

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY



Cukrzyca ciążowa i jej skutki dla dziecka

Katarzyna Kopacz

Promotor Pracy: Prof. dr hab. Małgorzata Myśliwiec

Gdańsk 2014

PODZIĘKOWANIA

Szczególne podziękowania dla Tego, który korygował, prostował, zawracał z błędnej drogi, prowadził i wspierał - mojemu Promotorowi, **Pani Prof. dr hab. med. Małgorzacie Myśliwiec** dziękuję za każda myśl, radę i spotkanie. Wszystkie były potrzebne. Owoce tego przewodnictwa oddaję Państwu do rąk.

Gorąco dziękuję **Panu Prof. dr hab. med. Wojciechowi Młynarskiemu** oraz **Panu dr hab. med. Maciejowi Borowcowi** za możliwość przeprowadzenia badań genetycznych.

Wyrażam także ogromną wdzięczność: **Pani Prof. dr hab. med. Przemysławie Jarosz-Chobot**, **Pani dr hab. med. Agnieszce Szadkowskiej**, **Pani dr hab. med. Jagodzie Peczyńskiej** za zaangażowanie i pomoc w pozyskiwaniu danych.

Panu Profesorowi dr hab. med. Krzysztofowi Preisowi, wdzięczna jestem za dobre wzorce i wiarę w moje możliwości.

Bardzo serdecznie dziękuję **Koleżankom i Koledze z Kliniki Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego** za wszystko!

Moim Rodzicom, Mężowi, Synkowi i Teściom za wszechstronne wsparcie i cierpliwość.

Spis treści

1. SKRÓTY UŻYTE W PRACY	5
2. WSTĘP.....	6
2.1. WPROWADZENIE	6
2.2. CUKRZYCA CIAŻOWA	6
2.3. FIZJOLOGIA KOMÓRKI β TRZUSTKI.....	10
2.4. FUNKCJA GLUKOKINAZY W KOMÓRCIE β TRZUSTKI.....	11
2.5. GEN GLUKOKINAZY.....	12
2.6. PRZEBIEG KLINICZNY CUKRZYCY MODY 2	14
2.7. WPLYW CUKRZYCY W CIAŻY NA DZIECKO.....	16
2.8. WADY I ZABURZENIA WYSTĘPUJĄCE U PŁODÓW MATEK Z CUKRZYCĄ CIAŻOWĄ.....	17
3. CEL PRACY.....	20
4. MATERIAŁ I METODY	21
4.1. REKRUTACJA PACJENTÓW	21
4.2. DANE KLINICZNE.....	22
4.3. UZYSKIWANIE MATERIAŁU BIOLOGICZNEGO	22
4.4. BADANIA GENETYCZNE	23
4.5. OBLICZENIA STATYSTYCZNE	24
5. WYNIKI.....	25
5.1. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA I BIOCHEMICZNA KOBIET Z CUKRZYCĄ GCK-MODY W TRAKCIE CIAŻY	25
5.2. ANALIZA WYWIADU POŁOŻNICZEGO I DIABETOLOGICZNEGO U MATEK.....	26
5.3. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA I BIOCHEMICZNA DZIECI URODZONYCH PRZEZ KOBIETY Z CUKRZYCĄ GCK-MODY.....	32
5.3.1. CHRAKTERYSTKA KLINICZNA.....	32
5.3.2. PARAMETRY BIOCHEMICZNE I IMMUNOLOGICZNE	36
5.4. WYWIAD RODZINNY U BADANYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ GCK-MODY ..	37
5.5. KORELACJE WYBRANYCH PARAMETRÓW W GRUPIE DZIECI Z CUKRZYCĄ GCK-MODY.....	38

6.	DYSKUSJA.....	41
6.1.	CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA MATEK Z CUKRZYCĄ GCK-MODY	41
6.2.	WYWIAD DIABETOLOGICZNY U MATEK Z CUKRZYCĄ GCK-MODY	43
6.3.	WYWIAD POŁOŻNICZY U MATEK Z CUKRZYCĄ GCK-MODY	44
6.4.	DALSZA OPIEKA NAD PACJENTKAMI Z CUKRZYCĄ CIĘŻARNYCH	46
6.5.	CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA DZIECI MATEK Z CUKRZYCĄ GCK-MODY	46
6.6.	POSTĘPOWANIE KLINICZNE U PACJENTEK W CIAŻY Z CUKRZYCĄ GCK-MODY 48	
7.	WNIOSKI.....	51
8.	PIŚMIENNICTWO	53
9.	STRESZCZENIE PRACY	60
9.1.	STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM.....	60
9.2.	STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU ANGIELSKIM	63
10.	SPIS RYCIN I TABEL PRZEDSTAWIONYCH W PRACY	65
10.1.	SPIS TABEL	65
10.2.	SPIS RYCIN.....	65

1. SKRÓTY UŻYTE W PRACY

DM	ang. Diabetes Mellitus – cukrzyca
GAD	przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego
GCK	ang. Glucokinase – Glukokinaza
GDM	ang. Gestational Diabetes Mellitus – cukrzyca ciążowa
GLUT	ang. Glucose Transporter - transporter glukozy
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HPL	ang. Human Placental Lactogen – ludzki laktogen łożyskowy
IAA	przeciwciała przeciw-insulinowe
ICA	przeciwciała przeciw-wyspawce
IQR	rozstęp międzykwartylowy
MODY	ang. Maturity Onset Diabetes of the Young – cukrzyca typu MODY
OGTT	ang. Oral Glucose Tolerance Test - doustna próba obciążenia glukozą
P	Prawdopodobieństwo potwierdzenia różnicy będącej przypadkiem
PCR	ang. Polymerase chain reaction – reakcja łańcuchowa polimerazy DNA
PGDM	ang. Pregestational Diabetes Mellitus – cukrzyca przedciążowa
PNDM	ang. Permanent Neonatal Diabetes Mellitus – przetrwała cukrzyca noworodkowa
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

2. WSTĘP

2.1.WPROWADZENIE

Cukrzyca nie jest jednorodną jednostką chorobową, lecz grupą chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią, która wynika z nieprawidłowego wydzielania lub działania insuliny albo obu tych nieprawidłowości łącznie [1]. Dzięki postępowi, jaki nastąpił w dziedzinie diabetologii wiadomo, że hiperglikemia może mieć różne źródło. W 1997 roku Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, a w 1999 roku Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) wprowadziła klasyfikację typów cukrzycy w zależności od ich etiologii. W klasyfikacji tej uwzględniono cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, cukrzycę ciążową oraz inne specyficzne typy cukrzycy, w tym cukrzyce uwarunkowane monogenowo.

2.2. CUKRZYCA CIĄŻOWA

Cukrzyca ciążowa jest jednym z najczęstszych problemów medycznych, spotykanych u kobiet i może wiązać się z licznymi powikłaniami zarówno dla matki jak i dla dziecka. **Cukrzyca ciążowa, obok nadciśnienia tętniczego, niedokrwistości, białkomoczu oraz infekcji dróg moczowych jest jednym z najczęstszych powikłań występujących w czasie trwania ciąży.** Dlatego tak ważna jest identyfikacja cukrzycy w ciąży i prowadzenie badań przesiewowych u wszystkich kobiet, opartych na wytycznych przygotowywanych przez ekspertów. Wstępne oznaczenie glikemii we krwi powinno zostać wykonane na początku ciąży, przy pierwszej wizycie u lekarza w celu wykrycia niezdiagnozowanych wcześniej zaburzeń gospodarki węglowodanowej [1].

Monitorowanie glikemii u kobiety ciężarnej oraz w razie konieczności zastosowanie odpowiedniej diety i/lub insulinoterapii może spowodować znaczne zmniejszenie liczby powikłań związanych z cukrzycą ciążową zarówno dla matki jak i dla dziecka. Istotna jest także dalsza opieka nad kobietą, u której w ciąży stwierdzono cukrzycę z uwagi na podwyższone ryzyko wystąpienia u niej zaburzeń w gospodarce węglowodanowej w późniejszym okresie życia [1]. Szacuje się, że w czasie 5-10 lat po porodzie u co drugiej kobiety z rozpoznaną w czasie ciąży cukrzycą (GDM) rozwija się nietolerancja węglowodanów lub jawna cukrzyca [2].

Według klasyfikacji WHO cukrzyca ciężarnych jest obok cukrzycy typu 1, cukrzycy typu 2, główną kliniczną formą zaburzeń metabolizmu węglowodanów występujących w okresie ciąży [3].

Cukrzycę u kobiet w ciąży można podzielić następująco:

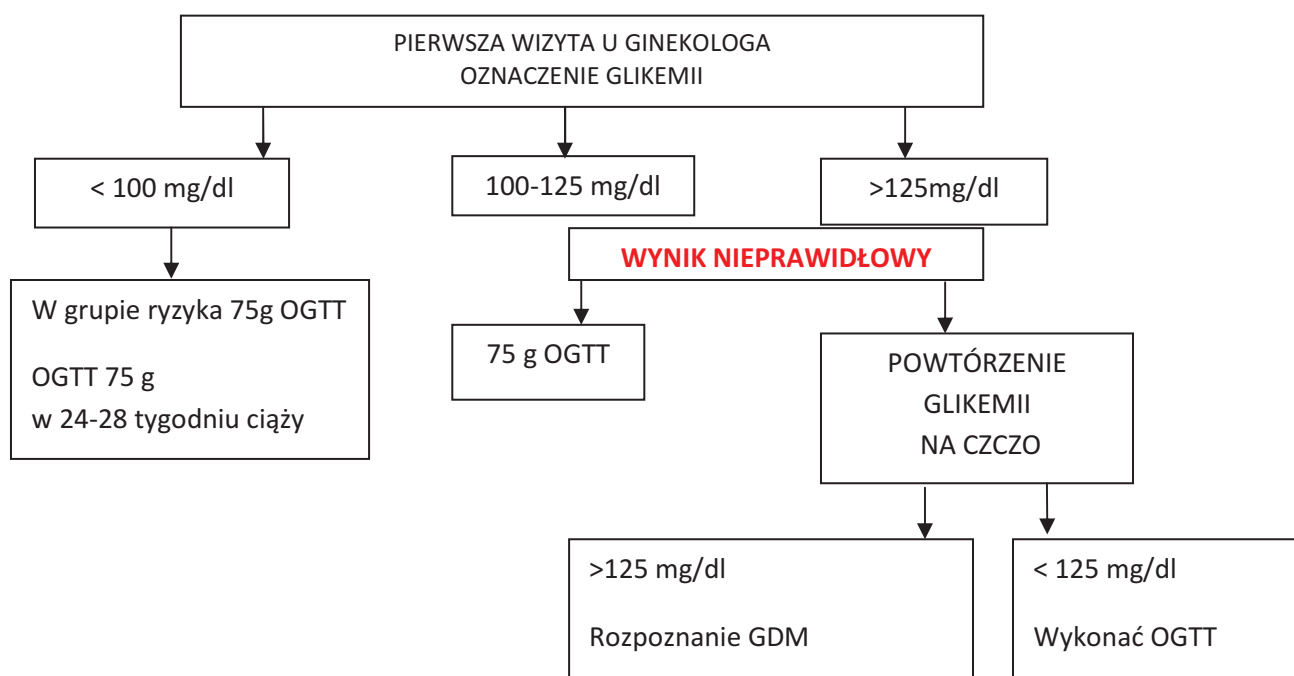
1. Cukrzyca ciążowa (ang. Gestational Diabetes Mellitus, GDM) - różnego stopnia zaburzenia tolerancji węglowodanów lub cukrzyca rozwijająca się lub po raz pierwszy rozpoznana w ciąży.
2. Cukrzyca przedciążowa (Pregestational Diabetes Mellitus, PGDM) – kobieta z rozpoznaną wcześniej cukrzycą typu 1 lub typu 2 lub innym typem cukrzycy jest w ciąży.

Klasa A	Wystarczające leczenie dietą
Klasa B	Wystąpienie cukrzycy po 20 roku życia Trwanie cukrzycy do 10 lat
Klasa C	Wystąpienie cukrzycy między 10 a 19 r.ż. Czas trwania cukrzycy między 10 a 19 lat
Klasa D	Wystąpienie cukrzycy przed 10 r.ż. Trwanie cukrzycy powyżej 20 lat Obecność retinopatii prostej lub nadciśnienia
Klasa R	Retinopatia proliferacyjna lub wylewy do ciała szklanego
Klasa F	Nefropatia cukrzycowa, białkomocz 0,5 g/dobę przed ciążą
Klasa R i F	Kryteria R i F
Klasa H	Choroba niedokrwienna serca
Klasa T	Stan po transplantacji nerki

Tabela 1. Klasyfikacja cukrzycy przedciążowej (modyfikacja klasyfikacji wg P. White)

Do czynników ryzyka cukrzycy ciążowej zaliczyć można: wiek kobiety powyżej 35 roku życia, występowanie zespołu policystycznych jajników, wcześniejsze porody dzieci z dużą masą urodzeniową, urodzenie noworodka ze stwierdzoną wadą rozwojową, wcześniejsze

utrata ciąży, nadciśnienie tętnicze, nadwagę, obciążony wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2, cukrzyca ciążowa w poprzednich ciążach oraz wielorództwo. Pacjentki, które miały postawione rozpoznanie cukrzycy ciążowej przed planowaniem kolejnej ciąży powinny mieć wykonany test doustnego obciążenia glukozą (ang. Oral Glucose Tolerance Test, OGTT). Kobiety z grupy ryzyka rozwoju cukrzycy ciążowej powinny mieć wykonany test OGTT z zastosowaniem 75 gram glukozy po pierwszej wizycie ginekologicznej w danej ciąży oraz jeśli wykonany test wykluczy GDM to ponownie powinien być powtórzony między 24 a 28 tygodniem ciąży lub gdy wystąpią objawy cukrzycy. Oznaczenie glikemii we krwi powinno zostać wykonane na początku ciąży, za prawidłowe uważa się stężenie glikemii na czczo poniżej 100 mg/dl [4].



Rysunek 1. Diagnostyka cukrzycy u kobiet w ciąży na podstawie zaleceń klinicznych postępowania u chorych na cukrzycę. PTD 2013

Kryteria rozpoznania cukrzycy ciążowej na podstawie testu doustnego obciążenia glukozą są następujące [4]:

- glikemia na czczo powyżej 100mg/dl
- w 120 minucie testu OGTT glikemia powyżej 140mg/dl.

W kryteriach WHO i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego nie został podany zakresu wartości referencyjnych glikemii po 60 minutach w teście doustnego obciążenia glukozą. Za uwzględnieniem oznaczenia glikemii w 60 minucie po obciążeniu glukozą przemawia dodatnia korelacja wzrostu glikemii w tym punkcie OGTT ze wzrostem ryzyka powikłań cukrzycy ciążowej (wyniki HAPO). W wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego uwzględniono pomiar glikemii w 60 minucie po doustnym obciążeniu glukozą i uznano poziom powyżej 180 mg/dl za granicę do rozpoznania cukrzycy ciążowej [5].

Cukrzycę ciążową można podzielić na kilka typów:

→ typ G1 (nieprawidłowa tolerancja glukozy i uzyskanie normoglikemii w trakcie stosowania diety)

→ typ G2 (hiperglikemia na czczo lub po posiłkach, konieczność leczenia dietą i insuliną).

Dotychczasowe dane epidemiologiczne dotyczące występowania cukrzycy u kobiet ciężarnych w badanych populacjach nie są jednoznaczne. Częstość jej występowania szacuje się na 3 do 20% kobiet ciężarnych [6-9]. Szereg badań sugeruje, że cukrzyca ujawniająca się w okresie ciąży jest niejednorodną jednostką chorobową i obok klasycznej formy cukrzycy ciążowych, będącej zwiastunem rozwoju w przyszłości cukrzycy typu 2, jednym z względnie częstych jej typów są cukrzyce monogenowe, spowodowane defektami genetycznymi, w tym mutacją w genie glukokinazy [6-9]. Dotychczasowe wstępne badania sugerują, że częstość, tylko w przypadku wykrytej mutacji w genie glukokinazy u kobiet z cukrzycą ciążowych w populacji polskiej może wynosić 7% i może stanowić aż 18% przyczyn utrzymywania się lub rozwoju cukrzycy u kobiety w ciągu 5 lat po porodzie [6-9]. Natomiast na podstawie badań retrospektywnych kobiet z cukrzycą ciążową szacuje się występowanie nieprawidłowej tolerancji glukozy i cukrzycy po porodzie od 19 do nawet 87% zależnie od czasu od porodu, badanej populacji oraz przyjętych kryteriów [6-9]. Trzeba podkreślić, że kobiety, u których w czasie ciąży stwierdzono cukrzycę, stanowią grupę o najwyższym, niespotykanym w innych grupach ryzyka, prawdopodobieństwie zachorowania w przyszłości na cukrzycę.

Leczenie cukrzycy ciążowej opiera się na stosowaniu odpowiedniej diety, aktywności fizycznej i w wybranych przypadkach insulinoterapii. Docelowe wartości glikemii w ciąży wynoszą 60-99 mg/dl na czczo i przed posiłkami oraz poniżej 120 mg/dl po godzinie od posiłku, w nocy wartości glikemii powinny wynosić powyżej 60 mg/dl w samokontroli.

Poziom hemoglobiny glikowanej oceniający wyrównanie metaboliczne cukrzycy powinien wynosić poniżej 6,1% i powinien być wykonywany co najmniej raz na 6 tygodni [5].

Pomiar	Wartość docelowa
Na czczo	60-95 mg/dl
Przed posiłkiem	60-105 mg/dl
1 godzinę po posiłku	Poniżej 120 mg/dl
W nocy 2- 4	Powyżej 60 mg/dl

Tabela 2. Wartości docelowe glikemii w trakcie ciąży na podstawie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego [46].

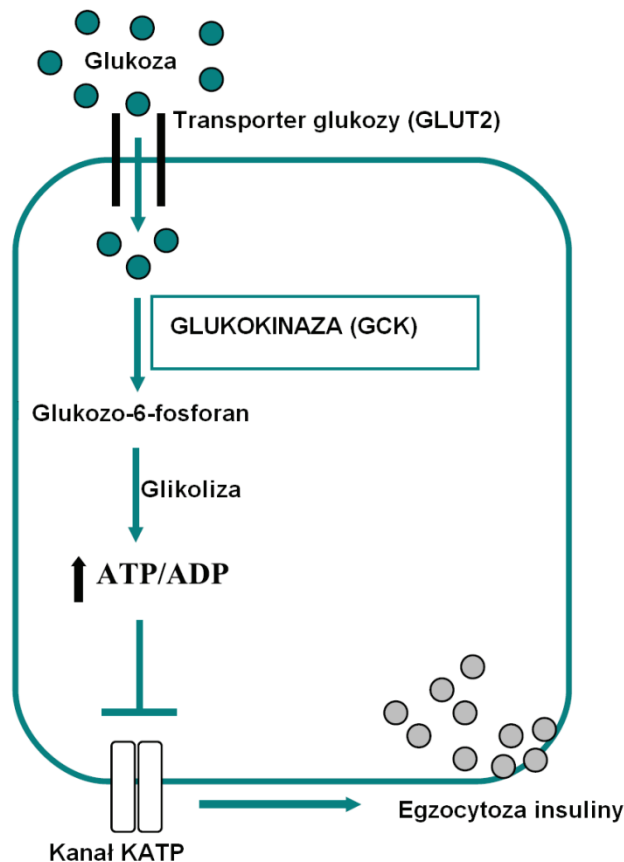
2.3. FIZJOLOGIA KOMÓRKI β TRZUSTKI

Stężenie glukozy na czczo w warunkach fizjologicznych utrzymywane jest w zakresie 60-99 mg%. Wzrost stężenia glukozy powyżej wartości progowej 80-100mg% stymuluje komórki β trzustki do wydzielania insuliny [6-9]. Transport glukozy do komórek odbywa się poprzez swoiste transportery białkowe w błonie komórkowej (GLUT). Typowym transporterem białkowym występującym na powierzchni komórek β trzustki jest transporter GLUT2.

