyka cukrzycy [259]. Podobny wynik uzyskała w swojej analizie Konarzewska i wsp. (16%) [118].

W przedstawionym materiale przeanalizowano wystąpienie tylko niektórych czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy w badanych grupach i ich częstość występowania w omawianych okresach czasowych.

Kobiety, u których w poprzedniej ciąży rozpoznano cukrzycę ciążową znajdują się w grupie ryzyka wystąpienia cukrzycy w kolejnej ciąży [230]. W wielu badaniach wykazano, że makrosomia w poprzedniej ciąży zwiększa około 5-krotnie ryzyko makrosomii w kolejnej ciąży [49,92,168]. W omawianym materiale stwierdzono mniejszy w czasie odsetek ciężarnych z masą urodzeniową poprzedniego dziecka powyżej 4000g, ale istotny spadek występował tylko w grupie z cukrzycą ciążową GDM G2 (22,2% vs. 6,8%). Natomiast w grupie GDM G1 odsetek ten nie zmienił się istotnie w obserwowanych przedziałach czasowym (18,2% vs. 11,3%). W badaniu Stotlanda i wsp. [219] odsetek noworodków z wysoką masą urodzeniową (>4000g) stanowił 13,6% badanej grupy i był niższy niż w badanej grupie w latach 1995-2000. Natomiast Coustan i wsp. wykazali w wywiadzie urodzenie noworodka powyżej 4000g u 20,0% ciężarnych z GDM w analizie zakończonej w 1993 roku [31]. Wyższy odsetek ciężarnych z wysoką masą urodzeniową noworodka w wywiadzie może świadczyć, że w poprzednich latach kobiety ciężarne mogły nie mieć właściwej diagnostyki lub leczenia cukrzycy w ciąży.

Nawracająca w kolejnej ciąży cukrzyca ciążowa obserwowana była w piśmiennictwie od 33 do 56% [28,74,188]. W badanym materiale nie zaobserwowano różnicy w występowaniu cukrzycy w poprzedniej ciąży w odstępie czasowym. W piśmiennictwie jednak znajdują się doniesienia wskazujące na zwiększoną częstość nawracającej cukrzycy w ciąży. W 1977 roku w badaniach Coelingh i wsp. odsetek ten wynosił 30% [28], a w roku 1986 wynosił 36% [79]. Podobny wynik uzyskano w badanym materiale, gdzie odsetek występowania cukrzycy w wywiadzie położniczym stanowił 29% dla grupy GDM w latach 1995-2000 i 27,8% w latach 2011-2012. Natomiast w analizie Kopacz i wsp. częstość występowania cukrzycy w wywiadzie dotyczyła 9% kobiet ciężarnych [119] i była

istotnie niższa niż w badanej grupie z 2011-2012 roku. Jedną z wyższych częstości cukrzycy w wywiadzie stwierdzono w badaniu Major i wsp., gdzie odsetek stanowił 69% [139]. Autorzy interpretowali ten fakt znacznym udziałem kobiet starszych i wieloródek w badanej populacji. Zróżnicowany odsetek powikłania świadczy o wieloczynnikowości wystąpienia cukrzycy w kolejnej ciąży.

W badanym materiale analizie poddano BMI kobiet oznaczony przed ciążą i stwierdzono istotny spadek odsetka ciężarnych z GDM z wysokim BMI oznaczonym w latach 1995-2000 ($28,1\text{kg/m}^2$) w porównaniu do lat 2011-2012 ($23,9\text{kg/m}^2$). Indeks masy ciała ciężarnej oznaczony przed ciążą w obserwacji Coustana i wsp. były silnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia cukrzycy. W grupie wysokiego ryzyka średni BMI wynosił $28,5\text{ kg/m}^2$ [31]. Natomiast w analizie Riskin-Mashiah i wsp. wykazano, że średni BMI równy $27,2\text{kg/m}^2$ był istotnym czynnikiem przyczyniającym się do hiperglikemii u matki [197]. W badaniu Lu i wsp. [136] odsetek otyłych ciężarnych z cukrzycą wynosił 36,4%, a w obserwacji Major 32% [139]. W analizowanym materiale odsetek ciężarnych z otyłością był porównywalny i dotyczył 32% ciężarnych w latach 1995-2000. Mniejszy odsetek przedstawiono w badaniu Lapolli i wsp. z 2003 roku, w którym BMI w badanej grupie z cukrzycą ciążową wynosił średnio $28,0\text{kg/m}^2$, otyłość dotyczyła 17,9% grupy, natomiast nadwaga 24,1% [127]. W dziesięcioletniej obserwacji częstość występowania otyłości przed ciążą była istotnie niższa i wynosiła jedynie 10,3%. Podobnie w analizie Riskin-Mashiah i wsp. odsetek ciężarnych z BMI $>30\text{kg/m}^2$ wynosił 10,7% [197]. W innym badaniu Heude i wsp. częstość otyłości przedciążowej była wyższa i wynosiła 19% [94]

Natomiast u kobiet z cukrzycą przedciążową zaobserwowano wysoki odsetek ciężarnych z otyłością przed ciążą stanowiący 16,2% w pierwszym, oraz jeszcze wyższy- 22,5% w ostatnim przedziale czasowym. Istotnie mniejszy odsetek uzyskano w analizie Handisurya i wsp. w latach 1995-2000, kiedy wynosił jedynie 1,9%, ale dotyczył tylko ciężarnych z cukrzycą przedciążową typu 1. Natomiast w ciągu 6-letniej obserwacji odsetek ten zwiększył się wielokrotnie do 12,1%.

Wykazano również, iż 49% ciężarnych z cukrzycą typu 2. w 2006 roku miało określone BMI powyżej 30kg/m^2 [87]. W analizie z 2009 roku zaobserwowano podobny odsetek otyłych ciężarnych z PGDM wynoszący 16,8% [164].

Wielu autorów zauważa, iż występowanie otyłości przedciążowej i cukrzycy w sposób istotny przyczynia się do zwiększenia ryzyka wystąpienia powikłań okołoporodowych [127,125,196,217].

W analizowanym materiale stwierdzono wysoki odsetek ciężarnych z otyłością w I trymestrze wynoszący w grupie GDM G1 29,1%, a w grupie GDM G2 42,2% grupy w latach 1995-2000. W trakcie obserwacji odsetek ciężarnych z otyłością uległ istotnemu spadkowi i dotyczył tylko 5,7% grupy z GDM G1 i 18,2% z grupy GDM G2. Jednocześnie w grupie z GDM G1 znacząco zwiększył się odsetek ciężarnych z niedowagą. Podobnie w pracy Kopacz i wsp. otyłość dotyczyła 7% badanej grupy z cukrzycą ciążową [119]. Natomiast w analizie rozpoczętej w 2003 roku przez Heude i wsp. odsetek ciężarnych z cukrzycą ciążową i otyłością sięgał 19%, a tylko 4% badanych miało prawidłową masę ciała [94]. Podobnie jak w analizowanym materiale, w retrospektywnej analizie z 2001 roku wykazano zwiększony odsetek (36,4%) kobiet ciężarnych z otyłością w porównaniu do 1980 roku (16,3%) [136]. Wśród tych kobiet odsetek ciężarnych z cukrzycą wzrósł o 25%. Cukrzyca ciążowa wystąpiła u 29,6 % ciężarnych z otyłością.

W długoletniej obserwacji w grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową odsetek kobiet z otyłością w I trymestrze był podobny, natomiast zwiększyła się znacznie liczba ciężarnych z nadwagą z 16,2 % do 47,5%. Podobnie wysoki odsetek ciężarnych z nadwagą stwierdzono w analizie Murhy i wsp. i dotyczył on 37,1% [164]. Potwierdza to kliniczna obserwacja Cyganek i wsp. u pacjentek z cukrzycą przedciążową po porodzie, w której nie stwierdzono powrotu do masy ciała oznaczanej przed ciążą, a w ok. 20-miesięcznej obserwacji waga ta była o 2,5kg wyższa niż przed ciążą [35]. W pracy Olmos i wsp. w cukrzycy przedciążowej stwierdzono średni BMI równy $30,1\text{kg/m}^2$, co wiązało się z istotnym wpływem na

występowanie makrosomii płodu [169]. Również w badaniu Lipscombe i wsp. średni BMI wynosił 27,5kg/m² [135]. W analizowanym materiale wynosił podobnie - 27,3kg/m² w ostatnim czasie, podczas gdy w latach 1995-2000 był niższy i wynosił średnio 24,7kg/m². W analizie Wender-Ożegowskiej zakończonej w 2006 średni BMI był niższy i wynosił jedynie 24,1kg/m² [242].

Średni przyrost masy ciała w badanych grupach z GDM i PGDM uległ zmniejszeniu w trakcie obserwacji w badanym materiale. W grupie GDM G1 zmniejszył się z 14kg do 12,7kg, w grupie GDM G2 z 14,9kg do 14,5kg, a w grupie z PGDM z 12,3kg do 10kg. W przeprowadzonej przez Retnakaren i wsp. analizie średni przyrost masy ciała w grupie GDM był niższy i wynosił 11,3kg [194], a w analizie Riskin-Mashiah 11,4kg [197]. Jeszcze niższy przyrost odnotowano w badaniu Crowther i wsp., w którym wynosił on 8,9 kg w grupie z GDM [34]. W innym badaniu przyrost masy ciała był porównywalny do badanej grupy z GDM i wynosił 13,4kg [94]. Natomiast w cukrzycy przedciężowej stwierdzono wyższy przyrost masy ciała (15.0kg) w obserwacji Petersona z 1992 roku [187]. W prowadzeniu ciąży z cukrzycą mniejszy przyrost masy ciała, związany jest najprawdopodobniej z wprowadzeniem zasad diety cukrzycowej [21] oraz leczeniem farmakologicznym lub wcześniejszym zakończeniem ciąży jak to miało miejsce w cukrzycy przedciężowej. Wyższy przyrost masy ciała w ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą, porodu przedwczesnego oraz urodzenia dziecka o niskiej lub wysokiej masie urodzeniowej [53,94,165,172].

Nadciśnienie tętnicze (NT) występujące przed ciążą może przyczynić się do niekorzystnego przebiegu ciąży. W analizowanym materiale częstość występowania NT dotyczyła blisko 10% ciężarnych z cukrzycą G1 i w obserwowanym przedziale czasowym nieznacznie się zmniejszyła. W analizie Karmon i wsp. w grupie z GDM G1 odsetek ciężarnych z nadciśnieniem był podobny i wynosił 11,6% [108]. Podobną częstość równoczesnego występowania cukrzycy i nadciśnienia tętniczego

obserwował Jasik i wsp. (8% ciężarnych z GDM) [100]. W badaniu stwierdzono, iż wraz z zwiększeniem czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych zwiększa się również ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej. Natomiast w analizie materiału stwierdzono niemalże dwukrotny wzrost występowania odsetka ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym w grupie GDM G2 w 2011-2012 roku (16%) w porównaniu do poprzedniego okresu. Zwraca uwagę fakt, iż jednocześnie w tej grupie obserwowano podobny odsetek otyłych ciężarnych.

Nadciśnienie tętnicze częściej związane jest z cukrzycą przedciążową (PGDM), a częstość występowania zależy od nasilenia powikłań naczyniowych i waha się między 21 a 40% [220]. Podobnie w analizowanym materiale w latach 1995-2000 aż u 30,8% ciężarnych z PGDM występowało nadciśnienie tętnicze, aktualnie odsetek ten uległ istotnemu zmniejszeniu i wynosi 17,5%. Natomiast w analizie Malinowskiej-Polubiec i wsp. nadciśnienie tętnicze było najczęstszym powikłaniem ciąży z cukrzycą przedciążową i dotyczyło 18% badanych [143]. W ośrodku poznańskim natomiast częstość była najniższa i wynosiła 12,2% [242]. Obecność nadciśnienia tętniczego w ciąży z cukrzycą przedciążową jest czynnikiem niekorzystnym i pogarszającym rokowanie ciąży. U tych ciężarnych najczęściej stwierdza się progresję zmian naczyniowych w kierunku angiopatii: nefropatii i retinopatii [133].

W wywiadzie położniczym dotyczącym zgonów okołoporodowych powyżej 24. tygodnia ciąży stwierdzono wyższy odsetek ciężarnych z tym powikłaniem w pierwszym przedziale czasowym (5,5% w grupie GDM G1 i 4,4% w GDM G2). W obu grupach GDM odsetek ten obniżył się w obserwowanym czasie. W cukrzycy GDM G1 wynosił 3,8%, w GDM G2 żadna z pacjentek nie podawała zgonu okołoporodowego w wywiadzie. W badaniu Czajkowskiego i wsp. z 2000 roku udział zgonów okołoporodowych kształtował się podobnie i wynosił 6,6% [46], a wg Cypryk i wsp. wynosił 6,4% [44].

W cukrzycy przedciążowej również stwierdzono znaczny spadek częstości występowania zgonów okołoporodowych w wywiadzie, który w pierwszym okresie wynosił 8,1%. W drugim badanym okresie nie obserwowano żadnego zgonu w wywiadzie. W analizie Wender-Ożegowskiej i wsp. również nie obserwowano żadnego zgonu wewnątrzmacicznego w grupie planującej ciążę z cukrzycą typu 1. oraz jedynie u 2% ciężarnych, które nie planowały ciąży [242].

Liczba poronień naturalnych u kobiet z cukrzycą nie jest w pełni znana, jako przyczynę podaje się przede wszystkim złą kontrolę metaboliczną cukrzycy [72,114,249]. Nawet w prawidłowo prowadzonej cukrzycy w I trymestrze może dojść do nasilonych wymiotów ciężarnej prowadzących do zaburzeń elektrolitowych i rozwoju kwasicy ketonowej będącej przyczyną poronienia. W badaniu przeprowadzonym przez Sutherlanda i wsp. oraz Miodownika i wsp. stwierdzono dwukrotnie wyższą liczbę poronień u kobiet z cukrzycą - 29,5% w stosunku do 15% u zdrowych kobiet [221,157]. Istotnie wysoki odsetek poronień stwierdzono także w badaniu Greena – 37% [80]. Obserwowano również, że w prawidłowo wyrównanej cukrzycy typu 1. odsetek ten jest porównywalny do zdrowej grupy ciężarnych [107,155,157,221]. Podobnie w badanym materiale w grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową w pierwszym okresie obserwacji odsetek kobiet z poronieniem w wywiadzie stanowił 32,4%, a na przestrzeni dziesięciu lat zmniejszył się do 22,5%. Podobnie Wahabi i wsp. ocenili częstość występowania poronień w cukrzycy PGDM, która wynosiła 23,3% [234]. W grupie z GDM G2 w pierwszym okresie odsetek poronień wynosił 28,8%, w kolejnym uległ zmniejszeniu o blisko połowę. Podobnie w analizie Konarzewskiej i wsp. stwierdzono wysoką częstość występowania poronień w wywiadzie w cukrzycy GDM G2 (26,5%) [118].

W trakcie dziesięcioletniej obserwacji w badanej grupie zmniejszył się istotnie udział wieloródek w grupie ciężarnych z GDM. W pierwszym przedziale

czasowym wieloródki stanowiły około 84%, w ostatnim 57,1% grupy. Natomiast w grupie z PGDM odsetek ten pozostawał bez zmian w czasie obserwacji (około 52%). Większy odsetek wieloródek obserwowano w analizie Wong i wsp. w latach 2007-2009 roku w grupie GDM G1 - 70,5%, a w grupie GDM G2 68,8% [250]. Natomiast Konarzewska i wsp. w analizie dotyczącej lat 1994-2001 podobnie wykazała 69% wieloródek z grupy GDM G1 i 79,6% wieloródek z GDM G2 [118]. W pracy Kopacz i wsp. w roku 2010 odsetek wieloródek stanowił 49% [119] i był niższy niż w badanej grupie. Podobnie jak w analizowanym materiale ciężarne z PGDM w 56,5% były wieloródkami wg Wender–Ożegowskiej i wsp. [242].

W czasie dziesięcioletniej obserwacji w analizowanym materiale stwierdzono istotnie statystycznie mniejszą częstość hospitalizacji wśród pacjentek z cukrzycą GDM G2 i PGDM. W początkowym okresie wszystkie ciężarne były hospitalizowane, co wynikało z wewnętrznych procedur szpitalnych gwarantujących opiekę położniczo-diabetologiczną. W aktualnym czasie, gdy zwiększyła się dostępność badań prenatalnych I i II trymestru ciąży, opieka położniczo-diabetologiczna przybrała charakter ambulatoryjny. Dzięki licznym programom wspierającym prawidłowe prowadzenie ciąży z cukrzycą, poziom edukacji ciężarnych uległ znacznej poprawie. W związku z tym, hospitalizacje zdarzają się jedynie z powodu zaostrzenia przewlekłych powikłań cukrzycy lub z powodu trudności w uzyskaniu normoglikemii u ciężarnej [263].

W dziesięcioletniej obserwacji w badanym materiale stopień wyrównania glikemii oceniany za pomocą hemoglobiny glikowanej (HbA1c) uległ znacznej poprawie zarówno w cukrzycy ciążowej jak i przedciążowej. Zaobserwowano również zmniejszenie średnich wartości HbA1c między I i III trymestrem w PGDM oraz między II i III trymestrem w GDM, co było związane z wdrożeniem intensywnego leczenia cukrzycy w ciąży. W omawianym materiale w latach 1995-2000 średnie stężenie HbA1c w grupie z PGDM zmniejszyło się z 6,9%

w I trymestrze do 6,1% w III trymestrze. Natomiast w latach 2011-2012 odpowiednio z 6,4% do 5,7% w III trymestrze. Znacznie wyższe stężenia hemoglobiny glikowanej przedstawiono w analizie Wender-Ożegowskiej dotyczącej ciężarnych z PGDM wynoszące w I trymestrze 7,2%, a w III trymestrze 6,5% [242]. Również w materiale Murphy i wsp. zaobserwowano wyższe stężenie HbA1c w I trymestrze – 7,1%, w III trymestrze 6,4% [164].

W analizie dotyczącej ciężarnych z GDM we wcześniejszej obserwacji stężenie HbA1c było znacznie wyższe (5,8% dla GDM G1 i 6,5% dla GDM G2) niż w latach 2011-2012. W 2001 roku Agarwal i wsp., opierając się na doniesieniach [2,81], wyciągnęli wnioski, że oznaczenie HbA1c w ciąży może służyć wyznaczeniu grupy ryzyka wystąpienia cukrzycy w ciąży. Średnia wartość HbA1c w badanej grupie wynosiła 6,9% porównywalnie jak w analizowanej grupie z GDM G2. W analizie Rajput i wsp. stwierdzono statystycznie wyższe wartości HbA1c u ciężarnych z dodatnim testem obciążenia 75g glukozy, które wynosiły średnio 5,7% w porównaniu do zdrowych ciężarnych (5,3%) [192].

W omawianym materiale podobne stężenie HbA1c w I trymestrze ciąży prezentowały obydwie grupy z cukrzycą ciążową w trakcie diagnostyki w latach 2011-2012 (5,5% w GDM G1 i 5,9% w grupie GDM G2). W licznej grupie opisanej przez Lapolla i wsp. średnie stężenie HbA1c było znacznie niższe i wynosiło 5,2% [129]. Natomiast podobne wartości stwierdzono w analizie Wong i wsp., które wynosiły odpowiednio 5,4% dla GDM G1 i 5,5% dla GDM G2 w I trymestrze [250]. W raporcie Seino i wsp. z 2010 roku stwierdzono, iż HbA1c w zakresie 5,6 – 5,9% u osób zdrowych stanowi wysokie ryzyko wystąpienia cukrzycy w przyszłości [205]. Natomiast w badaniu Verhaeghe i wsp. stwierdzono, iż poziom HbA1c jest ściśle związany ze stopniem insulinooporności w ciąży, co może sugerować wystąpienie cukrzycy w ciąży [233]. Na uwagę zasługuje fakt, iż szczególnie w latach 1995-2000 stwierdzono podobny poziom HbA1c w grupie z GDM G2 i PGDM, co mogłoby świadczyć o porównywalnym zaburzeniu w gospodarce węglowodanowej.

W analizowanym materiale zaobserwowano istotne zmniejszenie średniej glikemii w grupie GDM G2, co jest efektem intensywnego leczenia w ostatnim okresie. W latach 1995-2000 średnia glikemia wynosiła 132,4mg/dl w II trymestrze i 117,4mg/dl w III trymestrze. Natomiast w latach 2011-2012 odpowiednio 119,7mg/dl i 103,0mg/dl. W piśmiennictwie autorzy porównując stopień wyrównania glikemii posługują się oceną stężenia hemoglobiny glikowanej, analizę której przeprowadzono powyżej.

Do 7. tygodnia ciąży, czyli w okresie organogenezy, istotne znaczenie ma stężenie glukozy we krwi ciężarnej [152]. W analizie Fuhrmanna i wsp. stwierdzono, że przy prawidłowej glikemii odsetek wad wrodzonych był istotnie niższy w porównaniu do grupy nieleczonej w I trymestrze [72]. Na podstawie tego badania można wyciągnąć wnioski, że w sytuacji cukrzycy przedciążowej ważną rolę odgrywa planowanie ciąży oraz wczesna regulacja poziomów glikemii jak i intensywna, zmodyfikowana insulinoterapia w bardzo wczesnej ciąży. W mojej obserwacji średnia wartość glikemii w I i III trymestrze w cukrzycy przedciążowej w dziesięcioletnim okresie obserwacji uległa istotnemu spadkowi. W latach 1995-2000 wynosiła 135,0mg/dl w I trymestrze i 119,8mg/dl w III trymestrze. Natomiast w latach 2011-2012 odpowiednio 122,6mg/dl i 107,4mg/dl. Podobnie w badaniu przeprowadzonym przez Wender-Ożegowską i wsp. średnia glikemia u ciężarnych z PGDM w I trymestrze wynosiła 124,2mg/dl [245].

Z obserwacji wielu autorów wynika, iż nieprawidłowe wyrównanie glikemii w III trymestrze u ciężarnej kobiety z cukrzycą ma istotny wpływ na wewnątrzmaciczne zaburzenia wzrastania płodu [61,204,132]. W analizie Marciniak i wsp. wykazano zależność hipoglikemii poporodowej i zaburzeń oddychania noworodka po porodzie od średniej glikemii w III trymestrze. Średnia glikemia wynosiła odpowiednio dla powikłania 119,8mg/dl i 117,4mg/dl [145]. Dzięki możliwościom samodzielnego monitorowania glikemii możliwe jest dążenie do uzyskania prawidłowych wartości glikemii poprzez odpowiednie żywienie, wysiłek fizyczny czy insulinoterapię [13]. Ciężarne, dzięki szerokiej edukacji chętnie zdobywają wiedzę na temat rozpoznanej choroby i z zaangażowaniem

wprowadzają istotne zmiany w trybie życia [97,98,235] mając świadomość, iż utrzymanie normoglikemii zapobiega rozwojowi wielu powikłań u matki i noworodka [124]. W prawidłowo leczonej cukrzycy ryzyko powikłań jest porównywalne do ryzyka w zdrowej populacji [9]. Zaletą samokontroli jest też szybkość i łatwość jej wykonywania. Bieżące wartości glikemii stanowią wskaźnik aktualnego wyrównania glikemii, niestety oceniają tylko chwilowy stan metaboliczny [191]. Wprowadzenie w przyszłości systemu ciągłego monitorowania glikemii mogłoby pomóc lepiej kontrolować poziomy glukozy [40,48].

Obniżenie kryterium wartości prawidłowej glikemii poposiłkowej do 120mg/dl w czasie obserwacji było powodem istotnego zwiększenia średniej dawki insuliny w leczeniu cukrzycy GDM G2 w analizowanym materiale. W leczeniu cukrzycy przedciążowej dawki insuliny nie zmieniły się znamienne w obserwowanym czasie. Duża grupa ciężarnych leczona była za pomocą pomp insulinowych, co spowodowało zmniejszenie zużycia insuliny o ok. 15%. W piśmiennictwie obserwuje się zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę nawet do 30% [225,245].

Funkcję nerek w badanej grupie oceniano na podstawie występowania białkomoczu, oceniając utratę białka w dobowej zbiorce moczu. Ciężarne, u których stwierdzono białkomocz, według wielu autorów mogły być w grupie ryzyka wystąpienia powikłania ciąży pod postacią rzucawki [59,60,78]. Nie jest to jednak czuły marker powikłań, gdyż u ciężarnych białkomocz może być spowodowany fizjologicznym wzrostem filtracji kłębkowej. Filtracja kłębkowa w ciąży może według Bręborowicza wzrastać o 50-100% [249]. Białkomocz może też wiązać się z występowaniem nadciśnienia tętniczego w ciąży [12,78]. Odnotowany spadek odsetka występowania białkomoczu w badanym materiale związany jest z lepszym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy w długoletniej obserwacji.