W komórce glukoza przechodzi szereg przemian metabolicznych, których końcowym efektem jest uzyskanie energii. We wstępnym etapie w cytoplazmie komórkowej glukoza metabolizowana jest do pirogronianu drogą glikolizy. Pierwszym etapem glikolizy jest fosforylacja glukozy do glukozo-6-fosforanu, którą katalizuje enzym glukokinaza (GCK). Kolejnym etapem odbywającym się w mitochondriach jest szereg przemian cyklu kwasu cytrynowego (cykl Krebsa) oraz fosforylacji oksydacyjnej, a w efekcie końcowym dochodzi do wygenerowania energii pod postacią ATP [10-12].

Wzrost stężenia ATP jest niezbędny do zamknięcia ATP-zależnych kanałów potasowych na powierzchni komórek β trzustki. Zamknięcie tych kanałów powoduje depolaryzację błony

komórkowej oraz otwarcie zależnych od napięcia kanałów wapniowych i sekrecji insuliny z komórek β trzustki (Rysunek 2.).

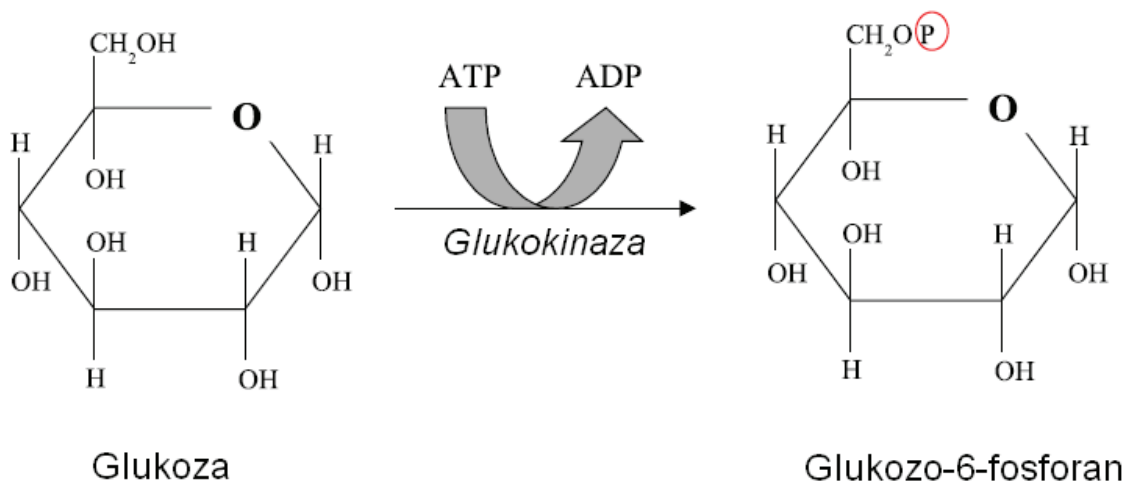


Rysunek 2. Fizjologiczna aktywność komórki β trzustki.

Przekształcono na podstawie: *Hussain K, Mutations in pancreatic β -cell Glucokinase as a causa of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and neonatal diabetes mellitus, Rev Endocr Metab Disord (2010) 11:179–183*

2.4. FUNKCJA GLUKOKINAZY W KOMÓRCIE β TRZUSTKI

Glukokinaza, nazywana także heksokinazą IV lub heksokinazą D, jest enzymem należącym do grupy czterech heksokinaz [10,13]. Jest monomerem, a jej funkcją jest fosforylacja glukozy do glukozy-6-fosforanu wraz z utworzeniem MgATP jako drugiego substratu (Rysunek 3.).



Rysunek 3. Schemat działania glukokinazy.

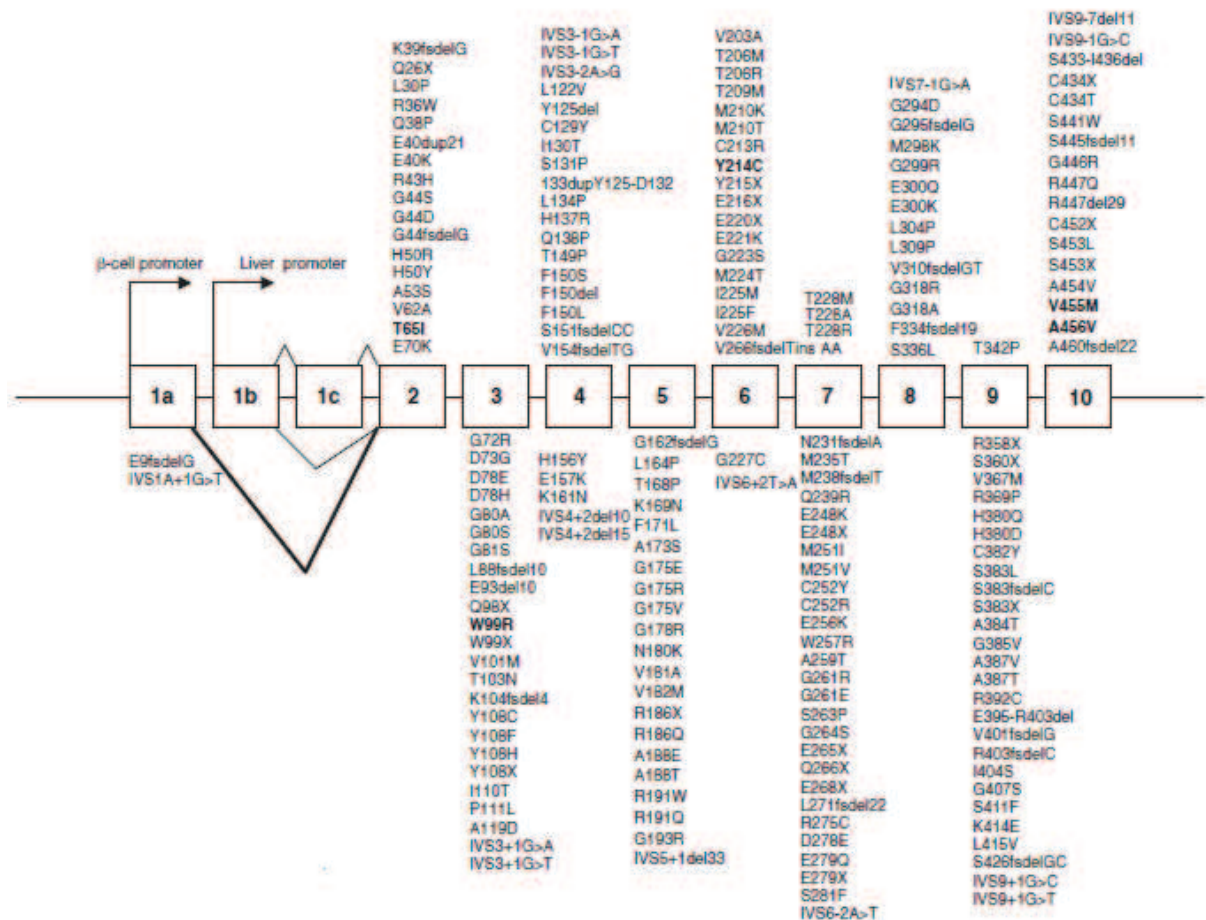
Przekształcono na podstawie: *Hussain K, Mutations in pancreatic β -cell Glucokinase as a causa of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and neonatal diabetes mellitus, Rev Endocr Metab Disord (2010) 11:179–183*

Glukokinaza pośrednio pełni kluczową rolę w regulacji sekrecji insuliny w komórce β . Dodatkowo w związku z jej kinetyką, określa się ją jako glukosensor, pod wpływem którego komórka β trzustki jest w stanie dostosowywać natężenie fosforylacji przy glikemii odpowiedniej do wydzielania insuliny [14]. Unikalna kinetyka glukokinazy charakteryzuje się niskim powinowactwem do glukozy przy podwyższonej wartości glikemii (połowiczna aktywacja enzymu przy wartości glikemii 144-180 mg/dl) oraz brakiem inhibicji przez produkt końcowy glukozo-6-fosforan [10, 15, 16].

2.5. GEN GLUKOKINAZY

Gen glukokinazy znajduje się na chromosomie 7p15.3-p15.1 i składa się z 12 eksonów obejmujących ~45,168 par zasad (rysunek 4.). Gen ten koduje 465 aminokwasów produkowanych w trzustce, wątrobie i mózgu, o łącznej wadze molekularnej 52,191 Da. Obecność promotorów tkankowo-specyficznych umożliwia zróżnicowaną regulację oraz transkrypcję 3 różnych wersji eksonów (a, b i c). Ekspresja eksonów 1b i 1c odbywa się w wątrobie, natomiast ekspresja eksonu 1a odbywa się w komórce β trzustki [10,17] .

Ekspresja genu glukokinazy odbywa się ponadto w podwzgórzu [18], przysadce mózgowej oraz w komórkach endokrynych jelita [10, 17, 19].



Rysunek 4. Schemat genu glukokinazy z zaznaczonymi poznanymi mutacjami.

Gloyn A L, Glucokinase (GCK) Mutations in Hyper- and Hypoglycemia: Maturity-Onset Diabetes of the Young, Permanent Neonatal Diabetes, and Hyperinsulinemia of Infancy, HUMAN MUTATION 22:353-362 (2003)

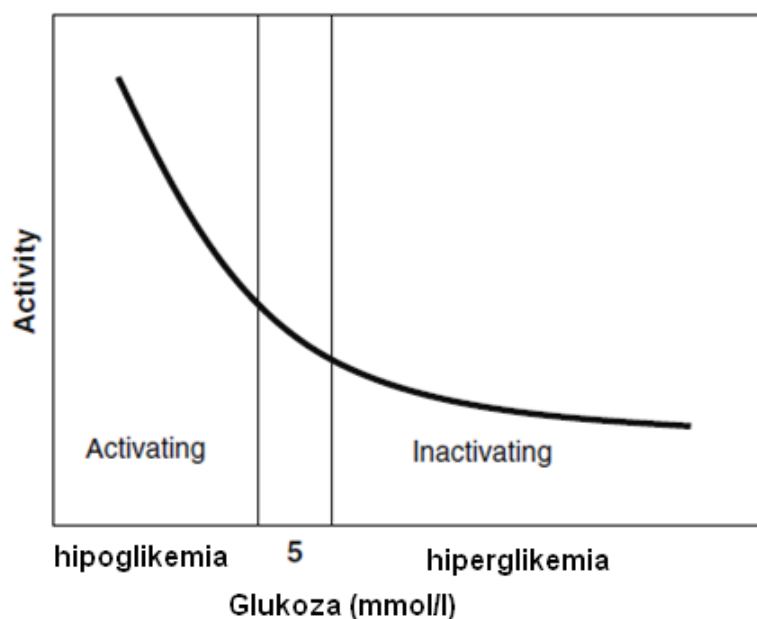
W związku z centralną funkcją w regulacji sekrecji insuliny w komórce β, jest zrozumiałe, że defekty genu kodującego glukokinazę mogą w efekcie być przyczyną zarówno hipo- jak i hiperglikemii. Do tej pory rozpoznano 620 mutacji w obrębie genu GCK. Wyróżniamy mutacje inaktywujące, które na skutek podwyższenia progu glukozy do aktywacji enzymu prowadzą do hiperglikemii, oraz mutacje aktywujące, w których na skutek obniżenia progu glukozy następuje wzmożona sekrecja insuliny i związana z tym hipoglikemia [6, 17].

Heterozygotyczne inaktywujące mutacje w genie GCK powodują jeden z podtypów uwarunkowanej genetycznie cukrzycy MODY (ang. Maturity-Onset Diabetes of the Young), która jest łagodnym typem cukrzycy, dziedziczonym w sposób autosomalny dominujący [20, 21]. Fenotyp homozygotycznych inaktywujących mutacji GCK objawia się tuż po urodzeniu

jako przetrwała cukrzyca noworodkowa (PNDM, ang. Permanent Neonatal Diabetes Mellitus) i charakteryzuje się znacznie poważniejszym przebiegiem klinicznym niż cukrzyca MODY [23].

Aktywujące mutacje w genie GCK powodują wrodzoną hipoglikemię w przebiegu hiperinsulinizmu [17].

Zwiększone powinowactwo do glukozy w wyniku aktywujących mutacji powoduje hipoglikemię, natomiast inaktywujące mutacje zmniejszają powinowactwo do glukozy powodując hiperglikemię.



Rysunek 5. Schemat aktywności glukokinazy w wyniku aktywujących i inaktywujących mutacji GCK. *Przekształcono na podstawie: Hussain K, Mutations in pancreatic β -cell Glucokinase as a causa of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and neonatal diabetes mellitus, Rev Endocr Metab Disord (2010) 11:179–183*

2.6. PRZEBIEG KLINICZNY CUKRZYCY GCK-MODY

Cukrzyca typu MODY 2 wywołana jest defektem w genie enzymu glukokinazy (GCK), zlokalizowanym na chromosomie 7 i została opisana jako pierwsza z form cukrzycy MODY. Mutacja ta w efekcie prowadzi do dysfunkcji komórek β trzustki. Pierwszą mutację genu GCK powodującą cukrzycę MODY 2 opisano w 1992 roku. Obecnie znane jest ponad 600 mutacji, głównie opisywanych we Francji, Wielkiej Brytanii i Hiszpanii [17].

Częstość występowania wszystkich typów cukrzycy monogenowej jest trudna do oszacowania głównie ze względu na brak obiektywnych badań populacyjnych związanych z trudną i dość kosztowną diagnostyką, jednak najprawdopodobniej około 1% pacjentów poniżej 25 roku życia choruje na ten typ cukrzycy [6-9]. Występowanie cukrzycy MODY 2 w populacji ogólnej w związku z łagodną hiperglikemią i brakiem wyraźnych objawów klinicznych również trudno oszacować [17]. Według różnych publikacji cukrzyca MODY2 występuje u 20-50% pacjentów z cukrzycą uwarunkowaną genetycznie [6-9, 24, 25]. W Wielkiej Brytanii występowanie cukrzycy MODY 2 szacuje się na 20% [31], natomiast we Francji mutacje w genie GCK odnotowuje się w 56% przypadków cukrzycy uwarunkowanej monogenowo [26]. Różnice w powyższych danych wynikają głównie ze sposobu rekrutacji pacjentów do badania [17, 24]. Ellard i współpracownicy donoszą, że w populacji kaukaskiej w grupie 2–5% pacjentek ze zdiagnozowaną cukrzycą ciążową stwierdza się obecność mutacji w genie GCK [27].

Czynniki środowiskowe mają niewielki wpływ na rozwój cukrzycy MODY 2, a osoby, u których stwierdzono mutację w genie glukokinazy z uwagi na wysoki wskaźnik penetracji mają aż 90% ryzyko zachorowania [28].

Przebieg kliniczny cukrzycy spowodowanej mutacją w genie glukokinazy ma zwykle łagodny charakter i umiarkowanie podwyższone poziomy glukozy na czczo. Ten typ cukrzycy jest najczęściej rozpoznawany w wieku poniżej 35 roku życia. Mutacje w genie GCK dziedziczą się w sposób dominujący [29, 30]. Charakterystyczną cechą GCK-MODY jest występowanie hiperglikemii na czczo, zaś glikemia oznaczona w drugiej godzinie testu po doustnym obciążeniu glukozą jest znacznie niższa niż można byłoby się spodziewać po wyjściowym poziomie glukozy na czczo. Poziom hemoglobiny glikowanej jest tylko miernie podwyższony, a kwasica ketonowa w tym typie cukrzycy jest rzadko obserwowana [31-33].

Często, nie znając wyniku badania genetycznego u kobiet z cukrzycą ciążową bagatelizuje się tę formę cukrzycy i kobieta po urodzeniu dziecka oraz jej dziecko nie zostają objęci dalszą opieką diabetologiczną. Po kilku lub kilkunastu latach mimo łagodnego przebiegu cukrzycy może dojść do wystąpienia licznych powikłań naczyniowych, w tym choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego oraz udaru mózgu. Zdefiniowanie podłoża genetycznego cukrzycy ciążowej pozwala na wczesne rozpoczęcie terapii celowanej u kobiety w trakcie ciąży, po zakończeniu ciąży oraz objęcie odpowiednią opieką jej potomstwa. W przypadku mutacji w genie glukokinazy leczeniem często wystarczającym jest zastosowanie diety z zastosowaniem produktów o niskim indeksie glikemicznym, a w przypadku mutacji genów czynników transkrypcyjnych zastosowanie

pochodnych sulfonylomocznika [34]. W związku z dziedziczeniem dominującym cukrzycy monogenowych istnieje także duże ryzyko przekazania zmutowanego genu potomstwu, co może prowadzić do ujawnienia się cukrzycy u dziecka już w pierwszych tygodniach życia [22, 31] lub najczęściej rozwoju cukrzycy o łagodnym przebiegu klinicznym. Ze względu na łagodny przebieg hiperglikemii, często niektóre typy cukrzycy nie są diagnozowane w wieku dziecięcym, a dopiero między 30 a 50 rokiem życia przy incydencie zawału mięśnia sercowego czy udaru mózgu lub przypadkowo w trakcie badań okresowych. Nie wykrycie tych łagodnych postaci cukrzycy oraz brak terapii celowanej może ostatecznie prowadzić do rozwoju cukrzycy i związanych z nią powikłań, a w konsekwencji powoduje znaczne skrócenie czasu życia chorych.

Istotne jest więc wczesne rozpoznanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz rozwijającej się cukrzycy, często przez długi okres czasu niemej klinicznie, u pacjentek szczególnie z cukrzycą ciążową w wywiadzie, ponieważ istnieje duże ryzyko rozwoju w przyszłości choroby wieńcowej, udaru mózgu, miażdżycy naczyń tętniczych, nadciśnienia tętniczego. Z uwagi na istniejące zagrożenie progresji cukrzycy i rozwój wyżej wymienionych chorób, bardzo istotne jest opracowanie właściwego algorytmu postępowania celem odpowiedniej profilaktyki, wczesnej diagnostyki i leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej, które mogą się rozwinąć zaraz po porodzie, często u młodych kobiet z cukrzycą ciążową w wywiadzie [2].