Zaobserwowano również zmniejszenie odsetka występowania ciał ketonowych w moczu w grupie leczonej insuliną. Natomiast w cukrzycy leczonej dietą odsetek ten uległ zwiększeniu. Obniżone normy prawidłowej glikemii w samokontroli, w latach 2011-2012 doprowadziły do restrykcyjnego przestrzegania diety przez ciężarne, co doprowadziło do przejściowej obecności ciał ketonowych w moczu. Niedostateczna podaż węglowodanów w stosunku do potrzeb ciąży zwiększa utlenianie tłuszczów i podwyższa stężenie ciał ketonowych we krwi i w moczu matki [257]. Utrzymanie optymalnych wartości glikemii prowadzi do prawidłowego składu moczu.

Jednym z markerów nieprawidłowo prowadzonej ciąży z cukrzycą jest obecność wielowodzia obserwowanego w badaniu ultrasonograficznym. W badanym materiale odsetek występowania wielowodzia w ostatnim okresie był niski i mieścił się do 4,5% w badanych grupach. Zdecydowanie wyższą częstość występowania wielowodzia u ciężarnych z cukrzycą ciążową wynoszącą 11,5% stwierdzono w badaniu Karmon i wsp. [108]. W innym badaniu odsetek powikłania w cukrzycy GDM wynosił 2%, natomiast w PGDM 8% [182].

Dane dotyczące występowania infekcji dróg moczowych w badanym materiale uzyskano jedynie z wywiadu, niemożliwa jest więc ocena, którego odcinka dróg moczowych dotyczyły ani jakie było zaawansowanie zakażenia. Jednak z ustalonego wywiadu wynika, że odsetek występowania tego powikłania zmniejszył się w ostatnim czasie i dotyczył 10% ciężarnych z cukrzycą. Stan ten dowodzi poprawy jakości w prowadzeniu ciąży u większości ciężarnych. W ośrodku poznańskim [244] w roku 1996 infekcje dróg moczowych rozpoznano u 38,6% ciężarnych z cukrzycą, w badanym ośrodku infekcję tę obserwowano u 18,9% ciężarnych.

Częstość występowania zagrażającego samoistnego porodu przedwczesnego u ciężarnych z cukrzycą ciążową w dziesięcioletniej obserwacji pozostawała podobna i nie przekraczała 5% w badanych grupach. Zaobserwowano natomiast znaczny spadek odsetka tej patologii ciąży w grupie z cukrzycą przedciążową z 18,9 do 2,5% co mogłoby świadczyć o zintensyfikowaniu opieki nad ciężarną z cukrzycą.

W cukrzycy ciążowej również widoczny jest wyższy odsetek występowania nadciśnienia indukowanego ciążą (PIH). W badaniu Ostlund i wsp. odsetek ciężarnych z cukrzycą ciążową i równocześnie nadciśnieniem w ciąży stanowił 6,1% badanych [173]. W analizowanym materiale w badanych przedziałach czasowych stwierdzono tendencję spadkową występowania PIH w cukrzycy ciążowej (odpowiednio 10,9% vs. 7,5% i 17,7% vs. 11,3%). Nieznacznie wyższy odsetek ciężarnych z PIH notowano w badaniu Dudhbhai i wsp. i wynosił on 13% w grupie ciężarnych z GDM [55]. Każda z postaci nadciśnienia w ciąży częściej dotyczy kobiet z cukrzycą przedciążową [220]. Występowanie nadciśnienia w ciąży z cukrzycą przedciążową wynosi ok. 21% u ciężarnych bez powikłań naczyniowych i ok. 40%, gdy te powikłania występują [133]. Natomiast w analizowanych przedziałach czasowych odnotowano nieznaczny wzrost w cukrzycy przedciążowej (13,5% vs. 15,0%), odsetek jednak był niższy niż podają dane w wyżej wymienionym piśmiennictwie. Również w badaniu Wender-Ożegowskiej częstość występowania PIH wynosiła 13,3% ciężarnych z PGDM [245].

W badanym materiale zaobserwowano niemalże dwukrotny wzrost odsetka ciężarnych z zaburzeniami czynności tarczycy pod postacią niedoczynności tarczycy. W grupie z cukrzycą ciążową 17,3% ciężarnych prezentowało niedoczynność tarczycy, a w grupie z cukrzycą przedciążową 22,5%. Natomiast w obserwacji Stohl i wsp. niedoczynność tarczycy dotyczyła 14,3% ciężarnych z cukrzycą [118]. Niedoczynność tarczycy z obecnością przeciwciał

przeciwtarczycowych rozwija się u około 25% chorych na cukrzycę i ma podłoże autoimmunologiczne jak choroba zasadnicza [120]. Dla porównania w populacji kobiet ciężarnych niedoczynność tarczycy dotyczy ok. 2,5% kobiet.

Powikłania naczyniowe – nefropatia i retinopatia występowały w badanym materiale w podobnym odsetku w trakcie obserwacji i kształtowały się na poziomie odpowiednio 10,0% i 12,5%. Natomiast w analizowanym materiale przez Wender-Ożegowską nefropatię i retinopatię obserwowano częściej, odpowiednio u 14,05% i 20,6% ciężarnych [245]. Innych obserwacji dokonał Miodovnik i wsp., którzy stwierdzili nefropatię u 10% ciężarnych bez wcześniejszych zmian nerkowych oraz 26% ciężarnych z istniejącą wcześniej nefropatią [158]. Częstość występowania retinopatii u ciężarnych opisywana w piśmiennictwie jest zmienna, a rozwój zaburzenia zależy od poziomu glikemii. Uważa się, że po 5 latach trwania cukrzycy, u 40% chorych stwierdza się zmiany na dnie oczu, a po 15 latach retinopatia występuje u 85% [249].

Zwiększający się wzrost odsetka ciąż zakończonych cięciem cesarskim w analizowanym materiale jest odwzorowaniem światowego trendu do porodu operacyjnego, który według wielu opinii zmniejsza umieralność i urazowość okołoporodową. Z kolei na częstość zakończenia ciąży drogą kolejnego cięcia cesarskiego wpływa stan po przebytych poprzednio cięciach cesarskich. W 2006 roku w analizie Hamiltona i wsp. najczęściej występującym wskazaniem do kolejnego cięcia cesarskiego był stan po wykonanym wcześniej cięciu cesarskim [86]. W analizie Mirghani i wsp. odsetek cięć cesarskich w badanej grupie z cukrzycą przedciążową stanowił 39,1%, a najczęstszym wskazaniem było przebycie poprzednio cięcia cesarskiego [159]. Podobnie w omawianym materiale zaobserwowano, że odsetek rozpoznań – „stan po cięciu cesarskim” zwiększył się w sposób istotny sięgając niemalże 30% u pacjentek z cukrzycą przedciążową.

Cukrzyca w ciąży nie stanowi wskazania do rozwiązania ciąży drogą cięcia cesarskiego. Ponieważ w ciąży z cukrzycą częściej występują powikłania ciąży i powikłania okołoporodowe, odsetek cięć cesarskich jest wysoki [249,257]. W Stanach Zjednoczonych odsetek cięć cesarskich w 1996 roku wynosił 20,7%, w 2006 roku wynosił 31,1%. Również w uzyskanych wynikach stwierdzono zdecydowanie wyższy odsetek cięć cesarskich w porównaniu do obserwacji sprzed 10 lat. We wszystkich grupach najczęściej spotykanym wskazaniem była zagrażająca zamartwica płodu. W latach 2011-2012 cięcie cesarskie wykonano u 28,3% pacjentek z cukrzycą GDM G1, u 43,2% z cukrzycą GDM G2 oraz u 50% z cukrzycą przedciążową. Podobnie w polskiej analizie z 2005 roku częstość wykonanych cięć cesarskich u ciężarnych z cukrzycą przedciążową wynosił 55,9% [44]. Równie wysoki odsetek cięć cesarskich obserwowano w badaniu Wahabi i wsp – 46,5% [234]. Najwyższy odsetek – 57,5% wykazano w badaniu Murphy i wsp. [164]. Natomiast w innej analizie zakończonej w 2009 roku odsetek cięć cesarskich w cukrzycy PGDM wynosił mniej - 38,5% [245]. Porównywalny do analizowanego odsetek cięć cesarskich w GDM wykazał Wong i wsp., wynosił on 24,8% w grupie z GDM G1 oraz 31,0% w grupie GDM G2 [250]. Podobny odsetek - 23,4% w grupie z GDM G1 stwierdził Karmon i wsp. [108]. Również Crowther i wsp obserwowali zakończenie ciąży cięciem cesarskim u 31,5% w grupie z GDM [34].

W omawianym materiale czas zakończenia ciąży w cukrzycy ciążowej nieznacznie się wydłużył w porównaniu do obserwacji poczynionej 10 lat temu i wynosił średnio 39 tygodni. W badaniu Olmos i wsp. zakończenie ciąży następowało wcześniej, średnio w 37,7 tygodniu ciąży [170]. Natomiast w opracowaniu Lapolla i wsp. średni wiek zakończenia ciąży był zbliżony do analizowanego i wynosił 38,6 tygodni [127,129]. W cukrzycy przedciążowej średni tydzień zakończenia ciąży wynosił 37,4 tygodni, we wcześniejszym okresie wynosił 36,6 tygodni. W poznańskim ośrodku [245] średni czas zakończenia ciąży w PGDM był wyższy i wynosił 38 tygodni. W analizie Handisurya i wsp. wiek

zakończenia ciąży w cukrzycy przedciężowej w latach 1995-2000 oraz 2001-2006 nie różnił się i wynosił 37,6 tygodni [87].

Stan poporodowy noworodków oceniany wg skali Apgar w 1. minucie po urodzeniu był istotnie wyższy w 2011-2012 roku w porównaniu do 1995-2000 w grupie z cukrzycą ciążową. Najniżej notowano średni stan noworodków w grupie z cukrzycą GDM G2 w latach 1995-2000, który wynosił 7,6 punktów w skali Apgar w pierwszej minucie po urodzeniu. W analizie zakończonej w 2003 roku obserwowano wyższą średnią punktację w skali Apgar, która wynosiła 8,6 punktów [55]. W cukrzycy przedciężowej stan noworodków zmienił się w czasie obserwacji i wynosił 8,2 punktów wg skali Apgar w ostatnim okresie. Podobnie w obserwacji Kock i wsp. dotyczącej noworodków ciężarnych z cukrzycą przedciążową wartość punktowa Apgar wynosiła średnio 8,4 punktów w 1. minucie [116]. W badaniu Wender-Ozegowskiej i wsp. wartość ta była porównywalna i wynosiła 8 [242].

Makrosomia płodu występuje w ciąży powikłanej cukrzycą około 10 razy częściej niż w populacji i rozpoznaje się ją u 30-50% noworodków matek z GDM oraz u 10-26% dzieci matek chorujących na cukrzycę przed ciążą. [249]. W badanej grupie odsetek makrosomii w grupie z cukrzycą ciążową uległ zmniejszeniu w obserwowanym czasie, ale istotnie dotyczył tylko ciężarnych z cukrzycą GDM G2 (37,8% vs. 18,2%). Natomiast wg Konarzewskiej i wsp. częstość makrosomii w grupie GDM G2 wynosiła mniej - 26,5%, natomiast w grupie GDM G1 – 19,3% w analizie zakończonej w 2001 roku [118]. W Indiach, gdzie częstość występowania cukrzycy ciążowej jest populacyjnie większa, urodzono w ostatnich latach mniejszy odsetek noworodków z makrosomią stanowiący 13,9% [249]. W innym badaniu przeprowadzonym przez Olmos i wsp. częstość makrosomii wynosiła 14,9% [170]. A w obserwacji Lapolla i wsp. odsetek noworodków z makrosomią był najniższy i stanowił 8,7% [127].

W cukrzycy przedciężowej częstość występowania makrosomii pozostawała na tym samym poziomie i dotyczyła około 13% noworodków. Bliski odsetek

wynoszący 17% obserwowano w badaniu Handisurya i wsp. [87]. Natomiast w pracy Wender-Ożegowskiej odsetek makrosomii noworodków urodzonych z matek z PGDM był wyższy i wynosił 29% [242]. Podobnie w badaniu Ehrenberga i wsp. stwierdzono, iż rozpoznanie makrosomii w cukrzycy przedciążowej dotyczyło 38,3% noworodków [58]. Natomiast istotnie najniższy odsetek makrosomii – 2,7% obserwowano w badaniu Kock i wsp. [116]. Pomimo znacznego postępu w prowadzeniu ciąży powikłanej cukrzycą w dalszym ciągu odsetek makrosomii jest wyższy w zestawieniu z ciążą bez cukrzycy i zbliżony do 20% [257].

W czasach braku dostatecznej kontroli glikemii hipotrofia występowała u ok. 30% noworodków, aktualnie przy prawidłowym leczeniu cukrzycy nie przekracza 3% noworodków [3]. W analizie materiału zaobserwowano też zmniejszenie częstości występowania hipotrofii u noworodka. Największy odsetek hipotrofii występował u noworodków matek z cukrzycą przedciążową i stanowił w pierwszym okresie obserwacji 11,1%, a następnie zmniejszył się do 5%. Porównywalnie w badaniu Wender-Ożegowskiej, zakończonym w 2006 roku odsetek hipotrofii u płodu stanowił 3% w grupie pacjentek z planowaną ciążą i 5% z ciążą nieplanowaną w cukrzycy przedciążowej [242]. Natomiast w innych badaniach obserwowano od 7,8 do 9,4% noworodków z hipotrofią [87,164,245].

W obserwowanym przedziale czasowym zmniejszyła się również częstość występowania porodów przedwczesnych. Największy spadek zaobserwowano w grupie z cukrzycą przedciążową i cukrzycą GDM G1. W grupie z cukrzycą przedciążową odsetek porodów przedwczesnych pozostał jednak wysoki i stanowił 35% badanej grupy. W badaniu Kock i wsp. częstość samoistnych porodów przedwczesnych była jeszcze wyższa i stanowiła 41,6% [116]. Handisurya i wsp. obserwowali wysoki odsetek porodów przedwczesnych wynoszący 30,6% dotyczący obserwacji w latach 1995-2000, natomiast kolejnym przedziale czasowym odsetek ten uległ zmniejszeniu do 24,6% [87]. W analizie Wender-Ożegowskiej stwierdzono natomiast jeszcze mniejszy odsetek porodów

przedwczesnych stanowiący blisko 20% [242]. W piśmiennictwie częstość występowania takich porodów u ciężarnych z cukrzycą podawana jest w zakresie 16-26% [208].

W dobie szerokiej profilaktyki infekcji wrodzonych, częstość ich występowania zmniejszyła się w obserwacji dziesięcioletniej w analizowanym materiale. Szczególnie w grupie z cukrzycą przedciążową stwierdzono najbardziej istotny spadek tego powikłania.

We wszystkich grupach cukrzycy stwierdzono występowanie zespołu zaburzeń oddychania u noworodków. Najwyższy odsetek noworodków obserwowano w analizie dotyczącej cukrzycy przedciążowej (10,0%). Według Ballard i wsp. w latach 70-tych zespół ten występował u 38% chorych na cukrzycę [6]. Jednak ze względu na lepszą kontrolę cukrzycy i zmniejszający się odsetek porodów przedwczesnych powikłanie to występuje od 0,95% do 14,7% [222]. Podobnie w analizie Mannan i wsp. częstość zaburzeń oddychania dotyczyła 11,1% noworodków matek z GDM [249]. W badaniu Delgado i wsp. stwierdzono, iż przy prawidłowej kontroli glikemii w czasie ciąży nie występują różnice w rozwoju płuc płodu matki zdrowej i z cukrzycą [50]. Natomiast częstość powikłania u noworodków matek z PGDM w ośrodku poznańskim dotyczyła niespełna 2% grupy [242].

W latach 2011-2012 zmniejszyła się częstość występowania wad wrodzonych u noworodków i wynosiła w badanym materiale 1,9% w GDM G1, 2,3% w GDM G2 oraz 5% w PGDM. W poprzednim przedziale czasowym wady dotyczyły 1,8% noworodków matek z GDM G1 i 8,9% z GDM G2 oraz u 10,8% z PGDM. W cukrzycy przedciążowej teratogeny wpływ hiperglikemii został potwierdzony w badaniach Fuhrmana i wsp., gdzie w nieplanowanej ciąży odsetek

wad wrodzonych wynosił 7,5% w porównaniu do 1,4% w grupie kontrolnej [72]. Częstość wad wrodzonych u noworodków matek z cukrzycą przedciążową jest obserwowana u 1,6-14% [44]. Niższy niż w analizowanym materiale odsetek wad wrodzonych stwierdzono w analizie Handisurya i wsp. w cukrzycy przedciążowej – u 4% badanych ciąż do roku 2000 i 3,3% do 2006 roku. Trzykrotnie częściej dominowały wady serca u noworodków [87]. Natomiast w badaniu z 2004 roku Czajkowskiego i wsp. 9,4% noworodków matek z PGDM urodziło się z wadami wrodzonymi, z czego większość dotyczyła wad serca (80%) [46]. Podobną częstość obserwowano w ośrodku łódzkim – 6,4% [44]. Wady, które obserwowano w przedstawionym materiale w cukrzycy przedciążowej to: w latach 1995-2000 dwukrotnie wada serca, wada OUN i wada nerek, natomiast w latach 2011-2012 wada kostna stopy i wada serca. W piśmiennictwie podaje się zwiększoną częstość występowania wad układu nerwowego, sercowo-naczyniowego, kostnego, wady nerek i przewodu pokarmowego [1,44,62]. W badanym materiale zaobserwowano najczęściej spotykane wady wrodzone najprawdopodobniej związane z występowaniem cukrzycy. Istnieje jednak hipoteza Millsa i wsp, sugerująca, że odsetek wad wrodzonych w cukrzycy jest stały, niezależny od wartości glikemii i wynosi 4% [154].

W cukrzycy GDM G1 w pierwszym okresie stwierdzono: wadę serca, a w drugim wadę kostną podniebienia. W cukrzycy GDM G2 obserwowano wadę serca, wadę OUN, wadę kostną dłoni i zespół Downa w pierwszym okresie obserwacji, a w latach 2011-2012 stwierdzono występowanie jedynie wady OUN. W obserwacji Surkan i wsp. stwierdzono występowanie wad wrodzonych u 1,2 % noworodków matek z GDM z prawidłową glikemią na czczo, u 4,8% z hiperglikemią na czczo oraz 1,5% w grupie zdrowych ciężarnych [249].

W cukrzycy ciążowej występowanie wad nie jest zwykle związane z hiperglikemią przed ciążą jak to ma miejsce w cukrzycy przedciążowej. Może być jednak związane z wcześniejszym występowaniem nierozpoznanych zaburzeń w gospodarce węglowodanowej lub występowanie może mieć charakter populacyjny.

Wprowadzenie intensywnego nadzoru nad ciężarną i noworodkiem przyczyniło się do spadku umieralności okołoporodowej noworodków [130,258]. Częstość zgonów okołoporodowych w PGDM w piśmiennictwie oceniana jest na 2-9% [44]. W badanym materiale nie stwierdzono żadnego zgonu okołoporodowego w latach 2011-2012. W latach 1995-2000 zgony okołoporodowe dotyczyły 1,8% noworodków matek z GDMG1, 2,2% z GDM G2 oraz 2,7% noworodków matek z PGDM. W analizie Czajkowskiego i wsp. [46] częstość ta wynosiła 6,6%, oraz w badaniu Cypryk i wsp. dotyczyła 6,4% noworodków matek z cukrzycą [44] i była wyższa niż w analizowanej grupie. Wg ostatnio wymienionych autorów czynnikami zwiększającymi śmiertelność okołoporodową były: długotrwała cukrzyca ze zmianami naczyniowymi, wystąpienie kwasicy metabolicznej i nieprawidłowe wyrównanie glikemii w czasie trwania ciąży [46,44]. Według dokonanego przeglądu piśmiennictwa przy wczesnym rozpoznaniu i leczeniu cukrzycy w ciąży śmiertelność okołoporodowa wynosiła średnio 3,5%, przy nierozpoznanej chorobie od 16,1% do 29,0% [237]. Prawidłowe prowadzenie ciąży z cukrzycą pozwala zapobiec wielu powikłaniom ciąży, a intensywny nadzór nad rozwojem płodu zapewnia wczesne rozpoznanie nieprawidłowości i w sytuacji zagrożenia zgonem okołoporodowym stwarza konieczność zastosowania interwencji położniczej.

W badanym materiale oceniano stan metaboliczny noworodków kontrolując stężenie glukozy i bilirubiny oraz wapnia i magnezu we krwi. W obserwowanym czasie istotnie zwiększyło się średnie stężenie glukozy we krwi mierzonej po porodzie u noworodków. Jednak w analizowanych przedziałach czasowych znaczące zmniejszenie częstości hipoglikemii u noworodków odnotowano jedynie w grupie GDM G2. Stwierdzono spadek odsetka wymienionego powikłania z 47,7% do 20,5% w tej grupie. Natomiast odsetek hipoglikemii pourodzeniowej noworodków matek z GDM G1 utrzymywał się na poziomie 28,3% i był niższy niż w grupie z GDM G1 w latach 1995-2000 (34,5%). Podobne dane obserwowano w badaniu przeprowadzonym przez Marciniak i wsp., gdzie stwierdzono

hipoglikemię u 20% noworodków matek z GDM G2 oraz u 12,2% noworodków matek z GDM G1 [145]. Autorzy obserwowali liniową zależność między średnią glikemią dobową w III trymestrze, a występowaniem hipoglikemii u noworodków.

Hipoglikemia pourodzeniowa występuje u 10-60% noworodków z cięż powikłanych cukrzycą [249]. W analizowanym badaniu hipoglikemię rozpoznano u 47,2% noworodków matek z PGDM w latach 1995-2000 oraz u 35,0% noworodków w ostatnim przedziale czasu. Podobnie w analizie Alam i wsp. powikłanie występowało z częstością 35% [4]. Natomiast w badaniu przedstawionym przez Wender-Ożegowską hipoglikemię u noworodków matek z cukrzycą przedciążową rozpoznano u 19% noworodków [245].

Hiperbilirubinemia w analizowanym materiale nie różniła się pomiędzy badanymi grupami i występowała u ok. 40% noworodków. Ocenia się, że powikłanie to występuje w szerokim zakresie procentowym (8-30%) i może być efektem nasilonej hemolizy i zaburzeń metabolicznych u płodu, często związanych z wcześniactwem. Jednak występowanie hiperbilirubinemii w populacji noworodków zależy od wielu złożonych czynników i nie jest związane tylko z zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej [142].

W analizowanym materiale zaobserwowano zmniejszenie częstości powikłań metabolicznych dotyczących hipokalcemii i hipomagnezemii w obserwowanym czasie we wszystkich grupach. U około 50-80% noworodków z cięż powikłanych cukrzycą obserwuje się objawy hipokalcemii [180,257]. W badaniu Demarini i wsp. stwierdzono zmniejszenie częstości występowania hipokalcemii u noworodków z 31,9% do 17,6% w prawidłowo prowadzonej ciąży z cukrzycą [51]. Hipokalcemia w analizie Wender-Ożegowskiej i wsp. [245] występowała u 33,3% noworodków matek z PGDM, a odsetek ten był wyższy niż w analizowanym materiale (17,5%).

W piśmiennictwie podaje się, iż hipomagnezemia występuje u około 40% noworodków matek z cukrzycą [167]. Jednak tylko w grupie z cukrzycą przedciążową stwierdzono znaczne obniżenie odsetka występowania hipomagnezemia w badanych przedziałach czasowych (55,6% vs. 35%). W obserwacji w ośrodku poznańskim stwierdzono znacznie niższy odsetek noworodków z hipomagnezemią stanowiący 1,8% [245].

W analizowanym materiale przedstawiono efektywność rozpoznawania i leczenia cukrzycy w ciąży oraz wpływ powikłania na rozwój płodu i noworodka. Pomimo wprowadzenia bardziej restrykcyjnych kryteriów leczenia cukrzycy w ciąży nie wyeliminowano charakterystycznych powikłań, które nierzadko obserwowane są z podobną częstością na przestrzeni dziesięciolecia.

VI. WNIOSKI

1. Rozpoznanie cukrzycy ciążowej w odpowiednim czasie umożliwia wczesne leczenie i zapobieganie powikłaniom u noworodka.
2. Świadomość wpływu hiperglikemii na powstawanie wad płodu umożliwia zapobieganie wczesnym poronieniom i wadom płodu.
3. Badania profilaktyczne w ciąży przyczyniają się do wczesnego rozpoznania wad serca i odpowiedniego postępowania w czasie ciąży i zapewnienia leczenia noworodka po porodzie.
4. Lepsze wyrównanie glikemii w prowadzeniu ciąży nie wpływa istotnie na zmniejszenie liczby powikłań naczyniowych cukrzycy, ale zapewnia jednakże stabilność istniejących już zmian.
5. Świadome leczenie dietetyczne i samokontrola glikemii wprowadza zasady zdrowego żywienia będące profilaktyką cukrzycy typu 2.
6. Zwiększenie się odsetka cięć cesarskich związane jest często z zapobieganiem powikłań okołoporodowych u matki i płodu.
7. Ze względu na wysoką częstość otyłości wśród kobiet w wieku rozrodczym częstość występowania cukrzycy w ciąży ma tendencje progresywną.
8. Prowadzenie ciąży w wyspecjalizowanych ośrodkach z interdyscyplinarnym zespołem zapewnia bezpieczeństwo dla matki i płodu oraz noworodka niezależnie od zaawansowania cukrzycy.