Konieczne jest więc prowadzenie badań genetycznych i immunologicznych u kobiet z cukrzycą ciążową w celu wykrycia i różnicowania różnych typów cukrzycy i zastosowania celowanej terapii u tych kobiet oraz przewidywanie wystąpienia cukrzycy u jej potomstwa.

2.7. WPLYW CUKRZYCY W CIĄŻY NA DZIECKO

Dla płodu glukoza jest głównym materiałem energetycznym. Zużycie glukozy przez płód wynosi 6 mg na minutę na kilogram masy ciała i jest 2 razy większe niż u dorosłego człowieka. Glukoza przedostaje się do płodu przez barierę łożyskową drogą dyfuzji, a jej stężenie we krwi płodu jest o około 10 do 20 mg/dl niższe niż we krwi kobiety ciężarnej. Od około 20 tygodnia ciąży sekrecja insuliny przez płód może być stymulowana stężeniem glukozy [35]. W drugiej połowie ciąży następuje znaczny wzrost jednostki płodowo-

łożyskowej i następują najistotniejsze zmiany w metabolizmie węglowodanów. W tym czasie we krwi kobiety ciężarnej wzrasta stężenie hormonów diabetogennych: estrogenów, progesteronu i kortyzolu oraz ludzkiego laktogenu łożyskowego (HPL, ang. Human Placental Lactogen), jednocześnie wzrasta oporność na insulinę. Działanie tych hormonów i dyfuzja glukozy przez łożysko do krwi płodu powoduje powstanie w organizmie kobiety ciężarnej stanu głodu węglowodanowego połączonego ze zwiększonym utlenianiem kwasów tłuszczowych. Procesowi temu nie towarzyszy zwiększone wydzielanie glukagonu [35]. Zwiększone utlenianie ketonów i kwasów tłuszczowych prowadzi do rozwoju nietolerancji glukozy i insulinooporności. Do powstania insulinooporności przyczynia się również inaktywacja insuliny przez znajdujące się w łożysku insuliny oraz niedostateczne działanie insuliny w wątrobie, mięśniach szkieletowych oraz tkance tłuszczowej. Najbardziej nasiloną insulinooporność występuje w trzecim trymestrze ciąży. W tym okresie zapotrzebowanie na insulinę jest o 50–100% większe niż przed ciążą. Narządem, którego prawidłowa funkcja jest uzależniona od gospodarki węglowodanowej są nerki. Przepływ nerkowy krwi wzrasta już od pierwszych tygodni ciąży, zwiększa się ilość przesączu nerkowego. Próg nerkowy dla glukozy obniża się z 180 mg/dl do 140 mg/dl.

2.8. WADY I ZABURZENIA WYSTĘPUJĄCE U PŁODÓW MATEK Z CUKRZYCĄ CIĄŻOWĄ

Wady rozwojowe stwierdzić można u 6% do 9% dzieci w przypadku ciąż powikłanych cukrzycą oraz w 1 do 2% ciąż w populacji ogólnej [36-39]. Wymienione dane epidemiologiczne dotyczą prawie wyłącznie cukrzycy przedciążowej. Natomiast **nie ma dotąd dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących występowania wad wrodzonych związanych z cukrzycą matki dziecka, ale rozpoznana dopiero po raz pierwszy w czasie ciąży**. U noworodków matek z cukrzycą częściej stwierdzany jest zespół zanikowy okolicy krzyżowej (200–600 razy częściej) niż w populacji ogólnej, wady układu sercowo-naczyniowego, (5 razy częściej), wady ośrodkowego układu nerwowego (10 razy częściej) [3]. **W licznych obserwacjach klinicznych potwierdzono, iż u kobiet z normoglikemią w okresie organogenezy liczba wad rozwojowych płodu obniża się do 0,8% w stosunku 7,5% u kobiet, u których cukrzyca w tym okresie była nieprawidłowo wyrównana metabolicznie** [40, 41]. Zmiany metaboliczne w cukrzycy ciąży mogą doprowadzić do zwolnionego rozwoju płodu. Stwierdzono, że między 7 a 14 tygodniem ciąży

płody kobiet z cukrzycą są opóźnione w rozwoju fizycznym o około 5 dni w porównaniu z płodami kobiet zdrowych, i może być to przyczyną urodzeń dzieci z niską masą urodzeniową [3]. Innym powikłaniem związanym z wczesną ciążą jest występowanie poronień, zwłaszcza przy średniej glikemii dobowej powyżej 180 mg/dl. Kobiety prawidłowo wyrównaną cukrzycą charakteryzują się zbliżonym ryzykiem poronienia do kobiet bez cukrzycy i wynosi 10 do 15%. **Ryzyko wystąpienia poronienia znacząco wzrasta u kobiet z nieprawidłowo wyrównaną metabolicznie cukrzycą i przekracza nawet 30%** [41].

Przedwczesne porody w grupie kobiet z cukrzycę dotyczą 10 - 30% przypadków i występują częściej niż u kobiet bez cukrzycy. Wiąże się to z wieloma powikłaniami: niedotlenienie, krwawienia około- i dokomorowe, zespół zaburzeń oddychania i infekcje. Przy średniej dobowej glikemii przekraczającej 120 mg/dl wzrasta ryzyko niedojrzałości układu oddechowego u noworodka, a gdy przekracza ona 140 mg/dl, mogą wystąpić wady wrodzone [40]. U noworodków kobiet z cukrzycą zespół zaburzeń oddychania obserwuje się 5 - 6 razy częściej niż u dzieci kobiet zdrowych.

Obserwacje kliniczne wskazują, iż znacznie wyższa jest częstość występowania makrosomii płodu u kobiet z cukrzycą (25-42%) w porównaniu z populacją ogólną (8-14%) [35]. Makrosomię obserwuje się zazwyczaj u noworodków, których matki krótko chorują na cukrzycę i miały przed ciążą znaczącą nadwagę lub urodziły wcześniej dzieci o masie powyżej 4000 g. Główną przyczyną makrosomii jest hiperglikemia występująca u kobiety ciężarnej. Podwyższone stężenie glukozy we krwi kobiety ciężarnej powoduje hiperglikemię u płodu i wzrost wydzielania insuliny płodowej. Hiperglikemia i hiperinsulinemia stymulują proces lipogenezy i rozrost tkanki tłuszczowej [35]. Noworodek z makrosomią rodzi się z masą ciała między 4000 a 4500 g. Noworodki z makrosomią, szczególnie nierozpoznaną, są narażone na urazy okołoporodowe.

Znacznie rzadziej niż makrosomia występuje hipotrofia dzieci matek z cukrzycą ciążową. Do grupy dzieci z hipotrofią należą noworodki, których masa urodzeniowa jest poniżej dziesiątego percentyla siatek odpowiadających wiekowi ciążowemu i płci. Hipotrofia wewnątrzmaciczna występuje u dzieci kobiet, które długo chorują na cukrzycę i obciążone są powikłaniami naczyniowymi. Z kolei noworodki z hipotrofią są w grupie wysokiego ryzyka następujących powikłań: wstrząs okołoporodowy, ostre niedotlenienie, hipoglikemia, hipokalcemia i polycytomia [35]. Noworodki kobiet chorych na cukrzycę w pierwszych godzinach po porodzie są zagrożone wystąpieniem zaburzeń metabolicznych: hipoglikemii (25-50%), hipokalcemii (10-50%) i hipomagnezemii (30-75%). Zaburzenia te mogą objawiać się ze strony ośrodkowego układu nerwowego i układu krążenia: senność, apatia,

niepokój, drżenie kończyn, drgawki, napady sinicy i bezdech z niewydolnością krążenia i zatrzymaniem czynności serca [35]. Hipoglikemia noworodków kobiet z cukrzycą wiąże się z hiperinsulinemią, hiperglikemią i hipoglukagonemią u matki lub polycytemią u noworodków. Przedłużająca się hipoglikemii może prowadzić do wylewów wewnątrzczaszkowych i uszkodzenie kory mózgu dziecka [35, 40]. Częściej niż w populacji dzieci matek zdrowych u dzieci matek z cukrzycą można stwierdzić hiperbilirubinemię. Wartość bilirubiny powyżej 15 mg/dl jest stwierdzana u ponad 20% noworodków kobiet chorych na cukrzycę. Powikłanie to wiąże się z często stwierdzanym u tych dzieci wcześniactwem i niedojrzałością enzymatyczną wątroby [35].

Innym problemem u dzieci kobiet z cukrzycą jest kardiomiopatia przerostowa, która występuje w 10–50% populacji noworodków matek chorych na cukrzycę. Może ona przebiegać bezobjawowo lub z objawami niewydolności krążenia. W badaniu echokardiograficznym serca stwierdza się obraz przerostu przegrody międzykomorowej i ścian obu komór serca i zwężenie drogi odpływu z lewej komory. Kontrola przerostu serca badaniem echokardiograficznym wykazuje normalizację tego stanu w ciągu pierwszego roku życia [35].

3. CEL PRACY

Celem pracy było stworzenie charakterystyki klinicznej i biochemicznej kobiet z cukrzycą ciążową spowodowaną mutacją w genie glukokinazy, a także urodzonych przez nie dzieci oraz ocena skutków cukrzycy ciążowej dla dziecka.

Cel pracy realizowany był poprzez:

1. Ocenę danych klinicznych i parametrów biochemicznych badanej grupy pacjentek z rozpoznaną cukrzycą ciążową
2. Wykonanie badań genetycznych w kierunku mutacji glukokinazy u pacjentek z cukrzycą ciążową i ich dzieci z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej
3. Ocenę danych klinicznych i parametrów biochemicznych u dzieci matek z cukrzycą GCK-MODY

4. MATERIAŁ I METODY

4.1. REKRUTACJA PACJENTÓW

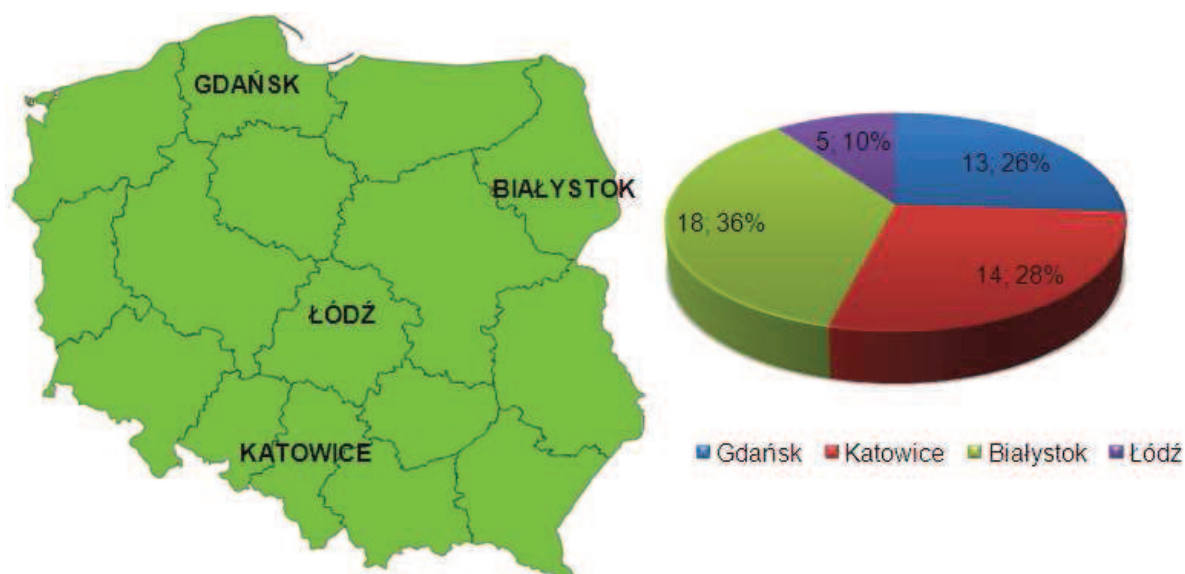
Rekrutacja pacjentów do badania odbyła się w czterech ośrodkach diabetologicznych i endokrynologicznych w Polsce. Do badania włączono pacjentów będących pod opieką: Katedry i Kliniki Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii oraz Poradni Diabetologicznej dla dzieci Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Kliniki Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Kliniki Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz Kliniki Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Do badania w sposób retrospektywny i prospektywny włączeni zostali pacjenci oraz ich matki, u których uprzednio stwierdzono cukrzycę GCK-MODY lub z podejrzeniem genetycznie uwarunkowanej cukrzycy.

Ryzyko występowania cukrzycy GCK-MODY oceniono na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego i przebiegu choroby oraz uzyskanych podczas diagnostyki wyników badań laboratoryjnych.

Cukrzycę rozpoznano na podstawie kryteriów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) [6-9].

Do badania włączono 50 dzieci w wieku $11,17 \pm 4,92$ lat urodzonych przez matki ($n=44$) w wieku $27,22 \pm 4,77$ lat z rozpoznaną cukrzycą ciążową i potwierdzeniem genetycznym cukrzycy GCK-MODY.



Rysunek 6. Ośrodki diabetologiczne, w których rekrutowano pacjentów.

4.2. DANE KLINICZNE

Zbierano następujące dane ogólne na temat pacjentów: płeć, data urodzenia, wiek w momencie postawienia diagnozy, objawy występujące w momencie rozpoznania cukrzycy. Wywiad rodzinny obejmował: obciążenie rodzinne cukrzycą typu 1, typu 2, cukrzycą ciążową, cukrzycą monogenową oraz innymi zaburzeniami w gospodarce węglowodanowej, gospodarce lipidowej oraz powikłaniami naczyniowymi: zawał serca, udar mózgu.

U matek włączonych do badania zebrano dokładny wywiad ciążywo- położniczy obejmujący: wiek matki w trakcie zajścia w ciążę, liczba poprzednich ciąż i porodów, waga i wzrost przed ciążą oraz pod koniec ciąży, sposób rozwiązania ciąży, współwystępujące komplikacje oraz występowanie zaburzeń w gospodarce węglowodanowej przed zajściem w ciążę. Zebrano także dane na temat diagnostyki cukrzycy w trakcie ciąży obejmujące: wyniki testu po doustnym obciążeniu glukozą z insulinemią, pomiary HbA1c, tydzień rozpoznania cukrzycy, sposób leczenia cukrzycy w trakcie ciąży, stosowanie diety przez pacjentki oraz dalszą opiekę diabetologiczną po zakończeniu ciąży. Dane uzyskano bezpośrednio od pacjentek oraz z kart wypisowych z Oddziałów Położniczych i Patologii Ciąży oraz z kart z Poradni Diabetologicznych. U dzieci włączonych do badania zbierano następujące dane okołoporodowe: masa ciała i długość urodzeniowa, tydzień ciąży, w którym urodzone zostało dziecko, przyznane punkty w skali Apgar w 1 i 5 minucie życia oraz występowanie hiperglikemii lub hipoglikemii po porodzie.

Zebrane wyniki badań laboratoryjnych u dzieci urodzonych przez matki z rozpoznaną cukrzycą ciążową obejmowały: wyniki testu po doustnym obciążeniu glukozą wraz z insulinemią, poziom HbA1c, poziom C-peptydu na czczo, obecność przeciwciał przeciwko antygenom komórek β trzustki: przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD) oraz przeciw-wyspowe (ICA) i przeciw-insulinowe (IAA). Zebrano także dane na temat sposobów leczenia choroby takich jak zastosowanie diety, insulinoterapii z zapotrzebowaniem dobowym na insulinę oraz doustnego leczenia farmakologicznego.

4.3. UZYSKIWANIE MATERIAŁU BIOLOGICZNEGO

W celu uzyskania krwi, potrzebnej do badania genetycznego, pobrano 4 ml krwi żyłnej do probówek z EDTA. Uzyskany materiał biologiczny zamrożono do temperatury -70°C , a następnie zabezpieczono i przesłano do Pracowni Immunopatologii i Genetyki Kliniki

Pediiatrii Onkologii Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi kierowanej przez prof. dr hab. med. Wojciecha Młynarskiego, gdzie przeprowadzono badania genetyczne. Pozostałe badania biochemiczne i immunologiczne u dzieci były wykonywane podczas rutynowej diagnostyki i leczenia w Poradniach i Oddziałach Diabetologicznych.

4.4. BADANIA GENETYCZNE

DNA dzieci i ich matek zostało wyizolowane z leukocytów krwi obwodowej pobranej do próbek z EDTA. Izolacja została wykonana zgodnie z protokołem producenta używając zestawu QiaAmp DNA mini kit z firmy Qiagen (Quiagen, Hilden, Germany). Amplifikacja PCR i oczyszczanie DNA zostały wykonane z zastosowaniem standardowych metod. Identyfikacja mutacji została wykonana metodą bezpośredniego sekwencjonowania eksonów DNA z użyciem techniki według protokołu Sanger.

Produkt PCR, który uzyskano w cyklicznej reakcji polimerazy z zestawem specyficznych, uprzednio zaprojektowanych par starterów obejmujących regiony kodujące, 3' i 5' UTR oraz 3' i 5' regionów promotorowych został oczyszczony metodą kolumnową zgodnie z protokołem producenta z użyciem zestawu QiaAmp DNA mini kit z firmy Qiagen (Niemcy). Bezpośrednie sekwencjonowanie przeprowadzono z wykorzystaniem znakowanych fluorescencyjnie dideoksy-terminujących nukleotydów, z zastosowaniem jednego a powyższych starterów oligonukleotydowych. Analizę komputerową uzyskanych chromatogramów wykonano z wykorzystaniem dostępnego oprogramowania DNA Sequencing Analysis Software (AppliedBiosystems, USA). Do składania oraz analizy porównawczej badanych sekwencji wykorzystano oprogramowania Sequencher wersja 5.1. (GeneCode, USA).

Kolejną z metod było poszukiwanie mikrodelecji metodą MLPA (ang. multiplex ligation-dependent probe amplification). Oznaczenia przeprowadzono według procedury dołączonej przez producenta, firmę MRC-Holland.

Przedstawiona metodyka jest rutynowym postępowaniem badawczym w Pracowni Immunopatologii i Genetyki, Kliniki Pediiatrii Onkologii, Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi kierowanej przez prof. dr hab. med. Wojciecha Młynarskiego, prowadzonym według potwierdzonych publikacjami w recenzowanych czasopismach protokołów [6-9, 42].

Na przeprowadzenie badań w ramach realizacji rozprawy doktorskiej uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej (NKEBN/314/2011, NKBBN/314-459/2013).

4.5. OBLICZENIA STATYSTYCZNE

Dane przedstawiono jako mediany i rozstępy międzykwartyłowe (IQR) ze względu na inny od normalnego rozkład większości zmiennych oraz niewielkie liczebności porównywanych grup. Do oceny korelacji wykorzystano nieparametryczny test korelacji rang Spearmana.