VII. STRESZCZENIE

Cukrzyca to choroba cywilizacyjna o charakterze przewlekłym, wynikająca z defektu produkcji lub działania insuliny na skutek czego dochodzi do stanu hiperglikemią odpowiedzialnej za wiele powikłań cukrzycy. Cukrzyca może dotyczyć zarówno zdrowych kobiet ciężarnych jak i tych, które chorowały na cukrzycę przed ciążą.

Dane literaturowe donoszą, iż około 0,3% wszystkich ciąż jest powikłana cukrzycą przed zajściem w ciążę. Częstotliwość cukrzycy ciążowej w populacji europejskiej określana jest między 2 a 6% [45,46,105,118,250,248]. Wśród kobiet ciężarnych z cukrzycą w ciąży 10-20% to chore, u których cukrzycę rozpoznano przed ciążą i 80%, u których cukrzycę zdiagnozowano w czasie ciąży.

Coraz więcej kobiet narażonych jest na wystąpienie cukrzycy ciążowej ze względu na epidemię otyłości i późne macierzyństwo oraz rodzinne występowanie zaburzeń w gospodarce węglowodanowej.

Dzięki wprowadzeniu surowych kryteriów dotyczących wyrównania stężenia glukozy u kobiet chorujących na cukrzycę i stosowaniu intensywnej insulinoterapii pomagającej spełnić ustalone kryteria, a także dzięki wczesnemu wykrywaniu i leczeniu cukrzycy pojawiającej się w czasie ciąży, umieralność okołoporodowa noworodków zbliżyła się do tej, która występuje w populacji zdrowych kobiet ciężarnych i wynosiła od 0,7% do 1,2% [226].

Stan hiperglikemii u matki, a następnie u płodu przyczynia się do zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań ciąży. W I trymestrze może być przyczyną wad wrodzonych lub poronień, w kolejnych tygodniach powoduje przerost i nadczynność komórek beta trzustki, a w konsekwencji nadmierny wzrost płodu, makrosomię pourodzeniową i prowadzi do zaburzeń metabolicznych u noworodka [52,68,72,80,104,114,229]. Przy długotrwałych zaburzeniach

w gospodarce węglowodanowej stan ten może prowadzić do obumarcia wewnątrzmacicznego płodu.

Istotne wydaje się właściwe postępowanie i leczenie cukrzycy w ciąży mające na celu osiągnięcie stanu wyrównanej gospodarki węglowodanowej oraz kontrolowanie i leczenie przewlekłych powikłań cukrzycy u ciężarnych z cukrzycą przedciążową.

Celem pracy była analiza wpływu zaburzeń w gospodarce węglowodanowej w ciąży powikłanej cukrzycą na przebieg ciąży i stan noworodków na przestrzeni ponad dziesięciu lat w materiale Kliniki Położnictwa GUMed.

Materiał kliniczny pracy obejmował 194 ciężarne kobiety, które były hospitalizowane w oddziale Patologii Ciąży Kliniki Położnictwa w latach 1995-2000, u których rozpoznano cukrzycę ciążową oraz 89 ciężarnych kobiet z rozpoznaną cukrzycą przedciążową. Materiał obejmował również 247 kobiet ciężarnych z cukrzycą ciążową, które były hospitalizowane lub pod opieką poradni przyklinicznej w latach 2011-2012 oraz 67 ciężarnych z cukrzycą przedciążową. Ze względu na możliwość ustalenia danych klinicznych analizę przeprowadzono u tych kobiet ciężarnych, które poród odbyły w Klinice Położnictwa.

Zaobserwowano wzrost średniego wieku kobiet będących w ciąży oraz znaczenia występowania cukrzycy w rodzinie o I. stopniu pokrewieństwa w obserwowanym przedziale czasowym. Wraz z czasem obserwacji stwierdzono wzrost częstości zastosowania pomp insulinowych w populacji ciężarnych z cukrzycą przedciążową.

Istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy w ciąży była nadmierna masa ciała ciężarnej przed ciążą, która w obserwowanym czasie uległa korzystnemu zmniejszeniu.

W badanych grupach w dziesięcioletniej obserwacji zaobserwowano tendencję do niższych, średnich wartości glikemii na czczo, jak również niższych

średnich stężeń glikemii okołoporodowej. Obserwowano też lepszy stopień wyrównania gospodarki węglowodanowej.

Wśród obserwowanych czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy w ciąży w badanych przedziałach czasu stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie występowanie masy poprzednio urodzonego dziecka >4000g, otyłości i zgonów w wywiadzie. Zaobserwowano natomiast zdecydowanie zmniejszony odsetek wielowodzia w ciąży z cukrzycą, zwiększający się odsetek ciężarnych po wcześniej wykonanym cięciu cesarskim oraz ciężarnych z niedoczynnością tarczycy.

W badanych grupach stwierdzono zmniejszający się odsetek pacjentek wymagających hospitalizacji w ciąży.

Oceniając sposób zakończenia ciąży u pacjentek z cukrzycą w długoletniej obserwacji stwierdzono zwiększający się istotnie odsetek cięć cesarskich w badanych grupach.

W obserwacji omawianych grup wykazano istotnie lepszy stan ogólny noworodków na podstawie oceny wg skali Apgar w pierwszej minucie po urodzeniu.

Stwierdzono również istotną różnicę w odsetku występowania powikłania - hipoglikemii pourodzeniowej.

W ocenie metabolicznej płodu zauważono istotne statystycznie zmniejszenie odsetka występowania hipokalcemii i hipomagnezemii. Zmniejszeniu uległa też częstość występowania makrosomii u noworodków.

W analizowanych grupach zaobserwowano także zmniejszający się odsetek zgonów okołoporodowych w obserwowanych przedziałach czasowych.

Na podstawie analizy danych stwierdzono, iż wczesne rozpoznanie cukrzycy ciążowej umożliwia aktywne leczenie i zapobieganie powikłaniom u noworodka. Świadomość wpływu hiperglikemii na powikłania ciąży i zaburzenia u noworodka prowadzi do przestrzegania zasad diety cukrzycowej i częstej samokontroli

glikemii. Obecność otyłości u kobiet przyczynia się do większego odsetka występowania cukrzycy w ciąży.

Prowadzenie ciąży w wyspecjalizowanych ośrodkach z interdyscyplinarnym zespołem zapewnia bezpieczeństwo dla matki i płodu oraz noworodka niezależnie od zaawansowania cukrzycy.

VIII. PIŚMIENICTWO

1. Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev.* 2001, 61, 85-95.
2. Agarwal MM, Hughes PF, Punnose J, Ezimokhai M, Thomas L. Gestational diabetes screening of a multi-ethnic, high-risk population using glycosylated proteins. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001, 51, 67-73.
3. Agrawal RK, Lui K, Gupta JM. Neonatal hypoglycaemia in infants of diabetic mothers. *J Paediatr Child Health* 2000, 36, 354-356.
4. Alam M, Raza SJ, Sherali AR, Akhtar AS. Neonatal complications in infants born to diabetic mothers. *J Coll Physicians Surg Prak.* 2006, 16(3), 212-215.
5. American Diabetes Association. ADA Guidelines: Detection and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013, 36 (supl.1), 11-66.
6. Ballard RA; Ballard PL, Creasy RK; padbury J; Polk DH; Bracken M; Moya FR; Gross I. Respiratory-disease in very-low-birth-weight infants after prenatal thyrotropin-releasing-hormone and glucocorticoid. *Lancet* 1992, 339, 8792, 510-515.
7. Barden A, Singh R, Walters BN, Ritchie J, Roberman B, Beilin LJ Factors predisposing to pre-eclampsia in women with gestational diabetes. *J Hypertens* 2004, 22, 2371-2378.
8. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Early diagnosis of gestational diabetes mellitus and prevention of diabetes related complications. *Eur J Obstet Gynecol Biol.* 2003, 109, 41-44.
9. Bernasko J. Contemporary management of type 1 diabetes mellitus in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2004, 59, 628-636.

10. Beucher G, de Lesegno BV, Dreyfus M. Maternal outcome of gestational diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism* 2010, 36,(6), 522-537.
11. Biczysko K. Profilaktyka powikłań położniczych u kobiet chorujących na cukrzycę. *Ginekologia Praktyczna* 2000, 8(9), 7-11.
12. Biesenbach G, Stoger H, Zazgornik J. Influence of pregnancy on progression of diabetic nephropathy and subsequent requirement of renal replacement therapy in female type I diabetic patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 1992, 7, 105-109.
13. Blonde L, Karter AJ. Current evidence regarding the value of self-monitored blood glucose testing. *Am J Med*. 2005, 118 (Suppl. 9A), 20-26.
14. Brace RA, Wolf EJ. Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1989, 161, 382-388.
15. Breje TC, Sharp DW, Lacy PE. Effect of homologous lactogens, prolactins and growth hormones on B-cell division and insulin secretion in rat, mouse and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology* 1993, 132, 879-987.
16. Burkart W, Hanker JP, Schneider HP. Complications and fetal outcome in diabetic pregnancy. Intensified conventional versus insulin pump therapy. *Gynecol Obstet Invest*. 1988, 26, 104-112.
17. Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *MJA* 2006, 184, 56-59.
18. Carolan M. Maternal age ≥ 45 years and Maternal and perinatal outcomes: A review of the evidence. *Midwifery* 2013, 29(5), 479-489.
19. Carolan M, Davey MA, Biro MA, Kealy M. Maternal age, ethnicity and gestational diabetes mellitus. *Midwifery* 2012, 28(6), 778-783.

20. Catalano PM. Gestational diabetes and insulin resistance: Role in short- and long-term implications for mother and fetus. *The Journal of Nutrition* 2003, 133, 1674-1683.
21. Catalano PM, Roman NM, Tyzbit ED, Merritt AO, Driscoll P, Amini SB. Weight gain in women with gestational diabetes. *Obstetrics and Gynecology* 1993, 81, 523–528.
22. Catalano PM, Tyzbit ED, Roman NM. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165, 1667-1672.
23. Catalano PM, Tyzbit ED, Sims EA. Incidence and significance of inlet cell antibodies in woman with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1990, 13, 478-482.
24. Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB. Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1991, 165, 914-919.
25. Chew EY, Mills JL, Metzger BE. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995, 18, 631-637.
26. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Eddleman KA, Klugman S, Dugoff L, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol.* 2005, 105, 983–990.
27. Clinical Practice Recommendations 2005. Standards of Medical Care. *Diabetes Care* 2005, 28 (supl.1), 4-36.
28. Coelingh HJ. Recurrence of gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1977, 7, 359-63.

29. Colwill JR, Davis JR, Meschia G, Makowski EL, Beck P, Battaglia FC. Insulin induced hypoglycemia in the ovine fetus in utero. *Endocrinology* 1970, 87, 710-715.
30. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Moore CA, Riehle-Colarusso TJ, Botto LD, Hobbs CA, Cleves MA, Waller DK, Reece EA. Diabetes mellitus and birth defects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008, 199(3), 237e1-237e9.
31. Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, Carr SR. Gestational diabetes: Predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol.* 1993, 168, 1139-1145.
32. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: A population-based study. *Obstet Gynecol.* 1989, 73, 557-561.
33. Coustan DR, Reece EA, Sherwin RS, Rudolf MC, Bates SE, Sockin SM. A randomized clinical trial of the insulin pump vs intensive conventional therapy in diabetic pregnancies. *JAMA* 1986, 255, 631-636.
34. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl Med* 2005, 352, 2477-2486.
35. Cyganek K, Hebda-Szydło A, Janas I, Walczyk J, Borys S, Malecki MT, Skupień J, Lipowska A. Postpregnancy glyceimic control and weight changes in type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 2013, 36(5), 1083-1087.
36. Cyganek K, Hebda-Szydło A, Kutra B, Skupień J, Klupa T, Janas I, Kaim I, Sieradzki J, Reroń A, Malecki MT. Glycemic Control and Selected Pregnancy Outcomes in Type 1 Diabetes Women on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injections: The Significance of Pregnancy Planning Diabetes Technology & Therapeutics 2010, 12(1), 41-47.