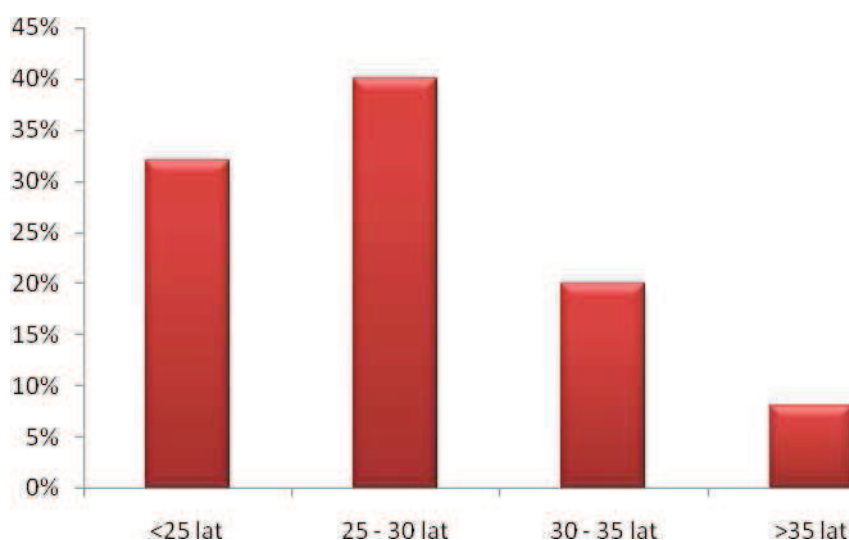
Za wyniki istotne statystycznie uznawano takie, dla których p było niższe niż 0.05. Obliczenia przeprowadzono za pomocą pakietu STATISTICA PL 10.0.

5. WYNIKI

5.1. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA I BIOCHEMICZNA Kobiet z cukrzycą GCK-MODY W TRAKCIE CIĄŻY

Średni wiek pacjentek w ciąży [lata]	27,22
odchylenie standardowe	4,77
Mediana	26
Min	19
Max	38

Tabela 3. Dane dotyczące wieku matek z cukrzycą ciążową



Rysunek 7. Rozkład wieku pacjentek z cukrzycą ciążową

Średni wiek pacjentek w ciąży wynosił $27,22 \pm 4,77$ lat. U 8% kobiet (n=4) obserwowano ciążę po 35-tym roku życia.

parametr statystyczny	waga [kg]	wzrost [cm]	BMI [kg/m ²]	Przyrost masy ciała w ciąży [kg]	Glukoza na czczo [mg/dl]	Glukoza w 2 godzinie OGTT [mg/dl]	HbA1c [%]
Średnia	55,92	161,72	21,43	13,47	120,47	195,06	6,06
Odchylenie standardowe	5,95	3,84	2,04	4,97	14,12	30,21	0,54
Mediana	56,00	161,00	21,43	12,80	127,00	210,50	6,10
Wartość minimalna	44,00	150,00	17,00	5,00	99,00	132,00	4,50
Wartość maksymalna	72,00	170,00	26,20	30,00	150,00	230,00	7,50

Tabela 4. Charakterystyka ogólna grupy kobiet z cukrzycą GCK-MODY.

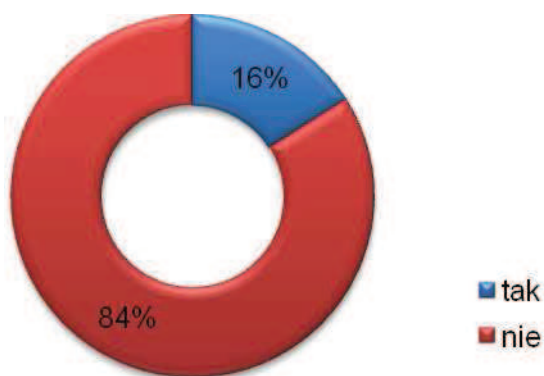
Średnia masa ciała kobiet z cukrzycą GCK-MODY przed ciążą wynosiła $55,92 \pm 5,95$ kilograma, wzrost $161,72 \pm 3,84$ centymetra, a średnie BMI wynosiło $21,43 \text{ kg/m}^2$. W trakcie ciąży kobiety ze stwierdzoną mutacją w genie glukokinazy przybierały średnio $13,47 \pm 4,97$ kilograma. W analizowanej grupie kobiet w badaniu glikemii na czczo poziom glukozy wynosił średnio $120,47 \pm 14,12 \text{ mg/dl}$, natomiast w drugiej godzinie testu po doustnym obciążeniu glukozą poziom glukozy wynosił średnio $195,06 \pm 30,21 \text{ mg/dl}$. W badanej grupie pacjentek poziom hemoglobiny glikowanej wynosił średnio $6,06 \pm 0,54 \%$.

5.2. ANALIZA WYWIADU POŁOŻNICZEGO I DIABETOLOGICZNEGO U MATEK

Z przeprowadzonej analizy wynika, że tylko u 32% kobiet z rozpoznaną później cukrzycą GCK-MODY zostało wykonane badanie glikemii przed ciążą, a u 68% kobiet badanie takie nie zostało wykonane przed zajściem w ciążę, a o nieprawidłowym poziomie glikemii kobiety dowiadywały się w trakcie ciąży.

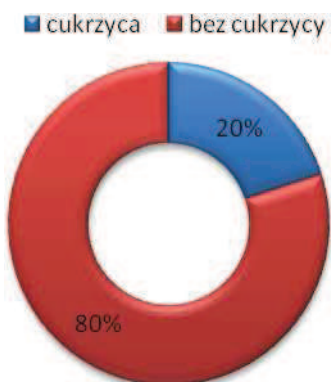


Rysunek 8. Pomiary glikemii u matek przed ciążą



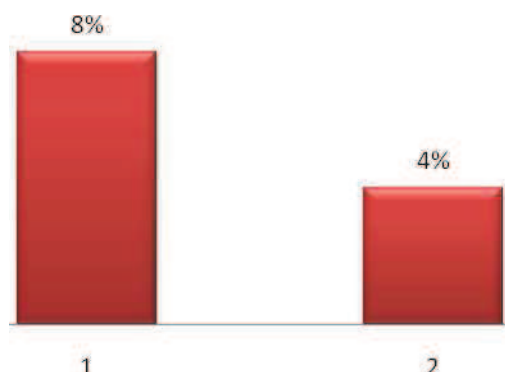
Rysunek 9. Hiperglikemia w wykonywanych przed ciążą pomiarach

U kobiet, u których wykonano badanie poziomu glukozy przed ciążą w 84% przypadków badanie to nie wykazywało hiperglikemii przed ciążą.



Rysunek 10. Występowanie cukrzycy w poprzedniej ciąży.

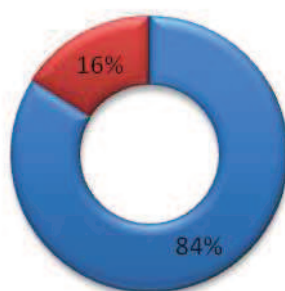
Z wykonanej analizy wynika, że 80% kobiet negowało występowanie cukrzycy w czasie poprzednich ciąż.



Rysunek 11. Liczba poronień w poprzednich ciążach.

Z zebranych danych klinicznych wynika, że u 12% badanych matek wystąpiło jedno (8% kobiet badanych) lub dwa (4% kobiet badanych) poronienia w przeszłości.

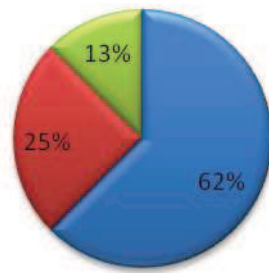
■ poród naturalny ■ cesarskie cięcie



Rysunek 12. Droga porodu

Z przeprowadzonej analizy wynika, że w 84% przypadków dzieci były urodzone drogami i siłami natury, a w 16% przypadków ciąża była zakończona drogą cesarskiego cięcia.

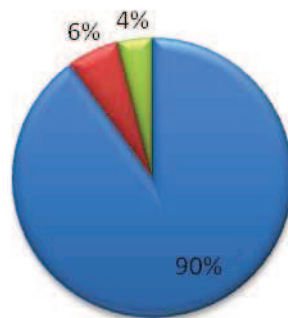
■ anatomiczna ■ ciąża bliźniacza ■ zaburzenia tętna



Rysunek 13. Przyczyny cesarskiego cięcia

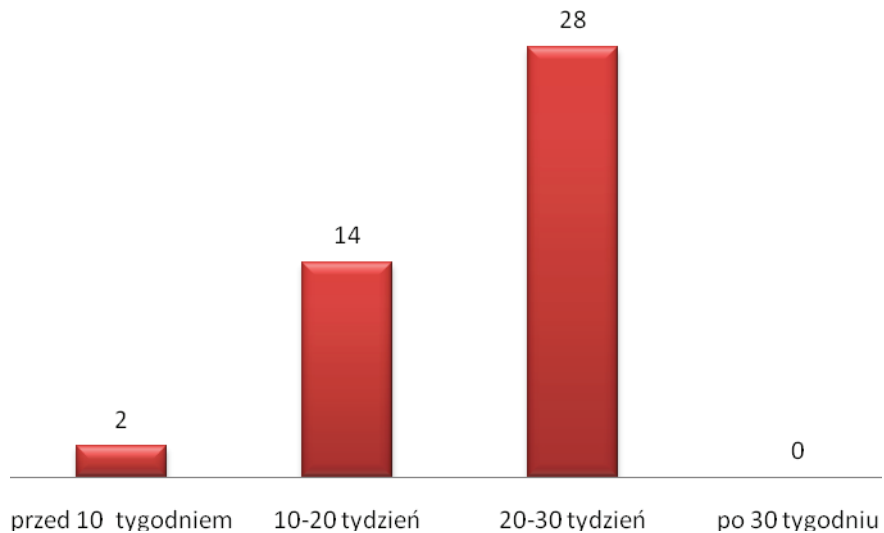
Podawanymi przyczynami zakończenia ciąży drogą cesarskiego cięcia były w 62% przyczyny anatomiczne, w 25% przypadków ciąża bliźniacza, a w 13% zaburzenia tętna płodu.

■ cukrzyca ■ w normie ■ brak danych



Rysunek 14. Wyniki badania przesiewowego w kierunku cukrzycy w ciąży

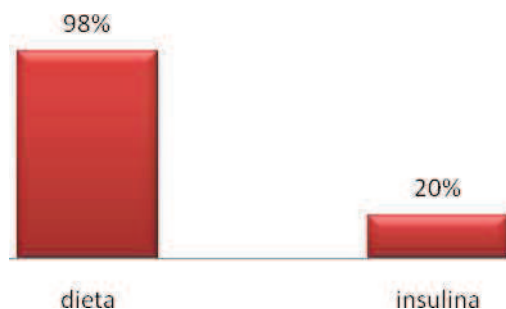
Wszystkie kobiety, będąc w ciąży miały wykonane badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy ciążowej i u 90% badanych kobiet na tej podstawie została rozpoznana cukrzyca ciążowa, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [5], w przypadku 4% kobiet nie był znany wynik, a tylko u 6 % kobiet nie wykazano cukrzycy.



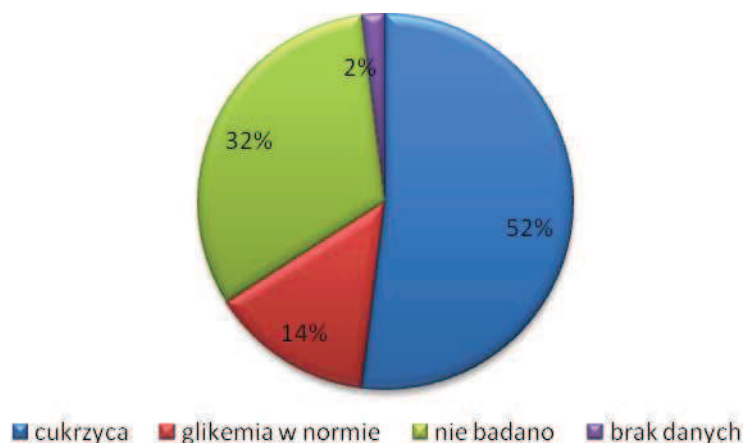
Rysunek 15. Tydzień ciąży w momencie rozpoznania cukrzycy

Z uzyskanych danych wynika, że u 28 kobiet cukrzyca była rozpoznana między 20 a 30 tygodniem ciąży, a więc w momencie wykonywania badania przesiewowego w kierunku cukrzycy ciąży z doustnym testem obciążenia glukozą. Tylko u 2 kobiet cukrzyca została rozpoznana przed 10 tygodniem ciąży, a u 14 kobiet między 10 a 20 tygodniem ciąży.

49 pacjentek leczono za pomocą diety o niskim indeksie glikemicznym (98%), natomiast u 10 pacjentek poza dietą dodatkowo włączono leczenie przy pomocy insuliny.

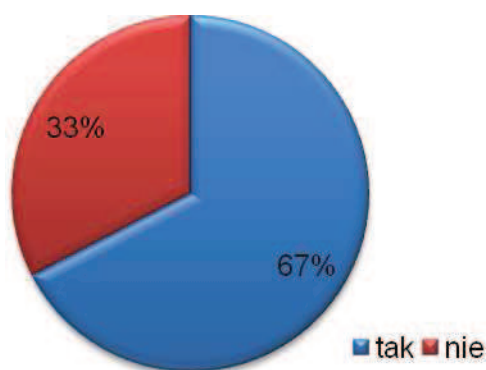


Rysunek 16. Zastosowany sposób leczenia cukrzycy w ciąży



Rysunek 17. Rozpoznanie zaburzeń w gospodarce węglowodanowej na podstawie pomiarów glikemii wykonanych u kobiet po porodzie

Z uzyskanych danych wynika, że na podstawie wykonanych już po urodzeniu dziecka badań diagnostycznych w kierunku cukrzycy u matek, w badanej grupie kobiet stwierdzono cukrzycę (52%) lub prawidłowe poziomy glikemii (14%), jednak aż 32% z tych kobiet nie podlegała żadnej kontroli glikemii po urodzeniu dziecka.



Rysunek 18. Dalsza opieka diabetologiczna po porodzie

W badanej grupie kobiet po urodzeniu dziecka 67% pacjentek podlegało dalszej opiece diabetologicznej, a 33% kobiet, u których stwierdzano cukrzycę ciążową po urodzenia dziecka nie podlegało dalszej opiece diabetologicznej.

5.3. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA I BIOCHEMICZNA DZIECI URODZONYCH PRZEZ KOBIETY Z CUKRZYCĄ GCK-MODY

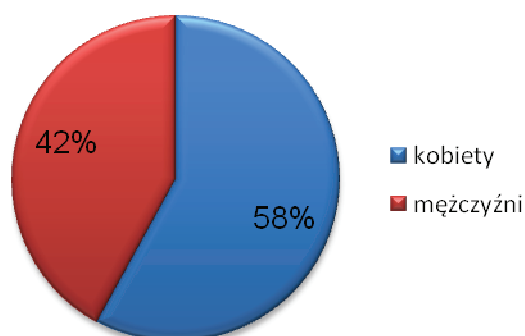
5.3.1. CHRAKTERYSTKA KLINICZNA

Parametr	Wiek obecny [lata]	Wiek w chwili diagnozy [lata]
Średnia	11,17	8,25
Odchylenie standardowe	4,92	4,76
Mediana	12,25	9,50
Wartość minimalna	0,50	0,50
Wartość maksymalna	20,00	18,00

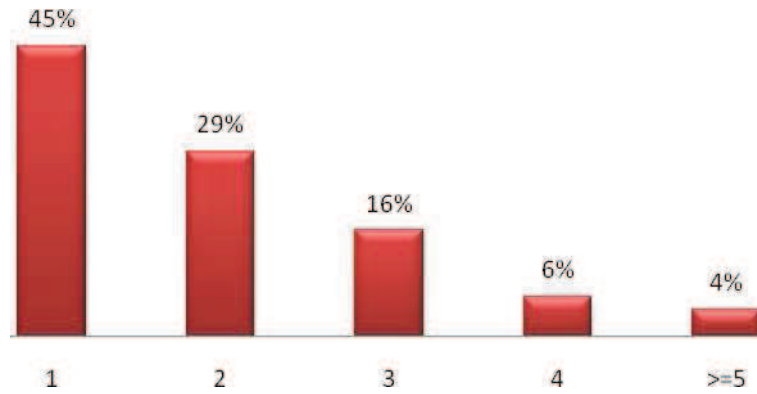
Tabela 5. Charakterystyka ogólna grupy dzieci z cukrzycą GCK-MODY

W chwili przeprowadzania badania średni wiek dzieci i młodzieży włączonych do badania wynosił $11,17 \pm 4,92$ lat, wiek w którym zostało postawione rozpoznanie cukrzycy GCK-MODY wynosił średnio $8,25 \pm 4,76$ lat.

W badanej grupie dzieci urodzonych przez matki z cukrzycą GCK-MODY 58% stanowiły dzieci płci żeńskiej, a 42% stanowiła płć męska.

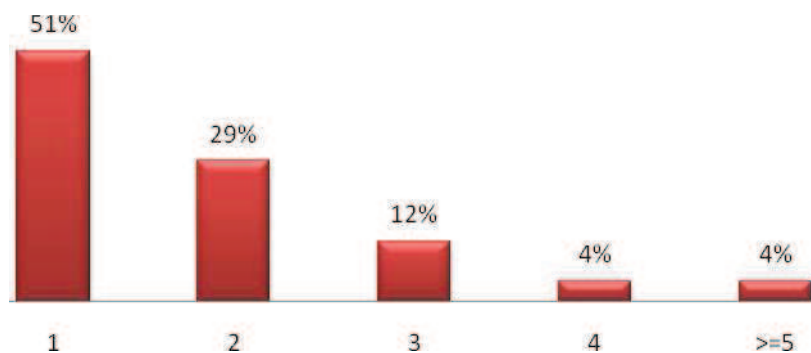


Rysunek 19. Rozkład płci w grupie badanej dzieci urodzonych przez matki z GCK-MODY



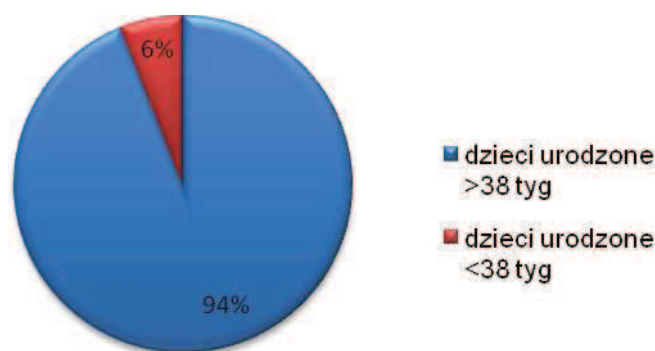
Rysunek 20. Cięża

W badanej grupie dzieci 45% z nich pochodziło z ciąży pierwszej, a pozostałe 55% dzieci z kolejnych ciąż – od drugiej do piątej ciąży.