37. Cypryk K, Jędrzejewska E, Sobczak M, Wilczyński J. Ciąża powikłana cukrzycą. Wyzwanie XXI wieku. Służba Zdrowia 2001, 38, 39-41.
38. Cypryk K, Kosinski M, Kaminska P, Kozdraj T, Lewinski A. Diabetes control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes treated during pregnancy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. Pol Arch Med Wewn 2008, 118, 339–344.
39. Cypryk K, Loba J, Wilczyński J i wsp. Ocena gospodarki węglowodanowej u kobiet z przebytą cukrzycą ciążarnych. Ginekologia Polska 1994, 65, 665-670.
40. Cypryk K, Pertyńska-Marczewska M, Szymczak W, Wilczynski J, Lewiński A. Evaluation of metabolic control in women with gestational diabetes mellitus by the continuous glucose monitoring system: a pilot study. Endocrine Practice 2006, 12(3), 245-250.
41. Cypryk K, Szymczak W, Czupryniak L, Sobczak M, Lewiński A. Gestational diabetes mellitus – an analysis of risk factors. Endokrynologia Polska 2008, 59(5), 393-397.
42. Cypryk K, Szymczak W, Pertyńska-Marczewska M, i wsp. Risk factors for the development of diabetes in women with history of gestational diabetes mellitus. Pol Merkur Lek. 2005, 18, 70-73.
43. Cypryk K, Wender-Ożegowska E. Problemy ginekologiczno – położnicze. Otto-Buczowska E. Cukrzyca typu 1. Cornetis, Wrocław 2006, 403-422.
44. Cypryk K, Wilczyński J, Loba J, i wsp. Niepowodzenia położnicze w ciąży powikłanej cukrzycą – badania własne. Diabetologia Polska 1995, 2, 12-17.
45. Czajkowski K, Malinowska A, Kolasińska A, Janczewska E, Bomba D, Wilczyńska A, Józwicka E. Czynniki ryzyka cukrzycy ciążowej a wyniki testów obciążenia glukozą. Ginekologia Polska 1999, 70(10), 647-651.

46. Czajkowski K, Malinowska-Polubiec A, Sotowska A, Świetlik A, Zaręba-Szczudlik J, Tołłoczko J, Kornacka MK. Niepowodzenia położnicze w cukrzycy przedciążowej. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia* 2007, 43-3, 32-35.
47. Czyżyk A. Szczególne sytuacje życiowe chorych na cukrzycę. *Patofizjologia i klinika cukrzycy*. PWN, Warszawa 1997, 537-581.
48. Dalfra MG, Sartore G, Di Cianni G, Mello G, Lencioni C, Ottanelli S, Sposato J, Valgimigli F, Scuffi C, Scalese M, Lapolla A. Glucose variability in diabetic pregnancy. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2011, 13(8), 853-859.
49. Davis R, Woelk G, Mueller BA, Daling JJ. The role of previous birth weight on risk for macrosomia in subsequent birth. *Epidemiology* 1995, 6, 607-611.
50. Delgado JC, Greene MF, Winkelman JW., Tanasijevic MJ. Comparison of disaturated phosphatidylcholine and fetal lung maturity surfaktant/albumin ratio in diabetic and nondiabetic pregnancies. *Am J Pathol.* 2000, 113, 233-239.
51. Demarini S, Mimouri F, Tsang RC, Khoury J, Hertzberg V. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1994, 83(6), 918-922.
52. De Veciane M, Major CA, Morgan MA. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med.* 1995, 333, 1237-1241.
53. Dietz PM, Callaghan WM, Cogswell ME, Morrow B, Ferre C, Schieve LA. Combined effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on the risk of preterm delivery. *Epidemiology* 2006, 17, 170-177.
54. Dozio N, Beretta A, Belloni C et al. Low prevalence of islet autoantibodies in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997, 20, 81-83.

55. Dudhbhai M, Lim L, Bombard A, Juliard K, Meenakshi B, Trachelenberg Y, Weiner Z. Characteristics of patient with abnormal glucose challenge test and normal oral glucose tolerance test results: Comparison with normal and gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194(5), 42-45.
56. Durin J. Energy Requirements of Pregnancy. *Diabetes* 1991, 40(supl.2), 152-156
57. Dyck RF, Cascagnette PJ, Klomp H. The Importance of Older Maternal Age and Other Birth-related Factors as Predictors for Diabetes in Offspring: Particular Implications for First Nations Women? *Canadian Journal Of Diabetes* 2010, 34(1), 41-49.
58. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191(3), 964-968.
59. Ekbom P. Pre-pregnancy microalbuminuria predicts pre-eclampsia in insulin-dependent diabetes mellitus. Copenhagen Pre-eclampsia in Diabetic Pregnancy Study Group. *Lancet* 1999, 353, 377-383.
60. Ekbom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, i wsp. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001, 24, 1739-1744.
61. El-Halwagy HE, Gelbaya TA, El-Wahab MF et al. The mean third trimester postprandial blood glucose of diabetic pregnant patients and infant birth weight in the kuwaiti population. *Medscape Womens Health* 2001, 6, 2.
62. Eriksson UJ, Borg LA, Cederberg J i wsp. Pathogenesis of diabetes-induced congenital malformations. *Ups J Med. Sci.* 2000, 105, 53.
63. Eriksson UJ, Cederberg J, Wentzel P. Congenital malformations in offspring of diabetic mothers-animal and human studies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003, 4, 79-93.

64. Evers IM, de Valk HW, Mol BW, ter Braak EW, Visser GH. Macrosomia despite good glycemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002, 45,1484–1489.
65. Felig P. Body Fuel Metabolism and Diabetes Mellitus in Pregnancy. *Med Clin of North America* 1977, 61,43.
66. Fowden AL. Endocrine regulation of fetal growth. *Reprod Fertil Dev* 1995, 7, 351-356.
67. Fraser R. Diabetic control in pregnancy and intrauterine growth of the fetus. *Br J Obstet Gynecol.* 1995, 102(4), 275-277.
68. Freinkel N, Metzger BE. Emerging chalanges in diabetes and pregnancy: diabetic embryopathy and gestational diabetes. Alberti KG, Krall LP. *The Diabetes Annual 14.* Elsevier, Amsterdam 1988, 188-201.
69. Freinkel N, Metzger B, Phelps R. Gestational diabetes mellitus: A syndrome with phenotypic and genotypic heterogeneity. *Horm Metab Res.* 1986, 18, 427.
70. Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ES, Radvany RM, Belton A. Gestational diabetes mellitus. Heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. *Diabetes* 1985, 34, Suppl 2, 1-7.
71. Fuchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler A. I participating centers: Prediction of Type 1 Diabetes Postpartum In Patients With Gestational Diabetes Mellitus by Combined Islet Cell Autoantibody Screening. A Prospective Multicenter Study. *Diabetes* 1997, 46, 1459-1467.
72. Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, Fischer F, Fischer M. Glockner E. Prevention of congenital malformations In infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 1983, 6, 219-223.

73. Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182, 1283–1291.
74. Gaudier FL, Hauth JC, Poist M, Corbett D, Cliver SP. Recurrence of gestational diabetes mellitus. *Obstet. Gynecol.* 1992, 80, 755-758.
75. Gluck L, Kulovich MV, Borer RC, Brenner PH, Anderson GG, Spelly WN. Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 173, 629-630.
76. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2010, Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa 2010, 259.
77. Gobl CS, Bozkurt L, Prikoszovich T. i wsp. Early possible risk factors for overt diabetes after gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2011, 118, 71-78.
78. Gordon M, Landon MB, Samuels P, i wsp. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol.* 1996, 87, 401-409.
79. Grant PT, Oats JN, Beischer NA. The long term follow up of women with gestational diabetes. *Aust N Z Obstet Gynecol.* 1986, 26, 17-22.
80. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989, 39, 225-231.
81. Griffiths RJ, Vinall PS, Stickland MH, Wales JK. Haemoglobin A1c levels in normal and diabetic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987, 24(3), 195-200.

82. Guelinckx I, Devlieger R, Beckers K, Vansant G. Maternal obesity: Pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. *Obesity Reviews* 2008, 9, 140–150.
83. Hackmon R, James R, Green CO, Ferber A, Barnhard Y, Divon M. The impact of maternal age, body mass index and maternal weight gain on the glucose challenge test in pregnancy. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2007, 20(3), 253-257.
84. Hadden DR, Hillebrand B. The first recorded case of diabetic pregnancy (Bennewitz HG, 1824, University of Berlin). *Diabetologia* 1989, 32(8), 625.
85. Haffner S. Do interventions to reduce coronary heart disease reduce the incidence of type 2 diabetes? A possible role for inflammatory factors. *Circulation* 2001, 103, 346-347.
86. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2006. *Natl Vital Stat Rep.* 2007, 56, 1-18.
87. Handisurya A; Bancher-Todesca D; Schober E; Klein K; Tobler K; Schneider B; Pollak A; Husslein P; Luger A; Kautzky-Willer A. Risk factor profile and pregnancy outcome in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Womens Health* 2011, 20(2), 263-71.
88. Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 1990, 33(2), 100-104.
89. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008, 358, 1991-2002.
90. Hare J. Gestational Diabetes Mellitus – Levels of Glycemia as Management Goals. *Diabetes* 1991, 40, 193-196.
91. Hebda-Szydło A. Cukrzyca a ciąża. *Terapia* 2003, 1, 11-17.

92. Heiskanen N, Raatikainen K, Heinonen S. Fetal macrosomia – a continuing obstetric challenge. *Biol. Neonate* 2006, 90, 98-103.
93. Hemachandra A, Ellis D, Lloyd CE, Orchard TJ. The influence of pregnancy on IDDM complications. *Diabetes Care* 1995, 18, 950-954.
94. Heude B, Thiébauges O, Goua V, Forhan A, Kaminski M, Foliguet B, Schweitzer M, Magnin G, Charles M. Pre-Pregnancy Body Mass Index and Weight Gain During Pregnancy: Relations with Gestational Diabetes and Hypertension, and Birth Outcomes. *Maternal & Child Health Journal*. 2012, 16-2, 355-363.
95. Hieronimus S, Cupelli C, Bongain A, Durand-Reville M, Berthier F, Fenichel P. Pregnancy in type 1 diabetes: insulin pump versus intensified conventional therapy. *Gynecol Obstet Fertil* 2005, 33, 389–394.
96. Hoegsberg B, Gruppuso PA, Coustan DR. Hyperinsulinemia in macrosomic infants of nondiabetic mothers. *Diabetes Care* 1993, 16, 32-36.
97. Homko CJ, Reece EA. Self-monitoring of blood glucose in gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002, 12, 389-395.
98. Homko CJ, Sivan E, Reece EA. Is self-monitoring of blood glucose necessary in the management of gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care* 1998, 21, B118-B122.
99. Jansson T, Ekstrand Y, Bjorn C, Wennergren M, Powell T. Alterations in the activity of placental amino acid transporters in pregnancy complicated by diabetes. *Diabetes* 2002, 51, 2214-2219.
100. Jasik M, Niebisz A, Karnafel W, Krzymień J, Józwicka E, Kosior DA, Musiał K, Wójcicki JM, Ładyżyński P, Foltyński P. The elements of metabolic syndrome (diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, obesity) in women with gestational diabetes mellitus (GDM) *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2005, 5(6), 423-427.

101. EP. The outlook for the diabetic. *Cal West Med.* 1927, 26(2), 177-182.
102. Jovanovic R, Jovanovic L. Obstetric management when normoglycemia is maintained in diabetic pregnant women with vascular compromise. *Am J Obstet Gynecol* 1984, 149, 617-623.
103. Jovanovic-Peterson L, Bevier W, Peterson CM. The Santa Barbara Country Health Care Services Program. Birth weight change concomitant with screening for and treatment of glucose intolerance of pregnancy: a potential cost-effective intervention? *Am J Perinatol.* 1997, 14, 221-228.
104. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight. The diabetes in early pregnancy study. The National Institute of Clinical Health and Human development – Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 164, 103-111.
105. Jóźwicka E. Cukrzyca i ciąża. *Terapia* 1998, 12, 36-37.
106. Kalkhoff RK. Impact of maternal fuels and nutritional state on fetal growth. *Diabetes* 1991, 40,61-65.
107. Kalter H. Diabetes and spontaneous abortion. *Am J Gynecol.* 1987, 156, 1243-1253.
108. Karmon A, Levy A, Holcberg G, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Decreased perinatal mortality among women with diet-controlled gestational diabetes mellitus. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009, 104,199-202.
109. Kaufmann RC, Schleyhahn BA, Hoffman DG i wsp. Gestational diabetes diagnostic criteria: long-term materna follow-up. *Am J Obstet Gynecol.* 1995, 172, 621-625.