Rysunek 21. Poród

51% badanych dzieci pochodziło z pierwszego porodu, 29% z drugiego porodu, natomiast 20% dzieci z trzeciego, czwartego lub piątego porodu.



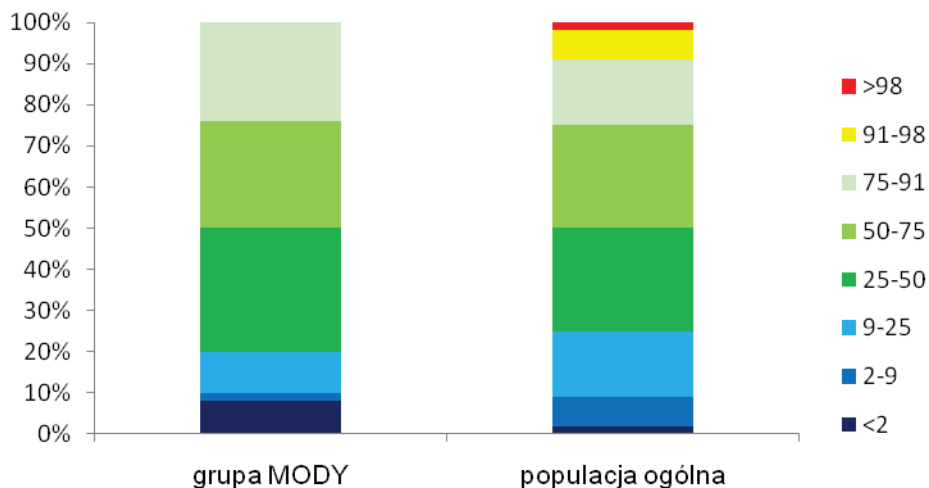
Rysunek 22. Rozkład urodzeń przedwczesnych i o czasie w badanej grupie pacjentów.

Na podstawie wykonanej analizy stwierdzono, że większość dzieci matek z cukrzycą GCK-MODY urodzonych zostało o czasie, natomiast 6 % badanych dzieci zostało urodzone przedwcześnie, przed ukończonym 38 tygodniem ciąży.

parametr	masa urodzeniowa [g]	Długość urodzeniowa [cm]
Średnia	3356,80	53,30
Odchylenie standardowe	557,53	4,41
Mediana	3480,00	54,00
Wartość minimalna	1760,00	31,00
Wartość maksymalna	4160,00	59,00

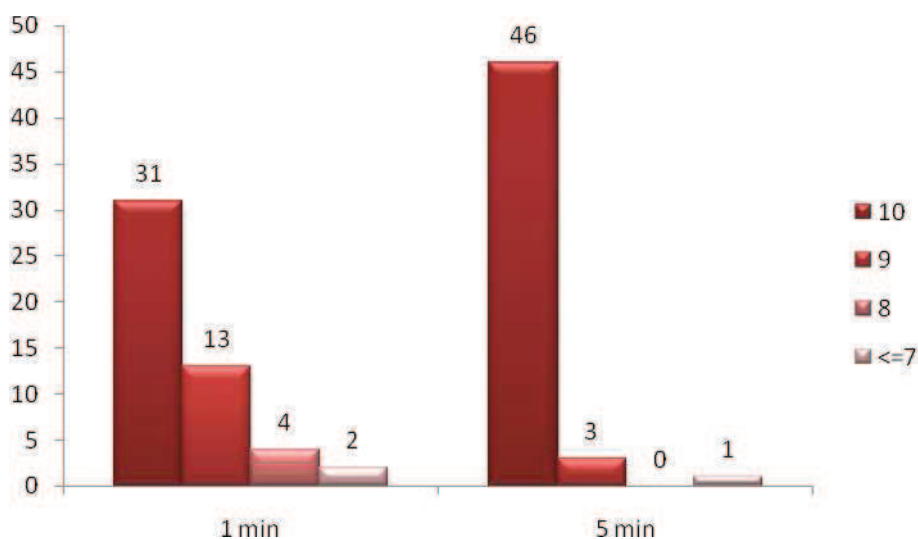
Tabela 6. Urodzeniowa masa ciała i długość ciała dzieci z cukrzycą GCK-MODY

W badanej grupie pacjentów średnia masa urodzeniowa ciała wynosiła $3356,80 \pm 557,53$ gramów, najniższa masa ciała dziecka urodzonego przez matkę z cukrzycą GCK-MODY wynosiła 1760 gramów. Średnia urodzeniowa długość ciała u dzieci badanych wynosiła $53,3 \pm 4,41$ centymetrów.



Rysunek 23. Rozkład masy urodzeniowej pacjentów z cukrzycą GCK-MODY oraz w populacji ogólnej.

Lewostronny Test Fishera wykazał statystycznie istotną różnicę w braku występowania nadmiernej masy urodzeniowej (>91 percentyla) u dzieci z cukrzycą GCK-MODY w porównaniu do ogólnej populacji dzieci ($p=0,0229$).



Rysunek 24. Przyznawana po porodzie punktacja w skali Apgar.

Wśród dzieci z mutacją w genie glukokinazy urodzonych przez matki z cukrzycą GCK-MODY u 62% pacjentów (32 dzieci) przyznano 10 punktów w skali APGAR w 1 minucie życia, a 92% (46) dzieci otrzymało 10 punktów w skali APGAR w 5 minucie życia. W pierwszej minucie życia 2 dzieci otrzymało w punktacji skali APGAR poniżej 7 punktów.

5.3.2. PARAMETRY BIOCHEMICZNE I IMMUNOLOGICZNE

Parametr	Glukoza na czczo [mg/dl]	Insulina na czczo [IU/ml]	Glukoza w 1h OGTT [mg/dl]	Insulina w 1h OGTT [IU/ml]	Glukoza w 2h OGTT [mg/dl]	Insulina w 2h OGTT [IU/ml]	HbA1c [%]	C-peptyd na czczo [ng/ml]	Dobowa dawka insuliny /kg
Średnia	120,10	5,90	208,19	41,97	175,91	36,06	6,43	1,26	0,34
Odchylenie standardowe	20,04	5,62	35,37	29,60	38,76	27,59	0,71	0,62	0,21
Mediana	119,50	3,40	204,00	34,23	168,50	29,77	6,36	1,30	0,26
Wartość minimalna	57,00	0,20	145,00	5,70	99,00	9,60	5,00	0,42	0,14
Wartość maksymalna	200,00	17,10	295,00	87,20	297,00	114,00	9,81	2,72	0,70

Tabela 7. Parametry biochemicznych w grupie badanych dzieci z cukrzycą GCK-MODY, w momencie rozpoznania cukrzycy

W badanej grupie dzieci średni poziom glukozy na czczo wynosił 120 ± 20 mg/dl, natomiast w 60 minucie testu po doustnym obciążeniu glukozą wynosił 208 ± 35 mg/dl, a w 120 minucie testu po doustnym obciążeniu glukozą poziom glukozy wynosił średnio 175 ± 38 mg/dl. Mediana poziomu insuliny na czczo, w 60 minucie testu po doustnym obciążeniu glukozą i w 120 minucie testu wynosiły odpowiednio na czczo: 3,40 IU/ml ; w 60 minucie: 34,23 IU/ml; w 120 minucie: 29,77 IU/ml. W momencie rozpoznania choroby u dzieci średni poziom hemoglobiny glikowanej wynosił $6,43 \pm 0,71$ %. Poziom C-peptydu na czczo w badanej grupie dzieci wynosił średnio $1,26 \pm 0,62$ ng/ml.

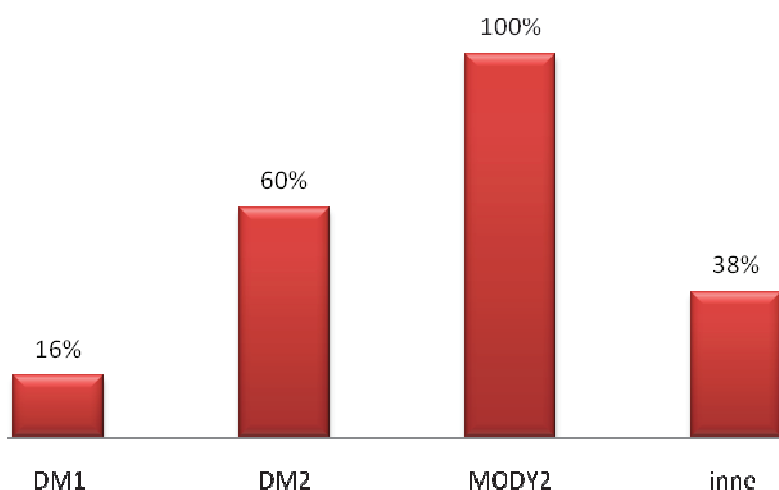
W grupie pacjentów, u których stosowano insulinoterapię, dobowa dawka insuliny wynosiła od 0,14 do 0,7 jednostki na kilogram masy ciała (mediana 0,26 j/kg/dobę).

parametr statystyczny	GAD	ICA	IAA
Średnia	12,80	15,50	5,30
Odchylenie standardowe	34,50	22,70	3,60
Mediana	0,74	10,00	6,30
Wartość minimalna	0,01	0,00	0,10
Wartość maksymalna	158,00	80,00	11,00

Tabela 8. Charakterystyka parametrów immunologicznych w grupie dzieci z cukrzycą GCK-MODY

W badanej grupie dzieci mediana poziomu przeciwciał przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego wynosiła 0,74; przeciwwyspowych 10, a przeciwiinsulinowych 6,30. Z zebranych danych wynika, że u 4 dzieci z cukrzycą GCK-MODY stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał, świadczący o autoimmunologicznym procesie skierowanym przeciw komórkom β trzustki.

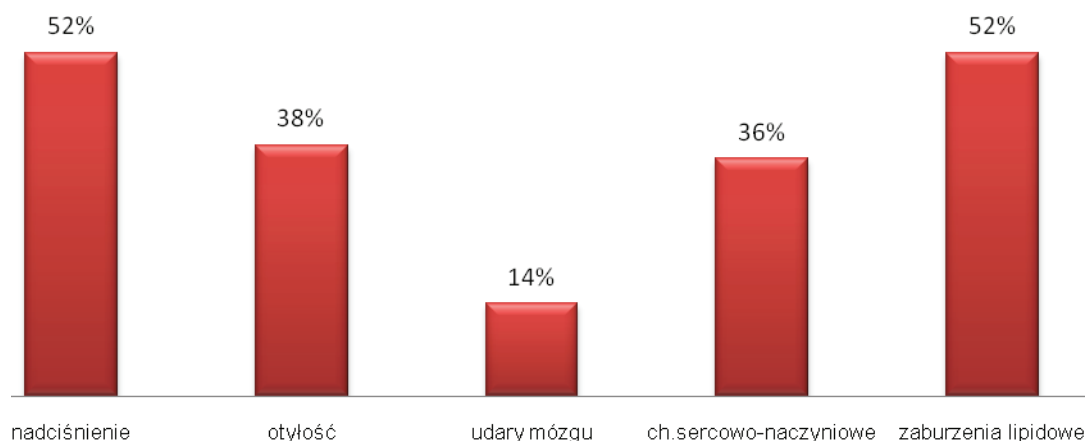
5.4. WYWIAD RODZINNY U BADANYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ GCK-MODY



Rysunek 25. Występowanie poszczególnych zaburzeń w gospodarce węglowodanowej w rodzinach badanych dzieci z cukrzycą GCK-MODY.

DM1 – cukrzyca typu 1, DM2 – cukrzyca typu 2, MODY2 – defekt glukokinazy

Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy był dodatni u 100% pacjentów włączonych do badania, w rodzinach wszystkich pacjentów występował krewny z cukrzycą GCK-MODY, u 16% pacjentów stwierdzono dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 1, a u 60%% pacjentów stwierdzono dodatni wywiad w kierunku cukrzycy typu 2, w rodzinach 38% pacjentów występował także inny nieokreślony typ cukrzycy.

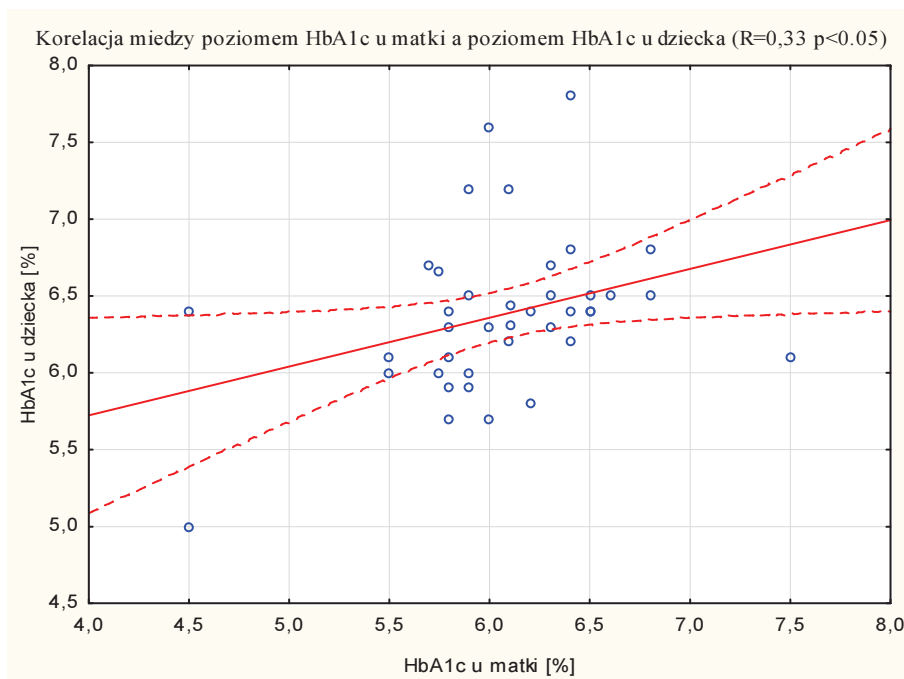


Rysunek 26. Współwystępowanie otyłości i chorób sercowo-naczyniowych w rodzinach badanych dzieci z cukrzycą GCK-MODY.

Oceniając występowanie innych chorób wpływających na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych w rodzinach badanych pacjentów stwierdzono, że u 52% dzieci w rodzinach występuje nadciśnienie i zaburzenia lipidowe, u 38% - otyłość, u 36% - choroby układu sercowo-naczyniowego, u 14% - udary mózgu.

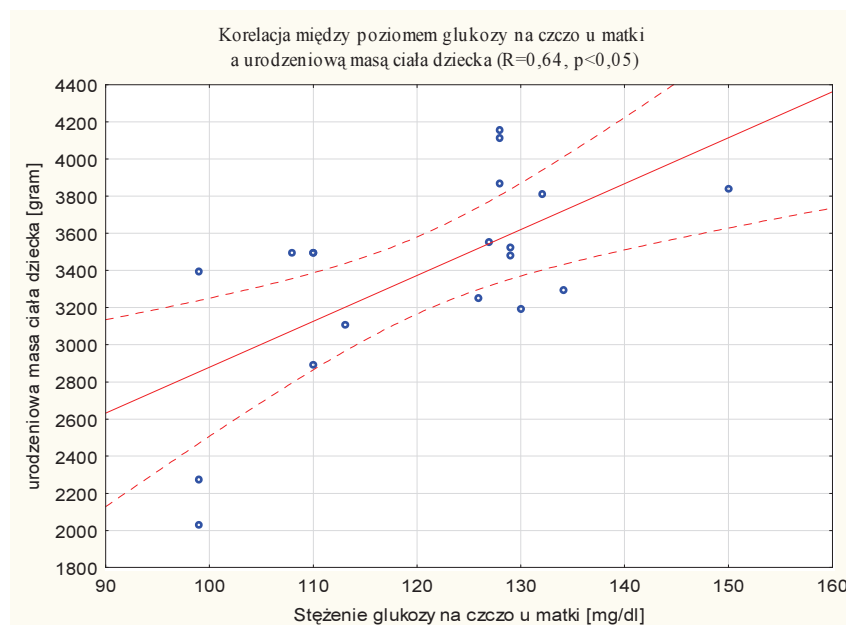
5.5. KORELACJE WYBRANYCH PARAMETRÓW W GRUPIE DZIECI Z CUKRZYCĄ GCK-MODY

Wykazano dodatnią, istotną statystycznie korelację między poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) u dzieci z mutacją w genie glukokinazy, a poziomem hemoglobiny glikowanej u matek dzieci ($R=0,33$, $p<0.05$).



Rysunek 27. Korelacja między poziomem HbA1c u matki a poziomem HbA1c u dziecka w momencie rozpoznania cukrzycy.

W badanej grupie pacjentów stwierdzono dodatnią istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem glukozy na czczo u matek dzieci z mutacją w genie glukokinazy a urodzeniową masą ciała dzieci (R=0,64; p<0,05) (ryc28).

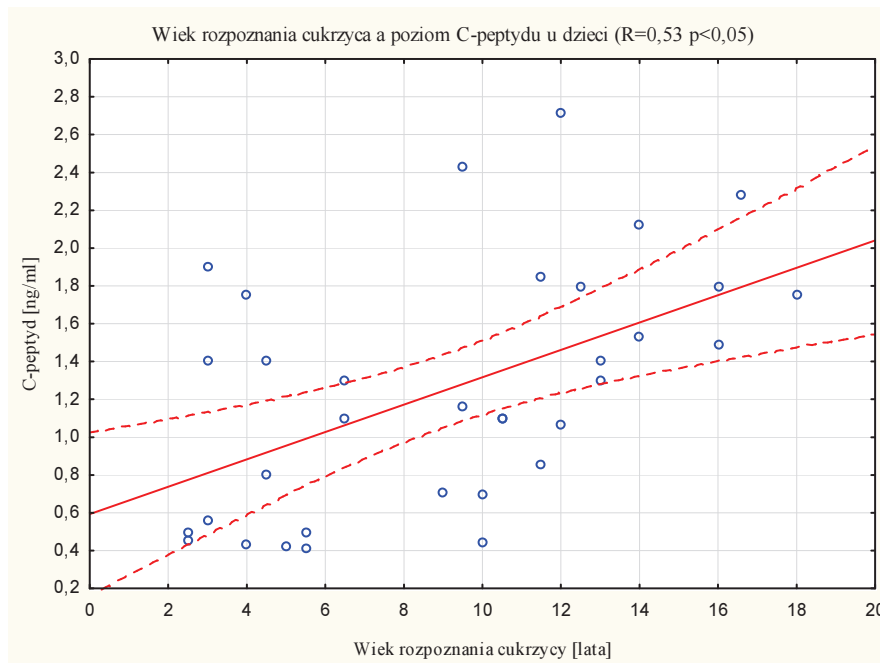


Rysunek 28. Korelacja między stężeniem glukozy na czczo u matki a urodzeniową masą ciała dziecka

W wykonanej analizie nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między poziomem wyrównania metabolicznego matek dzieci ocenianego poziomem hemoglobiny glikowanej HbA1c a masą urodzeniową dziecka, poziomem glukozy na czczo u dziecka oraz wiekiem rozpoznania cukrzycy u dziecka.