110. Khine ML, Winklestein A, Copel JA. Selective screening for gestational diabetes mellitus in adolescent pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1999, 93, 738-742.
111. Kimmerle R, Zass RP, Cupisti S. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995, 38, 227-235.
112. Kinalski M, Topolska J, Zarzycka B. Cukrzyca a ciąża. *Terapia* 2000, 6-7(91), 13-16.
113. Kirwan J, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J. TNF alfa is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002, 51, 2207-2213.
114. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos SL, Combs CA, Ratner RE. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 1996, 19, 514-541.
115. Knopp RH, Montes A i wsp. Metabolic adjustments in normal and diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1981, 24, 21.
116. Kock K, Kock F, Klein K, Bancher-Todesca D, Helmer H. Diabetes mellitus and risk of Praterm birth with regard to risk of spontaneous Praterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2010, 23(9), 1004-1008.
117. Konarzewska J, Bakowska A, Kusiak E, Wierzchowska J, Wójcikowski Cz. Autoimmunologiczne markery cukrzycy typu 1 po przebyciu ciąży powikłanej cukrzyką ciężarnych. *Diabet Dośw i Klin.* 2005, 5, 145-151.
118. Konarzewska J, Królikowska B, Olszewski J, Łukaszuk K, Wójcikowski Cz. Czynniki predysponujące do wystąpienia cukrzycy u kobiet w ciąży. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2002, 2(1), 77-81.

119. Kopacz K, Myśliwiec M, Techmańska I, Brandt A, Wolnik B, Preis K, Połom W, Wojtyła A, Biliński P. Cukrzyca ciążowa – narastający problem diagnostyczny i epidemiologiczny. *Diabetologia Praktyczna* 2011, 12, 96-102.
120. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25, 1346-1350.
121. Kumari AS. Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *Int J Obstet Gynecol.* 2003, 182, 101-107.
122. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2000, 43, 283-297.
123. Langer O, Rodriguez D, Xenakis M, i wsp. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1994, 170, 1036-1037.
124. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EMJ. Gestational diabetes: The consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 192, 989-997.
125. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 192, 1768-1776.
126. Lao TT, Ho LF, Chan BC, Leung WC. Maternal age and prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006, 29(4), 948-949.
127. Lapolla A, Dalfra MG, Bonomo M Parretti E, Mannino D, Mello G, Di Cianni G. Gestational diabetes mellitus in Italy: A multicenter study *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009, 145, 2, 149-153.

128. Lapolla A, Dalfra MG, Masin M, Bruttomesso D, Piva I, Crepaldi C. Analysis of outcome of pregnancy in type 1 diabetics treated with insulin pump or conventional insulin therapy. *Acta Diabetol* 2003, 40, 143–149.
129. Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, De Cata AP, Fedele D. New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med* 2011, 28, 1074–1077
130. Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, i wsp. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26, 1385-1389.
131. Lech MM. Otyłość a ciąża, poród i stan zdrowia w późniejszym okresie życia kobiety. *Forum zaburzeń Metabolicznych* 2010, 1(1), 37-45.
132. Leguizamon G, von Stecher F. Third trimester glyceimic profiles and fetal growth. *Curr Diab Rep.* 2003, 3, 323-326.
133. Leszczyńska-Gorzelał B, Poniedziałek-Czajkowska E, Oleszczuk J. Współczesne poglądy na leczenie nadciśnienia tętniczego u ciężarnych z cukrzycą. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2008, 1(3), 204-208.
134. Leturque A, Hauguel S, Ferre P i wsp. Glucose Metabolism in Pregnancy. *Biol Neonate* 1987, 51, 64.
135. Lipscombe LL, McLaughlin HM, Wu W, Feig DS. Pregnancy planning in women with pregestational diabetes. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2011, 24, 10-1101.
136. Lu GC, Rouse DJ, Dubard M, Cliver S, Kimberlin D, Hauth JC. The effect of the increasing prevalence of Materna obesity on perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2001, 185, 845-849.

137. Lucas MJ. Diabetes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol North America* 2001, 28, 513-536.
138. Łagoda K, Kobus G, Bachórzewska-Gajewska H. Wpływ cukrzycy ciążowej na rozwój płodu i noworodka. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2008, 4, 168-173.
139. Major CA, deVeciana M, Weeks J, Morgan MA. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol.* 1998, 179(4), 1038-42.
140. Makgoba M, Savvidou MD, Steer PJ. An analysis of the interrelationship between maternal age, body mass index and racial origin in the development of gestational diabetes mellitus. *BJOG.* 2012,119(3), 276-282.
141. Malinowska-Palubiec A. Przebieg ciąży i porodu u pacjentek z ciążą powikłaną cukrzycą ciążową. *Ginekologia Polska* 2003, 74(10), 1200-1207.
142. Malinowska-Polubiec A, Czajkowski K. Ryzyko cukrzycy po przebytej cukrzycy ciążowej – przegląd piśmiennictwa. *Diabetologia Praktyczna* 2005, 6,136-140.
143. Malinowska-Polubiec A, Czajkowski K, Sotowska A, Sieńko J. Przebieg ciąży i porodu u pacjentek z cukrzycą przedciążową. *Ginekologia Polska* 2005, 76(4), 264-269.
144. Manafi M, Khadem-Ansari MH. Gestational diabetes mellitus in Iranian women: A rising rate. *Acta Endocrinologica* 2013, 9(1), 71-78
145. Marciniak B, Kimber-Trojnar Ż, Szylar-Braun M, Szymula D, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Wpływ średniej dobowej glikemii w III trymestrze ciąży u ciężarnych z cukrzycą na wybrane powikłania okresu adaptacji noworodka. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia* 2007, 43(3), 40-43.

146. Marshall NE, Guild C, Cheng YW, Caughey AB, Halloran DR. The effect of Maternal body mass index on perinatal Outcomes in women with diabetes. *Am J Perinatol.* 2012, 206(5), 6.
147. Marshall W, Carpenter MD, Donald R, Coustan MD. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1982, 144(7), 768-773.
148. Martin TR. Overt diabetes in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol,* 1979,133,275.
149. Meigs JB, Cupples A, Wilson PWF. Parental transmission of type 2 diabetes. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000, 49, 445-449.
150. Metzger BE, Bybee DE, Freinkel N i wsp. Gestational Diabetes Mellitus. Correlation between the phenotypic and genotypic characteristic of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. *Diabetes Care* 1985, 34, 111-115.
151. Miller E, Hare JW, Cloherty JP. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med.* 1981, 304, 1331-1334.
152. Mills JL, A prospective study of fetal losses In diabetic and control pregnancies from the third week post conception. *Diabetes* 1984, 33 (supl.2), 46A.
153. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 1982,1, 385-390
154. Mills JL, Knopp RH, Simpson JL i wsp. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *N Engl J Med.* 1988, 318, 671-676.

155. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG. i wsp. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med.* 1988, 319, 1617-1623.
156. Milner M, Barry-Kinsella C, Unwin A, Harrison RF. The impact of maternal age on pregnancy and its outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992, 38, 281–286.
157. Miodovnik M, Mimouni F, Siddiqi TA. i wsp. Spontaneous abortions in repeat diabetic pregnancies: a relationship with glycemic control. *Obstet Gynecol.* 1990, 75, 75-78.
158. 147 Miodovnik M, Rosenn BM, Khoury JC, Grigsby JL, Siddiqi TA. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy? *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 174, 1180-1189.
159. Mirghani H, Begam M, Bekdache G, Khan F. Specialised fetal and maternal service: Outcome of pre-gestational diabetes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012, 32(5), 426-429.
160. Mironiuk M, Kietlińska Z, Osuch B, Jezierska-Kasprzyk K, Kot A, Reinholz-Jaskólska M, Rażna I. Effect of intensiva prenatal and diabetic care on newborn of diabetic mothers – 14 years of observation. *Ginekologia Polska* 2001, 72, 1260-1266.
161. Moore TR. Fetal growth in diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997, 40, 771-786.
162. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Cho K, Minakami H, Sato S. Prevalence of hyperglycemia during pregnancy according to maternal age and pre-pregnancy body mass index in Japan, 2007-2009. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2012, 118(3),198-201.

163. Moses RG, Moses J, Davis WS. Gestational Diabetes: Do Lean Young Caucasian Women Need to Be Tested? *Diabetes Care* 1998, 21, 1803–1806.
164. Murphy HR, Steel SA, Roland JM, Morris D, Ball V, Campbell PJ, Temple RC, EASIPOD. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. *Diabetic Medicine* 2011, 28, 9, 1060-1067.
165. Nohr EA, Bech BH, Vaeth M, Rasmussen KM, Henriksen TB, Olsen J. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: A study within the Danish national birth cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2007, 21, 5–14.
166. Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sorensen T, Olsen J, Rasmussen KM. Combined associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008, 87, 1750–1759.
167. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatric Clinics of North America* 2004, 51, 619-637.
168. Ogonowski J, Miazgowski T, Czeszyńska MB, Jaskot B, Kuczyńska M, Celewicz Z. Factors influencing risk of macrosomia in women with gestational diabetes mellitus undergoing intensive diabetic care. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008, 80(3), 405-410.
169. Olmos PR, Araya-Del-Pino AP, Gonzalez-Carvello CA, Laso-Ulloa P, Hodgson MI, Irribarra V, Borzone GR, Belmar C, Poblete A, Berrios C, Becker J, Zajer-Amar CM, Manzur A, Bozinovic M, Miranda RJ, Diez A, Vidal H, Ramirez-Armijo R, Olmos RI, Tabilo C, Ahuad J. Near-optimal glycemic control in Chilean women with pregestational type-2 diabetes: persistent macrosomia relates to maternal pre-pregnancy overweight. *Diabetes Research And Clinical Practice* 2009, 85(1), 53-60.

170. Olmos PR, Borzone GR, Olmos RI, Valencia CN, Bravo FA, Hodgson MI, Belmar CG, Poblete JA, Escalona MO, Gomez B. Gestational diabetes and pre-pregnancy overweight: Possible factors involved in newborn macrosomia. *J Obstet Gynaecol Res* 2012, 38, 208-214.
171. Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28, 2592-2593.
172. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. In 39th Annual Conference of the European Teratology Society, *Reproductive Toxicology* 2011, 32(2), 205-212.
173. Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004, 113, 12-16.
174. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982, 248, 949.
175. O'Sullivan JB. Unsuspected asymptomatic diabetes In pregnancy. *N Engl J Med.* 1961, 262, 1082-1085.
176. O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, Denny MC, Gaffney G, Dunne F. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia* 2011, 54, 1670–1675
177. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol.* 1973, 116, 901.
178. O' Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow R. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1973,116, 895–900.

179. Otonkoski T, Andersson S, Knip M, Simon o. Maturation of insulin response to glucose during human fetal and neonatal development studies with perfusion of [pancreatic islet-like cell clusters. *Diabetes* 1988, 37, 286-291.
180. Otto-Buczowska E. Cukrzyca matki czynnikiem ryzyka dla płodu i noworodka. *Ginekologia Praktyczna* 2003, 11(1), 29-33.
181. Otto-Buczowska E. Cukrzyca wieku rozwojowego. Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 1999, 150-158.
182. Ozumba BC, Obi SN, Oli JM. Diabetes mellitus in pregnancy in an African population. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2004, 84, 114-119.
183. Paszkowski T, Woźniakowska E, Progesteron w profilaktyce porodu przedwczesnego. *Ginekol po Dypl.* 2005, 7, 33-8.
184. Pedersen J. Centrum dla Kobiet Ciężarnych Chorych na Cukrzycę w Rigshospitalet. Cukrzyca i ciąża. Problem matki i dziecka. Marianowski J. PZWL, Warszawa 1972, 12-16.
185. Pedersen J. Weight and length AT birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol.* 1954, 16, 330-342.
186. Pedersen O. Insulin receptor- and nonreceptor-controlled cellular substrate processing. A review of clinical studies in the isolated human adipocyte model. *J Endocrinol Invest* 1985, 8, 77-87.
187. Peterson CM, Peterson LJ, Mills JL, Conley MR, Knopp RH, Reed GF, Aarons JH, Holmes LB, Brown Z, Allen M, Schmeltz R, Metzger BE. The diabetes in early pregnancy study: changes in cholesterol, triglycerides, body weight and blood pressure. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166,513-518.
188. Philipson EH, Super DM. Gestational diabetes mellitus: does it recur in subsequent pregnancy? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989, 160, 1324-31.

189. Picard C, Doms HA i wsp. Effect of normal pregnancy on glucose assimilation, insulin and non-esterfied fatty acids levels. *Diabetologia* 1968, 4,16.
190. Pratt J. On the history of the discovery of insulin . *Diabetes its Medical and Cultural History*. Dietrich Von Engelhardt. Springer-Verlag 1989, 411.
191. Preece R, Jovanovic L. New and future diabetes therapies: are they safe during pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002, 12, 365-375.
192. Rajput, R, YogeshYadav, Rajput M, Nanda S. Utility of HbA_{1c} for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2012, 98(1), 104-107.
193. Reece EA, Eriksson UJ. The pathogenesis of diabetes – associated congenital malformations. *Obstet Gynecol Clin North America* 1996, 23, 29-45.
194. Retnakaren R, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hanley AJG. The impact of family history of diabetes an risk factors for gestational diabetes. *Clinical Endocrinology* 2007, 67, 754-760.
195. Rey E, Attie C, Bonin A. The effect of first trimester diabetes control on the incidence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999, 181(1), 202-206.
196. Ricart W, Lopez J, Mozas J et al. Cohort of the Spanish Group Cohort Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDM Thresholds. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes then gestational hyperglycemia. *Diabetologia* 2005, 48, 1736-1742.
197. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R. First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2009, 32(9), 1639-1643.

198. Runinstein P, Walker M, Krassner J. HLA antigens and islet cell antibodies in gestational diabetes. *Hum Immunol.* 1981, 3, 271-275.
199. Ryan EA, Ennes L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988, 67, 341-347.
200. Sacks DA. Fetal makrosomia and gestational diabetes, what's the problem? *Obstet Gynecol.* 1993, 81, 775-786.
201. Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer IA. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996, 103, 614-620.
202. Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and Maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *Br Med J.* 2002, 325, 157-160.
203. Schadewaldt H. The history of diabetes melitus. *Diabetes its medical and cultural history.* Dietrich von Engelhardt. Springer-Verlag 1989, 43.
204. Scholl TO, Sowers M, Chen X, Lenders C. Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications. *Am J Epidemiol.* 2001, 154, 514-520.
205. Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Ueki K, Kashiwagi A, Araki E, Ito C, Inagaki N, Iwamoto Y, Kasuga M, Hanafusa T, Haneda M. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *Diabetology International* 2010, 1(1), 2-20.
206. Seshiah V, Cynthia A, Balaji V. Detection and care of women with gestational diabetes from early weeks of pregnancy results in birth weight of newborn babies appropriate for gestational age. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008, 80, 199-202.

207. Shlomit RM, Damti A, Younes G, Auslender R. Pregestational body mass index, weight gain during pregnancy and maternal hyperglycemia. *Gynecol. Endocrinology* 2011, 27(7), 464-467.
208. Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, i wsp. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National Institute of Child health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 183, 1520-1524.
209. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent of diabetic mothers. *Diabetes Care* 1995, 18, 611-617.
210. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment; the Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998, 21(1), 142-149.
211. Smith FG, Lumbers ER. Effects of Materna hyperglycemia on fetal renal function In Steep. *Am J Physiol.* 1988, 255, F11-14.
212. Sorenson RL, Breje TC, Roth C. Effect of steroid and lactogen hormones on islet of Langerhance: a new hypothesis for the role of pregnancy steroids in the adaptation of islets to pregnancy. *Endocrinology* 1993,133,2227-2233.
213. Standardy PTG. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą. *Ginekologia Polska* 2011, 82, 474-479.
214. Star J, Carpenter MW. The effect of pregnancy on the natural history of diabetic retinopathy and nephropathy. *Clin Perinatol* 1998, 25, 887-916.
215. Steel JM, Irvine W, Clarke B. The significance of pancreatic islet cell antibody an abnormal glucose tolerance during pregnancy. *J Clin Immunol.* 1980, 4, 83-85.

216. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. Can pre-pregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies. *Br Med J*. 1990, 301(6760), 1070-1074.
217. Stephanson O, Dickman PW, Johanson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2001, 184, 463-469.
218. Stohl HE, Ouzounian J, Rick AM, Hueppchen NA, Bienstock JL. Thyroid disease and gestational diabetes mellitus (GDM): Is there a connection? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2013, 26(11), 1139-1142.
219. Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, Escobar GJ. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2004, 87(3), 220-226.
220. Suhonen L, Teramo K. Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993, 72, 269-272.
221. Sutherland HW, Pritchard CM. Increased incidence of spontaneous abortion in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1987, 156, 135-138.
222. Szczapa J, Sobczak E. Noworodek matki chorej na cukrzycę. *Klin Perinatol Ginekol*. 1993, 9, 164-173.
223. Szejniuk W, Szymankiewicz M. Makrosomia i inne zaburzenia występujące u noworodka matki z cukrzycą. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2008, 1(4), 253-259.

224. Szymankiewicz M, Sobczak E, Uchman J, Gadzinowska J, Wender-Ożegowska E. Noworodek matki chorej na cukrzycę – stan ogólny i śmiertelność noworodków w ostatnich 10 latach na bazie doświadczeń Szpitala Klinicznego w Poznaniu. *Diabetologia Polska* 2001, 8, 253-256.
225. Talaviya PA, Saboo BD, Joshi SR, Padhiyar JN, Chandarana HK, Shah SJ, Vyas CK, Shah AN. Pregnancy outcome and glycemetic control in women with type 1 diabetes: a retrospective comparison between CSII and MDI treatment. *Diabetes & Metabolic Syndrome* 2013, 7(2), 68-71.
226. Tatoń J. *Diabetologia Praktyczna*. PZWL. Warszawa 1993,193.
227. Tomić V, Mandić V, Petrović O, Orlić Z.C. Gestational diabetes and pregnancy outcome-do we have right diagnostic criteria? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2013, 26(9), 854-859.
228. Tran C, Boulvain M, Philippe J. Management of geststional diabetes: current knowledge and future perspectives. *Rev Med Suisse* 2011, 298, 1250-1254.
229. Tyrala EE. The infant of the diabetic mother. *Obstet Gynecol Clin Nor Am* 1996, 23, 221-231.
230. Van Leeuwen M, Opmeer BC; Zweers EJK, van Ballegooie E, ter Brugge HG, de Valk HW, Visser GHA, Mol BWJ. Estimating the risk of gestational diabetes mellitus: a clinical prediction model based on patient characteristics and medical history. *BJOG- An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2010, 117(1), 69-75.
231. Vasan R. Cardiac function and obesity. *Heart* 2003, 89, 1127-1129.
232. Veille JC, Sivakoff M, Hanson R, Fanaroff AA. Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1992, 79, 51-54.

233. Verhaeghe J, Van Herck E, Benhalima K, Mathieu C. Glycated hemoglobin in pregnancies at increased risk for gestational diabetes mellitus *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2012, 161(2), 157-162.
234. Wahabi HA, Esmail SA, Fayed A, Al-Shaikh G, Alzeidan RA. *BMC Research Notes* 2012, 5, 496, 2-5.
235. Wechter DJ, Kaufmann RC, Amankwah KS, et al. Prevention of neonatal macrosomia in gestational diabetes by the use of intensive dietary therapy and home glucose monitoring. *Am J Perinatol.* 1991, 8, 131-134.
236. Weijers RN, Bekedam DJ, Smulders YM, Bekedam DJ, Smulders YM. Determinant of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large Dutch multiethnic cohort. *Diabetes Care* 2002, 25, 72–77.
237. Weiss P, Hofmann H. Zum Risiko des Gestationis diabetes. *Akt Endokr Stoffw.* 1988,9,168-171.
238. Weiss PA, Hofmann H, Winter R, Purstner P, Lichtenegger W. Amniotic fluid glucose values in normal and abnormal pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1985, 65, 333-339.
239. Wender-Ożegowska E, Biczysko R. The usefulness of phospholipid degermination in amniotic fluid for estimation of fetal maturity. *Klin Perinat Ginec* 1993, 3,24-28.
240. Wender-Ożegowska E, Biczysko R. Wpływ cukrzycy ciążowej na stan zdrowia ciężarnej i jej potomstwa. *Diabetologia Polska* 1998, 5(1), 31-38.
241. Wender-Ożegowska E, Biegańska E, Sobczak E. i wsp. Congenital malformations in offspring of diabetic mothers. *Klin Perinat Ginec* 1994, 4, 183

242. Wender-Ożegowska E, Gutaj P, Szczepanek U, Ożegowska K, Zawiejska A, Brązert J. Planowanie ciąży a wyniki położnicze u kobiet z cukrzycą przedciążową. *Ginekologia Polska* 2010, 81, 762-767.
243. Wender-Ożegowska E, Meissner W, Malewski Z. i wsp. Diabetes of pregnancy a risk factor of fetal macrosomia. *Arch Perinat Med* 1998, 4(2), 91-100.
244. Wender-Ożegowska E, Szumała A, Pietryga M, Biegańska E, Meissner W, Biczysko R. Urinary tract infections in diabetic pregnancies. *Prenatal Neon Med.* 1996, 1(1), 197-203.
245. Wender-Ożegowska E, Zawiejska A, Ożegowska K, Wróblewska-Seniuk K, Iciek R, Mantaj U, Olejniczak D, Brązert J. Multiple daily injections of insulin versus continuous subcutaneous insulin infusion for pregnant women with type 1 diabetes. *Australian & New Zealand Journal Of Obstetrics & Gynaecology* 2013, 53(2), 130-135.
246. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med* 1949, 5, 609-616.
247. WHO Study Group: Diabetes mellitus. *Techn Rep Ser* 1985, 727
248. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity. WHO, Geneva: 3-5 June 1997.
249. Wilczyński J, Cypryk K. Cukrzyca. Ciąża wysokiego ryzyka. Bręborowicz GH. Ośrodek Wydawnictw Naukowych. Poznań 2010, 1019-1051.
250. Wong VW, Jalaludin B. Gestational diabetes mellitus: Who requires insulin therapy? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011, 51, 432-436.
251. Wood SL, Jick H, Sauvet R. The risk of stillbirth in pregnancies before and after the onset of diabetes. *Diabet Med.* 2003, 20, 703-707.

252. Wójcikowski Cz. Cięża powikłana cukrzycą ciężarnych. *Diabetologia Polska* 1995, 2(1), 6-11.
253. Wójcikowski Cz. Cukrzyca ciężarnych. *Ginekologia Polska* 1990, 61(8), 412-416.
254. Wójcikowski Cz. Cukrzyca ciężarnych – problem końca XX wieku. *Diabetologia Polska* 1997, 4, 6-9.
255. Wójcikowski Cz, Królikowska B, Konarzewska J. Częstość cukrzycy ciężarnych (GDM) w Polsce w badaniach przesiewowych. *Ginekologia Polska* 2002, 75, 811-816.
256. Wójcikowski Cz, Lech M, Chęćka Z, Wierzchowska J, Łukaszuk K. Wczesne rozpoznawanie cukrzycy ciążowej w populacyjnych badaniach przesiewowych. *Ginekologia Polska* 1997, 68, 297-230.
257. Wójcikowski Cz, Wender-Ożegowska E, Cypryk K. Sytuacje specjalne w cukrzycy. *Cukrzyca i ciąża. Cukrzyca. Sieradzki M. Via Medica. Gdańsk* 2007, 541-575.
258. Wylie BR, Kong J, Kozak SE i wsp. Normal perinatal mortality in type 1 diabetes mellitus in series of 300 consecutive pregnancy outcomes. *Am J Perinatol.* 2002, 19, 169-176.
259. Wysocki K, Cypryk K, Wilczyński J. Kliniczne znaczenie czynników ryzyka w ciąży powikłanej cukrzycą ciężarnych. *Diab Pol.* 1997, 4, 32–35.
260. Xiang A, Peters R, Trigo E, Kjos S, Lee W, Buchanan A. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999, 48, 848-854.
261. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and severity gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191, 1655-1660.

262. Yoou JW. Isolation of a virus from the pancreas of child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979, 300, 1173.
263. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2012. *Diabetologia Kliniczna* 2012, 1, supl. A, 6.
264. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013. *Diabetologia Kliniczna* 2013, 2, supl. A, 60.
265. Zalecenia Zespołu Ekspertów do sprawy wczesnego rozpoznawania cukrzycy w ciąży powołanego przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. *Diabetologia Polska* 1994, 1, 80-81.
266. Zawiejska A. Rola czynników ryzyka cukrzycy ciążowej (GDM) i wykładników zespołu metabolicznego w predykcji masy płodu w ciąży powikłanej GDM. *Diabetologia Polska* 2005, 12(1), 198.