Nie stwierdzono również korelacji między masą ciała kobiet przed ciążą, przyrostem masy ciała w ciąży a otrzymaną punktacją w skali APGAR przez dziecko w 1 i 5 minucie życia. Nie stwierdzono także korelacji pomiędzy poziomem glukozy na czczo oraz poziomem hemoglobiny glikowanej u matek a punktacją w skali APGAR u dziecka.

Natomiast stwierdzono dodatnią istotną statystycznie zależność między wiekiem rozpoznania cukrzycy GCK-MODY u dzieci a poziomem C-peptydu u dzieci ($R=0,53$; $p<0,05$) (ryc.29).



Rysunek 29. Korelacja między wiekiem rozpoznania cukrzycy u dziecka a poziomem C-peptydu.

6. DYSKUSJA

Rozpoznawana w okresie ciąży cukrzyca jest heterogenną jednostką chorobową. Jednym z podtypów cukrzycy ciężarnych obok cukrzycy typu 1 i typu 2 może być cukrzyca GCK-MODY, spowodowana defektem genu glukokinazy [43-45].

Cukrzyca GCK-MODY, ze względu na swój początkowo bardzo łagodny przebieg kliniczny bardzo często nie jest rozpoznawana w populacji ogólnej, a u wielu kobiet dopiero w czasie badań przesiewowych w kierunku diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży, po raz pierwszy wysunięte jest podejrzenie cukrzycy.

Wczesna diagnostyka cukrzycy typu GCK-MODY u przyszłych matek pozwala na optymalizację opieki diabetologicznej zarówno nad kobietami w ciąży jak i nad płodem oraz na wdrożenie profilaktyki rozwoju cukrzycy po porodzie [27, 43, 46]. Należy pamiętać, iż w związku z dominującym typem dziedziczenia cukrzycy GCK-MODY istnieje także duże ryzyko przekazania zmutowanego genu potomstwu, co może prowadzić do ujawnienia się cukrzycy nawet w pierwszych miesiącach życia [43, 47, 48].

6.1. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA MATEK Z CUKRZYCĄ GCK-MODY

W pracy podjęto próbę ustalenia charakterystyki klinicznej kobiet w ciąży z cukrzycą GCK-MODY. **Ustalenie typowego fenotypu kobiety w ciąży z defektem monogenowym wywołującym cukrzycę ma na celu ułatwienie dalszej diagnostyki, priorytaryzację badań genetycznych oraz optymalizację opieki i leczenia.** Głównymi parametrami charakteryzującymi badane kobiety były: ocena masy ciała, wieku kobiet w ciąży oraz parametrów biochemicznych. Podjęto także próbę oceny wywiadu położniczego oraz diabetologicznego badanych kobiet. Dotychczas zostały określone charakterystyczne parametry kliniczne i biochemiczne wskazujące na ujawnienie się cukrzycy typu 2 u kobiet w okresie ciąży znacząco różniące się od wyników badań uzyskanych w niniejszej pracy [39, 49]. Należą do nich: otyłość kobiety przed ciążą, znaczne zwiększenie masy ciała w czasie ciąży, starszy wiek kobiety, liczne wcześniejsze poronienia, zaburzenia tolerancji glukozy w wywiadzie, urodzenie dziecka z wysoką masą ciała, niewyjaśnione zgony okołoporodowe [2, 19, 50].

Za najpoważniejszy czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy u kobiet w ciąży obecnie uważa się nadwagę i otyłość, które dotyczą coraz większej populacji kobiet [36, 43]. Główną przyczyną nadmiernej masy ciała u kobiet w ciąży jest ich nieprawidłowy sposób odżywiania oraz brak aktywności fizycznej [51]. W licznych publikacjach opisuje się, że już BMI powyżej 25kg/m² ma istotny związek z występowaniem cukrzycy w ciąży oraz wpływa na występowanie powikłań okołoporodowych [51-54]. Weijers i wsp. w swoich badaniach wykazali, że wśród licznych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy ciąży wiek ciążowy i BMI najsilniej korelowały z nieprawidłowym testem diagnostycznym i rozpoznaniem cukrzycy w czasie ciąży [55].

Wyniki bardzo nielicznych jeszcze badań wskazują, iż w cukrzycy GCK-MODY, dziedzicznej monogenowo czynniki środowiskowe mają tylko niewielki wpływ na jej rozwój [39, 56, 57], stąd przypuszcza się, że występowanie nadwagi i otyłości w tej grupie pacjentów jest niskie i zbliżone do występowania w populacji ogólnej. Wyniki niniejszej pracy potwierdzają wcześniejsze obserwacje [58]. W badanej grupie średnia masa ciała kobiet z cukrzycą GCK-MODY przed ciążą wynosiła 55,92 kilograma, a średnie BMI wynosiło 21,43 kg/m², a więc były prawidłowe. Dodatkowo w opisanej w pracy grupie kobiet w trakcie ciąży stwierdzono prawidłowy średni przyrost masy ciała wynoszący średnio 13,47 kilograma, co także jest zgodne z obserwacją w populacji kobiet zdrowych [59, 60].

Obserwowany w pracy prawidłowy przyrost masy ciała u kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciężarnych jest ważnym aspektem w dalszej diagnostyce i różnicowaniu typu cukrzycy i zastosowania odpowiedniej terapii. Brak nadwagi u kobiety, u której rozpoznano cukrzycę ciężarnych powinien sugerować dalsze badania w kierunku cukrzycy dziedzicznej monogenowo.

Kolejnym badanym parametrem był wiek kobiet będących w ciąży. W piśmiennictwie wielokrotnie pojawiają się doniesienia o istotnym znaczeniu wieku jako podstawowego czynnika ryzyka wystąpienia cukrzycy w ciąży [61]. W licznych publikacjach wykazano, że wiek powyżej 35. roku życia jest ściśle związany z ryzykiem wystąpienia cukrzycy ciąży [62, 63]. O'Sullivan i wsp. w swoich badaniach wykazali, że już po 25 roku życia zwiększa się z każdym rokiem ryzyko wystąpienia cukrzycy ciąży [64]. W Polsce według danych statystycznych w 2009 roku średni wiek kobiet w ciąży wynosił 26 lat. Obecnie wciąż zwiększa się liczba kobiet, które decydują się na późne macierzyństwo, często po 35. roku życia [65]. Szacuje się, że w ciągu najbliższych kilku lat częstość porodów kobiet powyżej 35. roku życia może wzrosnąć aż o 50% [66].

W niniejszej pracy średni wiek pacjentek w ciąży wynosił 27 lat. Zaledwie 8% kobiet w momencie zajścia w ciążę było po 35-tym roku życia, co jest kolejnym argumentem wykluczającym wpływ czynników środowiskowych na występowanie cukrzycy GKC-MODY.

Młody wiek kobiety w ciąży, u której stwierdza się cukrzycę jest kolejnym parametrem przemawiającym za możliwością obecności cukrzycy GCK-MODY i obok braku nadwagi i otyłości powinien kierować klinicystów do rozważenia wykonania badań genetycznych w kierunku cukrzycy uwarunkowanej monogenowej.

Następną charakterystyczną cechą cukrzycy MODY 2 opisywaną w literaturze jest występowanie hiperglikemii na czczo, zaś poziom glikemii w drugiej godzinie testu OGTT oraz wartość hemoglobiny glikowanej zazwyczaj jest znacznie niższa niż można byłoby się spodziewać po wyjściowym poziomie glukozy na czczo [32, 56].

W analizowanej grupie kobiet z rozpoznąną cukrzycą GCK-MODY także stwierdzono hiperglikemię na czczo (średnio 120 mg/dl), natomiast w drugiej godzinie testu OGTT poziom glukozy wynosił średnio 195,06 mg/dl, a poziom hemoglobiny glikowanej 6,06 %. Uzyskane wyniki w badanej grupie pacjentek w niniejszej pracy są spójne z opisywaną charakterystyką kliniczną cukrzycy MODY2 [58].

Autorzy prac sugerują, że wartość odsetka HbA_{1c} u kobiet z cukrzycą ciążową ma ścisły związek z ryzykiem wystąpienia w przyszłości zaburzeń gospodarki węglowodanowej w tej grupie pacjentek po porodzie [67, 68]. Wyniki badań Tran i wsp. wykazały, że odsetek HbA_{1c} w III trymestrze ciąży był istotnie wyższy w grupie kobiet z rozpoznąną cukrzycą 3-6 miesięcy po porodzie w odniesieniu do pacjentek z prawidłowym wynikiem testu obciążenia glukozą [69].

6.2. WYWIAD DIABETOLOGICZNY U MATEK Z CUKRZYCĄ GCK-MODY

Rozpoznanie cukrzycy GCK-MODY w młodym wieku nie jest proste, co spowodowane jest najczęściej bezobjawowym przebiegiem choroby. **Często pierwszym wykonanym w życiu pomiarem glikemii na czczo u kobiet jest okres ciąży. Z przeprowadzonej w pracy analizy wynika, że tylko u 32% kobiet z rozpoznąną cukrzycą GCK-MODY zostało wykonane badanie glikemii przed ciążą. Większość badanych pacjentek o nieprawidłowym poziomie glikemii dowiadywało się dopiero w trakcie trwania ciąży.**

Interesujący jest wykazany w pracy fakt, że u znacznej ilości kobiet (84%), u których wykonano badanie poziomu glukozy przed ciążą nie stwierdzono w tym czasie hiperglikemii. Zjawisko ujawnienia się hiperglikemii u pacjentek z cukrzycą GCK-MODY w okresie ciąży można uzasadnić w oparciu o zmiany zachodzące w organizmie kobiety w trakcie ciąży [70]. W okresie tym, pod wpływem hormonów ciążowych w organizmie dominują procesy kataboliczne prowadzące do fizjologicznej, komórkowej insulinooporności zabezpieczającej podaż glukozy rozwijającym się tkankom płodowym [71]. Duże znaczenie podczas różnicowania typu cukrzycy ciążowej pełni wywiad rodzinny. **W opisywanej w pracy kohorcie pacjentek wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy był dodatni aż u 100% badanych. Ponadto we wszystkich rodzinach badanych pacjentek występował przynajmniej jeden krewny ze zdiagnozowaną cukrzycą GCK-MODY.** Także u ponad połowy pacjentek w wywiadzie rodzinnym odnotowano **rodzinne występowanie powikłań sercowo-naczyniowych**, co jest zgodne z obrazem klinicznym cukrzycy GCK-MODY [58]. Liczni autorzy prac mocno podkreślają, że rodzinne występowanie cukrzycy jest jednym z czynników predysponujących do ujawnienia cukrzycy w czasie ciąży [5, 72, 73]. W piśmiennictwie szacuje się, że kolejna cukrzyca ciążowa ujawnia się u 33 do 56% kobiet [27, 74].

6.3. WYWIAD POŁOŻNICZY U MATEK Z CUKRZYCĄ GCK-MODY

Liczni autorzy prac podkreślają, że niedostateczna kontrola metaboliczna cukrzycy w okresie ciąży może być przyczyną poronień [75, 76]. W badaniu przeprowadzonym przez Miodownika i współpracowników stwierdzono dwukrotnie wyższą liczbę poronień u kobiet z cukrzycą (29,5%) w stosunku do zdrowych kobiet (15%) [77, 78]. Obserwowano również, że w prawidłowo wyrównanej cukrzycy typu 1 odsetek ten jest porównywalny do zdrowej grupy ciężarnych [77, 78]. Z zebranych w niniejszej pracy danych wynika, że u 12% badanych matek z cukrzycą GCK-MODY obserwowano poronienia w przeszłości. Z powyższych obserwacji wynika, że **cukrzyca GCK-MODY w związku z jej łagodnym przebiegiem klinicznym nie wpływa istotnie na wzrost częstości poronień w porównaniu do innych typów cukrzycy u kobiet w ciąży.**

Na podstawie wykonanej analizy stwierdzono, że **większość dzieci matek z cukrzycą GCK-MODY urodzonych zostało o czasie.** Uzyskane dane są spójne z obserwacjami innych autorów. W opracowaniu Lapolla i współpracowników średni wiek zakończenia ciąży był zbliżony do analizowanego i wynosił 38,6 tygodni [79, 80].

Obecność cukrzycy wyrównanej metabolicznie u kobiet w ciąży nie stanowi bezwzględnego wskazania do rozwiązania ciąży drogą cięcia cesarskiego, ale z uwagi, że cukrzyca, szczególnie źle kontrolowana metabolicznie może być powodem powikłań, odsetek cięć cesarskich u kobiet z cukrzycą ciążową jest wysoki w porównaniu do kobiet zdrowych [39, 82]. W ostatnich latach w Polsce obserwuje się zdecydowanie wyższy odsetek cięć cesarskich u wszystkich kobiet w ciąży w porównaniu do obserwacji sprzed 10 lat [81]. Najczęściej spotykanym wskazaniem u ciężarnych jest zagrażająca zamartwica płodu. Według badań Królikowskiej w latach 2011-2012 w Klinice Położnictwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego cięcie cesarskie wykonano u 28,3% pacjentek z cukrzycą GDM G1, u 43,2% z cukrzycą GDM G2 oraz u 50% z cukrzycą przedciążową [36]. Równie wysoki odsetek cięć cesarskich obserwowano w badaniu Wahabi współpracowników (46,5%) [82].

Z przeprowadzonej analizy wynika, że w 84% przypadków dzieci były urodzone siłami natury, a w 16% przypadków ciąża była zakończona drogą cesarskiego cięcia, co wskazuje na znacznie niższy odsetek cesarskich cięć niż w innych podtypach cukrzycy ciążarnych. Ponadto głównymi przyczynami zakończenia ciąży drogą cesarskiego cięcia były przyczyny anatomiczne, w przeciwieństwie do zagrażającej zamartwicy płodu jako głównego wskazania u pacjentów z innymi typami cukrzycy ciążarnych. Powyższe wyniki po raz kolejny wskazują na łagodny przebieg cukrzycy GCK-MODY i jej nieznaczny wpływ na przebieg ciąży i porodu.

Prezentowany fenotyp	Parametry biochemiczne	Wywiad diabetologiczny	Wywiad położniczy
<ul style="list-style-type: none"> • Masa ciała przed ciążą w normie • Prawidłowy przyrost masy ciała w ciąży • Wiek zajścia w ciążę zazwyczaj < 35 lat 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglikemia na czczo • Nieadekwatny wzrost glikemii w 120' OGTT • Miernie podwyższona HbA1c • Brak kwasicy 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglikemia po raz pierwszy rozpoznana w ciąży • Wywiad rodzinny obciążony w kierunku cukrzycy • Powikłania sercowo-naczyniowe w rodzinie 	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba poronień taka jak w populacji zdrowej • Poród zazwyczaj fizjologiczny i w planowanym terminie

Rysunek 30. Podsumowanie charakterystyki klinicznej kobiet w ciąży z cukrzycą GCK-MODY

6.4. DALSZA OPIEKA NAD PACJENTKAMI Z CUKRZYCĄ CIĘŻARNYCH

W niniejszej pracy wszystkie kobiety, będąc w ciąży miały wykonane badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy ciążyowej, a cukrzyca rozpoznana została zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [4].

Pomimo zdiagnozowanej cukrzycy podczas ciąży, 1/3 pacjentek nie wykonywała pomiarów glikemii po urodzeniu dziecka oraz nie podlegała dalszej opiece diabetologicznej. Fakt ten można tłumaczyć łagodnym przebiegiem cukrzycy w czasie ciąży oraz brakiem pełnej świadomości wśród kobiet z cukrzycą GCK-MODY na temat odległych skutków przy niezastosowaniu odpowiedniej terapii choroby.

6.5. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA DZIECI MATEK Z CUKRZYCĄ GCK-MODY

Kolejnym aspektem niniejszej pracy była próba oceny klinicznej dzieci urodzonych przez matki z cukrzycą GCK-MODY. U wszystkich badanych dzieci stwierdzono mutację w genie glukokinazy oraz wykonano dokładną diagnostykę diabetologiczną.

Badanymi parametrami ocenianymi u noworodków matek z cukrzycą GCK-MODY, na które mogła wpłynąć choroba matki były: ocena urodzeniowej masy ciała, stan noworodka po porodzie oraz występowanie wad wrodzonych.

Częstość występowania makrosomii płodu z populacji ogólnej wynosi 8–14%, a u kobiet z cukrzycą waha się w granicach 25–42%. Główną przyczyną makrosomii jest hiperglikemia ciężarnej. Przeciwny zespół kliniczny - hipotrofia wewnątrzmaciczna występuje u kobiet, które długo chorują na cukrzycę bardzo często źle kontrolowaną metabolicznie i obciążone są powikłaniami naczyniowymi, takimi jak nefropatia i retinopatia cukrzycowa [83]. Nosicielstwo mutacji inaktywujących GCK u matki może nieść w efekcie zwiększoną masę urodzeniową dziecka. Z drugiej jednak strony występowanie mutacji u płodu zmniejsza jego masę urodzeniową wskutek zmniejszenia sekrecji insuliny [84]. **W niniejszej pracy u wszystkich badanych dzieci matek z cukrzycą GCK-MODY urodzeniowa masa ciała nie różniła się od średniej masy urodzeniowej w populacji ogólnej.** U badanych dzieci na poziom glikemii, insulinemii i pośrednio na masę ciała miała wpływ zarówno sama cukrzyca GCK-MODY u matki, jak i odziedziczona przez płód mutacja w genie GCK. Można przypuszczać, iż przeciwstawne działanie hiperglikemii u matki

stymulującej wydzielanie insuliny oraz hiposekrecji insuliny u płodu było przyczyną utrzymania się masy urodzeniowej w granicach normy. **W badanej grupie pacjentów ponadto stwierdzono dodatnią istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem glukozy na czczo u matek a urodzeniową masą ciała dzieci** co można tłumaczyć anabolicznym działaniem insuliny u dziecka w związku z hiperglikemią u matki.

Wśród badanych dzieci z mutacją w genie glukokinazy urodzonych przez matki z cukrzycą GCK-MODY u większości dzieci przyznano 10 punktów w skali Apgar (62% pacjentów w 1 minucie życia, 92% w 5 minucie). Uzyskany wynik jest znacznie lepszy niż u opisywanych w literaturze pacjentów urodzonych przez matki z cukrzycą ciążową. W obserwacji Kocka i współpracowników dotyczącej noworodków ciężarnych z cukrzycą ciążową uzyskana punktacja w skali Apgar wynosiła średnio 8,4 punktów w 1. minucie [85]. W badaniu Wender-Ożegowskiej i współpracowników wartość ta była porównywalna i wynosiła 8 punktów [86]. **Lepszy stan kliniczny noworodków urodzonych przez kobiety z cukrzycą GCK-MODY w porównaniu z innymi typami cukrzycy ciążowej można wyjaśnić łagodniejszym przebiegiem klinicznym cukrzycy monogenowej w porównaniu do innych typów cukrzycy.**

Kolejnym badaniem w pracy parametrem u dzieci matek z cukrzycą GCK-MODY było występowanie zgonów okołoporodowych oraz wad wrodzonych. Z doniesień literaturowych wynika, że cukrzyca ciężarnych predysponuje do występowania zgonów okołoporodowych. W analizie Czajkowskiego i współpracowników [87] częstość ta wynosiła 6,6%, a w badaniu Cypryk i współpracowników dotyczyła 6,4% noworodków matek z cukrzycą [88, 89], w porównaniu do 1,4% w grupie zdrowych kobiet ciężarnych [90]. **W badanej grupie dzieci matek z cukrzycą GCK-MODY nie odnotowano zgonów okołoporodowych, wad wrodzonych oraz zaburzeń adaptacyjnych pod postacią hipoglikemii, co także należy tłumaczyć łagodnym przebiegiem klinicznym cukrzycy monogenowej.** U wszystkich badanych dzieci stwierdzono defekt genetyczny glukokinazy co dodatkowo wpłynęło na brak hipoglikemii po porodzie.

W badanej grupie dzieci średni poziom glukozy na czczo wynosił 120 mg/dl, a w 120 minucie testu OGTT wynosił 175 mg/dl, co jest spójne z typowym obrazem klinicznym cukrzycy GCK-MODY [58]. W momencie rozpoznania choroby u dzieci średni odsetek hemoglobiny glikowanej wynosił 6,43% i był wyższy niż u matek pacjentów w momencie rozpoznania.

W grupie pacjentów, u których zastosowano insulinoterapię dobową dawka insuliny wynosiła zazwyczaj 0,26 j/kg/dobę. Jest to dawka znacznie niższa niż stosowana u pacjentów

chorujących na cukrzycę typu 1. Zastosowanie tak małych dawek insuliny, porównywalnych z remisją kliniczną cukrzycy, kwestionuje potrzebę insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą GCK-MODY [91, 92]. **Najczęściej zastosowanie diety o niskim indeksie glikemicznym w grupie dzieci z rozpoznaną cukrzycą GCK-MODY jest wystarczającą terapią pozwalającą na osiągnięcie prawidłowych glikemii.** Należy jednak zwrócić uwagę, iż u niektórych pacjentów insulinę wdrożono przed rozpoznaniem cukrzycy GCK-MODY w związku z podejrzeniem cukrzycy typu 1.

Kolejną ciekawą obserwacją w obecnej pracy jest wykazana dodatnia korelacja między poziomem hemoglobiny glikowanej u dzieci z mutacją w genie glukokinazy, a poziomem hemoglobiny glikowanej u matek dzieci, co wskazuje na ten sam typ mutacji i za tym idący fenotyp i nasilenie objawów klinicznych cukrzycy w zależności od dziedziczonej mutacji. Konieczne są dalsze badania poszczególnych fenotypów cukrzycy GCK-MODY u matek i ich dzieci w zależności od typu dziedziczonej mutacji.

Prezentowany fenotyp	Parametry biochemiczne	Wywiad diabetologiczny
<ul style="list-style-type: none"> • Masa ciała jak w populacji ogólnej • Wysoki wynik w skali Apgar • Brak wad wrodzonych i zgonów okołoporodowych • Brak hipoglikemii po porodzie 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglikemia na czczo • Nieadekwatny wzrost glikemii w 120' OGTT • Miernie podwyższona HbA1c, ale wyższa niż u matek • Wartość HbA1c dodatnio koreluje z HbA1c matki 	<ul style="list-style-type: none"> • Wywiad rodzinny obciążony w kierunku cukrzycy • Powikłania sercowo-naczyniowe w rodzinie

Rysunek 31. Podsumowanie charakterystyki klinicznej dzieci pacjentek z cukrzycą GCK-MODY

6.6. POSTĘPOWANIE KLINICZNE U PACJENEK W CIĄŻY Z CUKRZYCĄ GCK-MODY

Ciąża powikłana cukrzycą jest stanem wysokiego ryzyka i wymaga dokładnego nadzoru położniczego. Należy kontrolować dobrostan płodu oraz wydolność łożyska. Kontrola glikemii u ciężarnych i płodu, oraz sposób i czas zakończenia ciąży są istotnymi

elementami, które wpływają na zmniejszenie liczby powikłań i dają szansę na urodzenie zdrowego potomstwa.

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 [4, 93].

U pacjentek z cukrzycą ciążową zaleca się uzyskanie i utrzymywanie wartości glikemii na czczo i przed posiłkami poniżej 5,3 mmol/l (95 mg/dl), a w dwie godziny po posiłku poniżej 6,6 mmol/l (120 mg/dl). Nie jest wskazane bardzo ściśle wyrównywanie glikemii, gdyż zwiększa ono ryzyko hipoglikemii [35].

Wszystkie pacjentki z rozpoznaniem cukrzycy w czasie planowania ciąży, w trakcie ciąży i w okresie połogu powinny znajdować się pod opieką zespołu diabetologiczno-położniczego, który posiada odpowiednie doświadczenie w opiece nad takimi pacjentkami. Takie postępowanie ma na celu optymalizację leczenia cukrzycy, także edukację diabetologiczną i dietetyczną oraz ocenę i ewentualne leczenie przewlekłych powikłań cukrzycy.

Cukrzyca GCK-MODY w związku z łagodnym i często klinicznie bezobjawowym przebiegiem często po raz pierwszy rozpoznawana jest dopiero w okresie ciąży, podczas przesiewowych pomiarów glikemii lub testu po doustnym obciążeniu glukozą. Oznacza to, że w początkowym okresie ciąży pacjentki nieświadomie narażone są na niekorzystne działanie hiperglikemii. Negatywny wpływ hiperglikemii na rozwój płodu w pierwszym trymestrze ciąży jest potwierdzony klinicznie. Zasadniczym celem diabetologów, jak i lekarzy położników powinno stać się dążenie do zapewnienia jak najlepszej opieki nad kobietami z cukrzycą **jeszcze w okresie planowania ciąży**, najlepiej około 3-6 miesięcy przed planowanym zajściem w ciążę.

Z uwagi na łagodny przebieg kliniczny cukrzycy GCK-MODY w ciąży często, nie znając wyniku badania genetycznego u kobiet z cukrzycą ciążową bagatelizuje się tę formę cukrzycy i ta grupa pacjentek nie podlega dalszej obserwacji diabetologicznej. Dopiero po kilku lub kilkunastu latach rozwija się pełnoobjawowa cukrzyca z możliwością rozwoju licznych powikłań naczyniowych, w tym choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu. Zgodnie z wytycznymi towarzystw naukowych u osób z cukrzycą powinno także odpowiednio modyfikować się inne czynniki ryzyka chorób układu sercowo naczyniowego i późnych powikłań cukrzycy – w tym parametrów gospodarki lipidowej i ciśnienia tętniczego. Konieczne jest więc prowadzenie badań biochemicznych, genetycznych i immunologicznych u kobiet z cukrzycą ciążową w celu różnicowania różnych typów

cukrzycy i zastosowania celowanej terapii w tej grupie kobiet. Mając na uwadze rozwój późnych powikłań naczyniowych w przebiegu cukrzycy GCK-MODY kobiety z rozpoznaną cukrzycą ciążową powinny być objęte dalszą specjalistyczną opieką diabetologiczną po porodzie.

Z uwagi na dominujące dziedziczenie istnieje także duże ryzyko przekazania zmutowanego genu potomstwu, co może doprowadzić do ujawnienia się cukrzycy GCK-MODY u dziecka już w pierwszych tygodniach życia lub rozwoju łagodnej formy cukrzycy, która w przyszłości często wiąże się z rozwojem pełnoobjawowej cukrzycy oraz późnych powikłań naczyniowych. Dlatego też dzieci urodzone przez kobiety z cukrzycą ciążową powinny podlegać odpowiedniej kontroli i w przypadku podejrzenia monogenowego podłoża cukrzycy powinny pozostawać pod opieką ośrodka diabetologicznego dla dzieci. Postępowanie takie ma na celu zapobieganie późnym powikłaniom cukrzycy oraz odpowiedniej modyfikacji innych czynników wpływających na wystąpienie powikłań w tej grupie pacjentów w przyszłości.

7. WNIOSKI

1. Kobiety z cukrzycą ciążową ze stwierdzoną mutacją w genie glukokinazy (GCK-MODY) charakteryzują się najczęściej młodym wiekiem, prawidłową masą ciała przed ciążą i prawidłowym przyrostem masy ciała w czasie ciąży.
2. Wywiad rodzinny kobiet z cukrzycą ciążową GCK-MODY obciążony jest cukrzycą, chorobami sercowo-naczyniowymi i przedwczesnymi zgonami.
3. Cukrzyca ciążowa GCK-MODY ma łagodny przebieg kliniczny, objawia się nieprawidłową glikemią na czczo, nieprawidłową tolerancją glukozy w drugiej godzinie testu po doustnym obciążeniu glukozą, nieznacznym podwyższeniem poziomu hemoglobiny glikowanej, sporadycznym występowaniem kwasicy ketonowej oraz markerów immunologicznych przeciw komórkom β trzustki.
4. Ze względu na łagodny przebieg kliniczny cukrzycy MODY 2, jest ona rozpoznawana najczęściej między 20-30 tygodniem ciąży przy okazji wykonywania badań przesiewowych w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej, wcześniej kobieta nie jest świadoma swojej choroby.
5. Każda cukrzyca ciążowa powinna być traktowana jako dotychczas nierozpoznana choroba lub jako wczesna faza cukrzycy, która zarówno u kobiet, jak i ich dzieci może ujawnić się zaraz po porodzie lub w późniejszym okresie życia.
6. Dzieci matek z cukrzycą GCK-MODY są zwykle urodzone o czasie, siłami natury, z prawidłową wagą ciała, prawidłową punktacją w skali Apgar, bez zaburzeń adaptacyjnych, hipoglikemii i wad wrodzonych.
7. Cukrzyca MODY 2 u dzieci najczęściej ma łagodny klinicznie przebieg choroby, charakteryzuje się nieprawidłową glikemią na czczo, nieprawidłową tolerancją glukozy w drugiej godzinie testu po doustnym obciążeniu glukozą, nieznacznym podwyższeniem poziomu hemoglobiny glikowanej, sporadycznym występowaniem kwasicy ketonowej oraz markerów immunologicznych przeciw komórkom β trzustki oraz prawidłowym poziomem C-peptydu.

8. Wywiad rodzinny dzieci z cukrzycą MODY 2 obciążony jest cukrzycą (cukrzyca ciążowa u matki), chorobami sercowo-naczyniowymi i przedwczesnymi zgonami.
9. Wczesna diagnostyka cukrzycy spowodowane mutacja w genie glukokinazy zarówno u matki, jak i u dziecka pozwala na podjęcie odpowiedniego leczenia, a tym samym prewencji powikłań naczyniowych i przedwczesnych zgonów.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Imam K. Gestational diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol.* 2012;771:24-34.
2. Kopacz K. et al. Cukrzyca ciążowa – narastający problem diagnostyczny I epidemiologiczny. *Diabetologia Praktyczna* 2011, tom 12, 2: 96-102
3. Wójcikowski C. Cukrzyca ciężarnych – problem końca XX wieku. *Diabetologia Polska* 1997, 4, 6-9.
4. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013. *Diabetologia Kliniczna* 2013, 2, supl. A, 60.
5. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 474-477
6. Borowiec M.*, Mysliwiec M.*, et al., Phenotype variability and neonatal diabetes in a large family with heterozygous mutation of the glucokinase gene. *Acta Diabetol* 2011; 48: 203-208
7. Borowiec M., et al., Doubling the referral rate of monogenic diabetes through a nationwide information campaign - update on glucokinase gene mutations in a Polish cohort. *Clin Genet.* brak danych
8. Borowiec M., et al., Optimization of monogenic diabetes screening programme--initial report on recruitment efficacy of the TEAM project. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 16(2): p. 73-6.
9. Borowiec M., et al., Novel glucokinase mutations in patients with monogenic diabetes - clinical outline of GCK-MD and potential for founder effect in Slavic population. *Clin Genet.* 2012 81(3): p. 278-83.
10. Hussain K, Mutations in pancreatic β -cell Glucokinase as a cause of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and neonatal diabetes mellitus, *Rev Endocr Metab Disord* (2010) 11:179–183
11. Zschocke et al. *Vademecum Metabolicum.* Milupa. 2nd edition
12. Berg J. et al. *Biochemia*, edycja 6, Wydawnictwo PWN 2009
13. Middleton RJ. Hexokinases and glucokinases. *Biochem Soc Trans.* 1990;18(2):180–3.
14. Matschinsky FM. 2002. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes* 51 (Suppl 3):S394–S404.
15. Matschinsky FM. et al. The network of glucokinase-expressing cells in glucose homeostasis and the potential of glucokinase activators for diabetes therapy. *Diabetes.* 2006;55(1):1–12.

16. Postic C et al. Cell-specific roles of glucokinase in glucose homeostasis. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:195–217.
17. Osbak K K et al., Update on Mutations in Glucokinase (GCK), Which Cause Maturity-Onset Diabetes of the Young, Permanent Neonatal Diabetes, and Hyperinsulinemic Hypoglycemia, *HUMAN MUTATION*, Vol. 30, No. 11, 1512–1526, 2009
18. Spyer G. et al., 2000. Is glucokinase the hypothalamic glucose sensor? *Diabet Med* 17(Suppl 1):A77
19. Murphy R. et al., Glucokinase, the pancreatic glucose sensor, is not the gut glucose sensor. *Diabetologia* 2009. 52:154–159.
20. Froguel P et al., 1992. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p
21. Hattersley AT. et al., 1992. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. *Lancet* 339:1307–1310.
22. Njolstad PR. et al., Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001. 344:1588–1592.
23. Zelent D. et al., A glucose sensor role for glucokinase in anterior pituitary cells. *Diabetes* 2006. 55:1923–1929
24. Massa O. et al., Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP): High prevalence of glucokinase mutations in Italian children with MODY. Influence on glucose tolerance, first-phase insulin response, insulin sensitivity and BMI. Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP). *Diabetologia.* 2001; 44:898-905
25. Yorifuji T. et al., Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY-type diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2011; 8. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00827.x.
26. Frayling TM. et al., B-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterisation of mutations in transcription factors. *Diabetes* 50(Suppl 1): 2001. S94–S100.
27. Ellard S. et al., A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia* 2000. 43:250–253.
28. Honkanen EH. et al., Onset of glucose intolerance in MODY3 Pro291fsInsC mutation carriers coincides with pubertal years- a prospective follow-up study. *Diabetologia* 2002; 45: A129
29. Fajans SS et al., Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345(13): 971-980

30. Hattersley AT et al., Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998;15(5):15-24
31. Bennett K et al. Four novel cases of permanent neonatal diabetes mellitus caused by homozygous mutations in the glucokinase gene. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 192-196
32. Lorini R et al., Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED) Study Group: Maturity-onset diabetes of the young In children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italia study of 172 families. *Diabetes Care* 2009; 32: 1864-1866
33. Velho G. et al., Primary pancreatic beta- cell secretory defect caused by mutations in glucokinase in kindreds od maturity onset diabetes of the young. *Lancet* 1992; 340: 444-448
34. Małecki M et al: Monogenic diabetes: implications for therapy of rare types of disease. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 607-616
35. Kinalski M. et al. Wskaźniki ryzyka ujawnienia się cukrzycy ciężarnych. *Diabetologia Praktyczna* 2003; 4: 257–265.
36. Królikowska-Kobierska B. Ocena wpływu zaburzeń tolerancji glukozy w ciąży na przebieg ciąży i stan noworodków w materiale kliniki położnictwa gdańskiego uniwersytetu medycznego. Praca na stopień doktora medycyny. Gdański uniwersytet medyczny 2013
37. Fuhrmann K. et al. Prevention of congenital malformations In infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 1983, 6, 219-223.
38. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 1982,1, 385-390
39. Wójcikowski C. et al. Sytuacje specjalne w cukrzycy. *Cukrzyca i ciąża. Cukrzyca. Sieradzki M. Via Medica. Gdańsk* 2007, 541-575.
40. Cypryk K. et al. Ciąża powikłana cukrzycą. *Wyzwanie XXI wieku. Służba Zdrowia* 2001; 38–41 (3033–3036): 39–41.
41. Noczyńska A. Ocena wpływu cukrzycy ciężarnych na stan urodzeniowy dzieci. *Diabetologia Polska* 2001; 8 (3//4): 257–263.
42. Borowiec M., et al., Mutations in the SLC30A8 gene are not a major cause of MODY or other forms of early-onset, autosomal dominant type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2007. 50(10): p. 2224-6.
43. Okruszko A et al. Mutacje genu glukokinazy w cukrzycy ciężarnych w populacji polskiej. Prognozowanie ryzyka rozwoju cukrzycy po ciąży. *Przegląd Lekarski* 2007 / 64 / 6

44. Lambrinouadaki I et al. *Curr Diabetes Rev.* 2010 Nov;6(6):393-9. Genetics in gestational diabetes mellitus: association with incidence, severity, pregnancy outcome and response to treatment.
45. Shaat N et al. *Curr Med Chem.* 2007;14(5):569-83. Genetics of gestational diabetes mellitus.
46. Weng J. et al.: Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes-associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002, 25, 68.
47. Page R.C. et al.: Clinical characteristics of subjects with missense mutation in glucokinase. *Diabet. Med.* 1995, 12, 209.
48. Ryan E.A.: Pregnancy in diabetes. *Med. Clin. North Am.* 1998, 82, 823
49. Xiang A et al. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999, 48, 848-854.
50. Postic C et al. Cell-specific roles of glucokinase in glucose homeostasis. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:195–217.
51. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity. WHO, Geneva: 3-5 June 1997
52. Callaway LK et al. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *MJA* 2006, 184, 56-59.
53. Kumari AS. Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *Int J Obstet Gynecol.* 2003, 182, 101-107.
54. Marshall NE et al. The effect of Maternal body mass index on perinatal Outcomes in women with diabetes. *Am J Perinatol.* 2012, 206(5), 6.
55. Weijers RN et al. Determinant of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large Dutch multiethnic cohort. *Diabetes Care* 2002, 25, 72–77.
56. Velho G et al. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 233–239
57. Honkanen EH et al.: Onset of glucose intolerance in MODY3 Pro291fsInsC mutation carriers coincides with pubertal years- a prospective follow-up study. *Diabetologia* 2002; 45: A129
58. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998;15(5):15-24
59. Retnakaren R et al. The impact of family history of diabetes an risk factors for gestational diabetes. *Clinical Endocrinology* 2007, 67, 754-760

60. Riskin-Mashiah S et al. First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2009, 32(9), 1639-1643.
61. Khine ML et al. Selective screening for gestational diabetes mellitus in adolescent pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1999, 93, 738-742.
62. Hackmon R et al. 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.
63. Cleary-Goldman J et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol.* 2005, 105, 983–990.
64. O' Sullivan JB et al. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1973,116, 895–900.
65. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2010, Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa 2010, 259.
66. Paszkowski T et al. Progesteron w profilaktyce porodu przedwczesnego. *Ginekol po Dypl.* 2005, 7, 33-8.
67. Kim S.H. et al. Nutritional risk factors of early development of postpartum prediabetes and diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Nutrition* 2011; 27: 782-788.
68. Cypryk K. et al., Risk factors for the development of diabetes in women with history of gestational diabetes mellitus. *Pol. Merkur. Lek.* 2005;18: 70-73
69. Tran C. et al., Management of gestational diabetes: current knowledge and future perspectives. *Rev. Med. Suisse* 2011; 298: 1250-1254
70. Wójcikowski C et al. Sytuacje specjalne w cukrzycy. *Cukrzyca i ciąża. Cukrzyca. Sieradzki M. Via Medica. Gdańsk* 2007, 541-575.
71. Picard C et al. Effect of normal pregnancy on glucose assimilation, insulin and non-esterfied fatty acids levels. *Diabetologia* 1968, 4,16.
72. Ballard RA et al. Respiratory-disease in very-low-birth-weight infants after prenatal thyrotropin-releasing-hormone and glucocorticoid. *Lancet* 1992, 339, 8792, 510-515.
73. Czajkowski K et al. Niepowodzenia położnicze w cukrzycy przedciążowej. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia* 2007, 43-3, 32-35.
74. Philipson EH et al Gestational diabetes mellitus: does it recur in subsequent pregnancy? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989, 160, 1324-31.
75. 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.
76. Kitzmiller JL et al. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 1996, 19, 514-541.
77. Sutherland HW et al. Increased incidence of spontaneous abortion in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1987, 156, 135-138.
78. Miodovnik M et al. Spontaneous abortions in repeat diabetic pregnancies: a relationship with glycemic control. *Obstet Gynecol.* 1990, 75, 75-78.
79. Lapolla A et al. Gestational diabetes mellitus in Italy: A multicenter study *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009, 145, 2, 149-153.
80. Lapolla A et al. 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
81. Wilczyński J et al. *Cukrzyca. Ciąża wysokiego ryzyka.* Bręborowicz GH. Ośrodek Wydawnictw Naukowych. Poznań 2010, 1019-1051.
82. Wahabi HA. et al. *BMC Research Notes* 2012, 5, 496, 2-5.
83. Lagoda et al. Wpływ cukrzycy ciążowej na rozwój płodu i noworodka. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2008, tom 4, nr 4, 168–173
84. Doria A et al. Phenotypic characteristics of early-onset autosomal-dominant type 2 diabetes unlinked to known maturity-onset diabetes of the young (MODY) genes. *Diabetes Care* 1999; 22:253-261.
85. Kock K. et al. 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.
86. Wender-Ożegowska E et al. Planowanie ciąży a wyniki położnicze u kobiet z cukrzycą przedciążową. *Ginekologia Polska* 2010, 81, 762-767.
87. Czajkowski K. et al. Niepowodzenia położnicze w cukrzycy przedciążowej. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia* 2007, 43-3, 32-35.
88. Cypryk K et al. *Cukrzyca typu 1.* Cornetis, Wrocław 2006, 403-422.
89. Cypryk K. et al. Niepowodzenia położnicze w ciąży powikłanej cukrzycą – badania własne. *Diabetologia Polska* 1995, 2, 12-17
90. Fuhrmann K et al. Prevention of congenital malformations In infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 1983, 6, 219-223.

91. Chase P et al. Redefining the clinical remission period in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 16-19
92. Zmysłowska A et al. Prediction of the clinical remission using C-peptide level in type 1 diabetes in children. *Ped Endocrinol Diab Metab* 2007; 13: 71-74
93. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2012. *Diabetologia Kliniczna* 2012, 1, supl. A, 6.

9. STRESZCZENIE PRACY

9.1. STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM

WSTĘP: Cukrzyca ciążowa jest jednym z najczęstszych problemów medycznych i może wiązać się z licznymi powikłaniami zarówno dla kobiety jak i dla jej dziecka. Cukrzyca ujawniająca się w okresie ciąży nie jest jednorodną jednostką chorobową i obok klasycznej formy cukrzycy ciężarnych, jednym z względnie częstych jej typów są cukrzyce uwarunkowane genetycznie, w tym mutacją w genie glukokinazy. Czynniki środowiskowe mają niewielki wpływ na rozwój cukrzycy MODY 2, a osoby, u których stwierdzono mutację w genie glukokinazy z uwagi na wysoki wskaźnik penetracji mają aż 90% ryzyko zachorowania. Często, nie znając wyniku badania genetycznego u kobiet z cukrzycą ciążową bagatelizuje się tę formę cukrzycy i kobieta po urodzeniu dziecka oraz jej dziecko nie zostają objęci dalszą opieką diabetologiczną. Ze względu na późne powikłania cukrzycy istotne jest wczesne rozpoznanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz rozwijającej się cukrzycy, często przez długi okres czasu niemej klinicznie, u pacjentek szczególnie z cukrzycą ciążową w wywiadzie.

CEL PRACY: Celem pracy było stworzenie charakterystyki klinicznej i biochemicznej kobiet z cukrzycą ciążową spowodowaną mutacją w genie glukokinazy, a także urodzonych przez nie dzieci oraz ocena skutków cukrzycy ciążowej dla dziecka.

MATERIAŁ I METODY: Do badania w sposób prospektywny i retrospektywny włączono 44 pacjentki z rozpoznaną cukrzycą ciążową oraz ich dzieci (n=50), u których stwierdzono defekt w genie glukokinazy, będących pod opieką ośrodków diabetologicznych w Polsce. U pacjentek i ich dzieci zebrano dane kliniczne oraz przeprowadzono diagnostykę w kierunku zaburzeń w gospodarce węglowodanowej. U wszystkich badanych analizie poddano gen glukokinazy przy pomocy sekwencjonowania DNA oraz metody MLPA (ang. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą pakietu STATISTICA PL 10.0.

WYNIKI: Średni wiek pacjentek w ciąży wynosił $27,22 \pm 4,77$ lat. U 8% kobiet (n=4) obserwowano ciążę po 35-tym roku życia. Średnia masa ciała kobiet z cukrzycą GCK-MODY przed ciążą wynosiła $55,92 \pm 5,95$ kilograma, a średnie BMI wynosiło $21,43 \text{ kg/m}^2$. W trakcie ciąży pacjentki przybierały średnio $13,47 \pm 4,97$ kilograma. W analizowanej grupie

kobiet poziom glukozy na czczo wynosił średnio $120,47 \pm 14,12$ mg/dl, natomiast w drugiej godzinie testu OGTT poziom glukozy wynosił średnio $195,06 \pm 30,21$ mg/dl. W badanej grupie pacjentek poziom hemoglobiny glikowanej wynosił średnio $6,06 \pm 0,54$ %. Z przeprowadzonej analizy wynika, że u 32% kobiet z rozpoznaną później cukrzycą GCK-MODY zostało wykonane badanie glikemii przed ciążą, a 68% kobiet o nieprawidłowym poziomie glikemii kobiety dowiadywały się w trakcie ciąży. U 28 (56%) kobiet cukrzyca była rozpoznana między 20 a 30 tygodniem ciąży, w momencie wykonywania badania przesiewowego w kierunku cukrzycy. 49 pacjentek (98%) leczono za pomocą diety o niskim indeksie glikemicznym, natomiast u 10 (20%) dodatkowo włączono leczenie przy pomocy insuliny. 32% pacjentek nie podlegała żadnej kontroli glikemii po urodzeniu dziecka.

94% dzieci urodzonych przez matki z cukrzycą GCK-MODY zostało o czasie, w 84% przypadków siłami natury, z wysoką punktacją w skali Apgar (92% uzyskało 10 punktów w piątej minucie), ze średnią masą urodzeniową $3356,80 \pm 557,53$ gramów. Wykazano istotną różnicę w braku występowania nadmiernej masy urodzeniowej (>91 percentyla) u dzieci z cukrzycą GCK-MODY w porównaniu do ogólnej populacji dzieci ($p=0,0229$).

W badanej grupie dzieci średni poziom glukozy na czczo w momencie badań diagnostycznych wynosił 120 ± 20 mg/dl, natomiast w 120 minucie testu OGTT poziom glukozy wynosił 175 ± 38 mg/dl. Mediana poziomu insuliny na czczo wyniosła 3,40 IU/ml, a w 120 minucie testu 29,77 IU/ml. W momencie rozpoznania choroby u dzieci średni poziom hemoglobiny glikowanej wynosił $6,43 \pm 0,71$ %. Poziom C-peptydu na czczo w badanej grupie dzieci wynosił średnio $1,26 \pm 0,62$ ng/ml.

Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy był dodatni u 100% pacjentów włączonych do badania. W rodzinach badanych pacjentów u 52% stwierdzono nadciśnienie i zaburzenia lipidowe, u 38% - otyłość, u 36% - choroby układu sercowo-naczyniowego, a u 14% - udary mózgu.

Wykazano dodatnią, istotną statystycznie korelację między poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) u dzieci, a poziomem hemoglobiny glikowanej u matek ($R=0,33$, $p<0,05$). Stwierdzono także dodatnią istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem glukozy na czczo u matek, a urodzeniową masą ciała dzieci ($R=0,64$; $p<0,05$).

WNIOSKI: Kobiety z cukrzycą ciążową ze stwierdzoną mutacją w genie glukokinazy (GCK-MODY) charakteryzują się młodym wiekiem, prawidłową masą ciała przed ciążą i prawidłowym przyrostem masy ciała w czasie ciąży.

Cukrzyca ciążowa GCK-MODY ma łagodny przebieg kliniczny, objawia się nieprawidłową glikemią na czczo, nieprawidłową tolerancją glukozy oraz nieznacznym podwyższeniem poziomu hemoglobiny glikowanej. Ze względu na łagodny przebieg kliniczny jest ona rozpoznawana najczęściej między 20-30 tygodniem ciąży przy okazji wykonywania badań przesiewowych w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej, wcześniej kobieta nie jest świadoma swojej choroby.

Dzieci matek z cukrzycą GCK-MODY są zwykle urodzone o czasie, siłami natury, z prawidłową wagą ciała, prawidłową punktacją w skali Apgar, bez zaburzeń adaptacyjnych, hipoglikemii i wad wrodzonych. Cukrzyca MODY 2 u dzieci także najczęściej ma łagodny klinicznie przebieg choroby. Wczesna diagnostyka cukrzycy spowodowana mutacją w genie glukokinazy zarówno u matki, jak i u dziecka pozwala na podjęcie odpowiedniego leczenia, a tym samym prewencji powikłań naczyniowych i przedwczesnych zgonów

9.2. STRESZCZENIE PRACY W JEZYKU ANGIELSKIM

INTRODUCTION: Gestational Diabetes is one of the commonest medical problem during pregnancy and it can induce numerous complications for both mother and fetus. Diabetes diagnosed during pregnancy is heterogeneous group of diseases and apart from type 1 and type 2 diabetes, monogenic type of Diabetes (MODY) determined by GCK gene mutation is frequent cause of the disease. Environmental factors have marginal influence on MODY2 Diabetes. Due to high penetration index, there is 90% chance of the disease in patients with GCK gene mutations. Commonly patients and their children with unrecognized monogenic type of gestational diabetes are not being followed-up after the delivery. Considering long-term complications, early diagnosis of carbohydrate abnormalities or clinically asymptomatic Diabetes is crucial in patients with Gestational Diabetes.

AIM: The aim of the study was to create a clinical and biochemical characteristics of women with Gestational Diabetes due to GCK gene mutations, their children and to assess the effect of GDM during pregnancy to children.

MATERIALS AND METHODS: 44 patients with recognized Gestational Diabetes due to GCK gene defects and their children (n=50) were prospectively and retrospectively included to the study from Polish diabetological centers. Clinical and biochemical assessment was performed. In addition in all patients genetic analysis of GCK gene was performed by sequence analysis and MLPA analysis (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Statistical analysis was performed by Statistica PL 10.0. software.

RESULTS: Studied patients were on average $27,22 \pm 4,92$ years old. 8% (n=4) was pregnant after 35 year of life. Mean weight of patients before pregnancy was $55,92 \pm 5,95$ kg, with BMI $21,43$ kg/m² and average weight gain of $13,47 \pm 4,97$ kg during the pregnancy. In analyzed group the mean fasting glucose level was $120,47 \pm 14,12$ mg/dl, moreover in 120 minute of OGTT the glucose level was on average $195,06 \pm 30,21$ mg/dl. Mean HbA1c level in studied group was $6,06 \pm 0,54$ %. Performed analysis revealed that in 32% of affected women had monitored their glucose level before pregnancy and in 68% abnormal glucose level was diagnosed during the pregnancy. In 28 patients (56%) Diabetes was recognized between 20 and 30 week of pregnancy, during the routine screening. 49 patients (98%) were

treated with low glycaemic index diet and in 10 (20%) the insulin treatment was introduced. 32% of patients were not followed-up after the delivery.

94% of children of mothers with GCK-MODY Diabetes were born at term, in 84% by spontaneous vaginal delivery, receiving high numbers in Apgar scale (92% received 10 points in 5th minute) , with mean birth weight of $3356,80 \pm 557,53$ grams. No increased weight at birth was observed in children with GCK gene mutation comparing to general population ($p=0,0229$).

In studied group of children mean fasting glucose level was 120 ± 20 mg/dl and in 120 minute of OGTT it increased to 175 ± 38 mg/dl. Median of fasting insulin level was 3,40 IU/ml, and in 120 minute of OGTT it increased to 29,77 IU/ml. At the moment of diagnosis the mean HbA1c level was $6,43 \pm 0,71$ %. C-peptide level in studied group was $1,26 \pm 0,62$ ng/ml.

In 100% of patients Diabetes was present in family. In addition hypertension and dyslipidemia were observed in 52% of affected families, obesity in 38%, cardiovascular diseases in 36% and strokes in 14%.

Positive correlation between HbA1c level in children and their mothers was observed ($R=0,33$, $p<0,05$). In addition positive correlation between fasting glucose level in mothers and children's birth weight was seen ($R=0,64$; $p<0,05$).

CONCLUSIONS: Women with Gestational Diabetes with GCK gene mutations present with young age, normal body weight before pregnancy and appropriate weight gain during pregnancy. Gestational Diabetes GCK-MODY is characterized by mild clinical course, high fasting glucose, impaired glucose tolerance and slight increase in HbA1C level. Due to mild clinical course it is commonly recognized only during pregnancy between 20 and 30 week during routine blood glucose screening.

There is family history of monogenic Diabetes, cardiovascular diseases and premature death. Children of mothers with GCK-MODY Diabetes are commonly born at term with normal birth weight, Apgar score, no adaptation problems, no hypoglycemia and congenital abnormalities. MODY 2 Diabetes in children has usually mild clinical course. Early diagnosis of GCK-MODY Diabetes in mothers and children allows to introduce appropriate medical treatment and in effect to prevent cardiovascular complications and premature deaths.

10. SPIS RYCIN I TABEL PRZEDSTAWIONYCH W PRACY

10.1. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja cukrzycy przedciążowej (modyfikacja klasyfikacji wg P. White)	7
Tabela 2. Wartości docelowe glikemii w trakcie ciąży na podstawie PTG	10
Tabela 3. Charakterystyka ogólna grupy kobiet z cukrzycą GCK-MODY	26
Tabela 4. Charakterystyka ogólna grupy dzieci z cukrzycą GCK-MODY	32
Tabela 5. Urodzeniowa masa ciała i długość ciała dzieci z cukrzycą GCK-MODY	34
Tabela 6. Parametry biochemicznych w grupie badanych dzieci z cukrzycą GCK-MODY w momencie rozpoznania cukrzycy	36
Tabela 7. Charakterystyka parametrów biochemicznych w grupie dzieci z cukrzycą GCK-MODY ...	37

10.2. SPIS RYCIN

Rysunek 1. Diagnostyka cukrzycy u kobiet w ciąży na podstawie zaleceń klinicznych postępowania u chorych na cukrzycę. PTD 2013	8
Rysunek 2. Fizjologiczna aktywność komórki β trzustki.....	11
Rysunek 3. Schemat działania glukokinazy	12
Rysunek 4. Schemat genu glukokinazy z zaznaczonymi poznanymi mutacjami.....	13
Rysunek 5. Schemat aktywności glukokinazy w wyniku aktywujących i inaktywujących mutacji GCK.	14
Rysunek 6. Ośrodki diabetologiczne, w których rekrutowano pacjentów.	21
Rysunek 7. Rozkład wieku pacjentek z cukrzycą ciążową	25
Rysunek 8. Pomiary glikemii u matek przed ciążą	27
Rysunek 9. Hiperglikemia w wykonywanych przed ciążą pomiarach	27
Rysunek 10. Występowanie cukrzycy w poprzedniej ciąży.....	27
Rysunek 11. Liczba poronień w poprzednich ciążach.	28
Rysunek 12. Droga porodu.....	28
Rysunek 13. Przyczyny cesarskiego cięcia	29
Rysunek 14. Wyniki badania przesiewowego w kierunku cukrzycy w ciąży	29
Rysunek 15. Tydzień ciąży w momencie rozpoznania cukrzycy	30
Rysunek 16. Zastosowany sposób leczenia cukrzycy w ciąży	30

Rysunek 17. Rozpoznanie zaburzeń w gospodarce węglowodanowej na podstawie pomiarów glikemii wykonanych u kobiet po porodzie.....	31
Rysunek 18. Dalsza opieka diabetologiczna po porodzie	31
Rysunek 19. Rozkład płci w grupie badanej dzieci urodzonych przez matki z GCK-MODY	32
Rysunek 20. Ciąża.....	33
Rysunek 21. Poród	33
Rysunek 22. Rozkład urodzeń przedwczesnych i o czasie w badanej grupie pacjentów.....	34
Rysunek 23. Rozkład masy urodzeniowej pacjentów z cukrzycą GCK-MODY oraz w populacji ogólnej.....	35
Rysunek 24. Przyznawana po porodzie punktacja w skali Apgar.....	35
Rysunek 25. Występowanie poszczególnych zaburzeń w gospodarce węglowodanowej w rodzinach badanych dzieci z cukrzycą GCK-MODY.....	37
Rysunek 26. Współwystępowanie otyłości i chorób sercowo-naczyniowych w rodzinach badanych dzieci z cukrzycą GCK-MODY.....	38
Rysunek 27. Korelacja między poziomem HbA1c u matki a poziomem HbA1c u dziecka w momencie rozpoznania cukrzycy.....	39
Rysunek 28. Korelacja między stężeniem glukozy na czczo u matki a urodzeniową masą.....	39
Rysunek 29. Korelacja między wiekiem rozpoznania cukrzycy u dziecka a poziomem C-peptydu. ...	40
Rysunek 30. Podsumowanie charakterystyki klinicznej kobiet w ciąży z cukrzycą GCK-MODY	45
Rysunek 31. Podsumowanie charakterystyki klinicznej dzieci pacjentek z cukrzycą GCK-MODY ..	48