

Ultrasonograficzna ocena wielkości wątroby i serca płodu jako markerów wzrastania w ciąży powikłanej cukrzycą.

Autor pracy: Lek. med. Julia Murlewska

Promotor pracy: Dr hab. n. med. Marek Pietryga

Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych

Kierownik Kliniki: Prof. Dr hab. n. med. Jacek Brązert

Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej

Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Katedry: Prof. Dr hab. n. med. Marek Spaczyński

SPIS TREŚCI:

1. WPROWADZENIE (3-33)

- 1.1. Cukrzyca, otyłość oraz nadmierny przyrost masy ciała w ciąży
- 1.2. Zaburzenia wzrastania: LGA, makrosomia oraz hipotrofia płodu w ciąży powikłanej cukrzycą
- 1.3. Diagnostyka ultrasonograficzna w ciąży powikłanej cukrzycą
- 1.4. Ocena ultrasonograficzna wielkości wątroby płodu w ciąży powikłanej cukrzycą
- 1.5. Badanie ultrasonograficzne parametrów oceny serca płodu w ciąży powikłanej cukrzycą

2. CELE PRACY (34)

3. MATERIAŁ PRACY (35-42)

- 3.1. Badania ultrasonograficzne wykonane u pacjentek ciężarnych chorujących na cukrzycę przedciążową, ciążową i nie chorujących na cukrzycę, z grupy kontrolnej
- 3.2. Wyrównanie metabolicznie pacjentek ciężarnych chorujących na cukrzycę
- 3.3. LGA i makrosomia w ciąży powikłanej cukrzycą

4. METODY PRACY (43-54)

- 4.1. Ultrasonograficzna ocena wzrastania oraz masy ciała płodu
- 4.2. Prenatalne pomiary ultrasonograficzne wielkości wątroby płodu
- 4.3. Prenatalne pomiary ultrasonograficzne parametrów oceny serca płodu
- 4.4. Ocena ultrasonograficzna obwodu brzucha, szerokości podskórnej tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu
- 4.5. Pomiary wielkości pępowiny i łożyska w ultrasonografii
- 4.6. Ocena ultrasonograficzna masy płodu według formuł biometrycznych: Sheparda, Campbella, Hadlocka1, Hadlocka2, Hadlocka3, Harta
- 4.7. Parametry wyrównania metabolicznego ciężarnych chorujących na cukrzycę
- 4.8. LGA i makrosomia o etiologii cukrzycowej
- 4.9. Metody statystyczne

5. WYNIKI (55-88)

6. DYSKUSJA (89-106)

7. WNIOSKI (107)

8. SŁOWNIK (108-110)

9. PIŚMIENNICTWO (111-122)

10. STRESZCZENIE (123-137)

1. WPROWADZENIE

1. 1. Cukrzyca, otyłość oraz nadmierny przyrost masy ciała w ciąży

Cukrzyca należy do zespołu chorób metabolicznych. Charakteryzuje się względnym lub bezwzględnym niedoborem insuliny mogącym skutkować powstawaniem: hiperglikemii, glikozurii, hiperlipidemii i hiperacydemii [1].

Insulinooporność jest fizjologiczną konsekwencją rozwijającej się ciąży. Spadek wrażliwości tkanek docelowych na insulinę oraz postreceptorowe upośledzenie działania insuliny w tkance mięśniowej, jak również brak hamowania glukoneogenezy wątrobowej jest wynikiem progresywnego wzrostu stężenia progesteronu, prolaktyny, kortyzolu, laktogenu łożyskowego oraz wysokiego stężenia leptyny i TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) czyli czynnika martwicy nowotworów- α [2].

Wraz ze wzrostem wartości masy tłuszczowej ciała ciężarnej w pierwszym trymestrze, zmniejsza się wrażliwość na insulinę w drugim trymestrze ciąży. W trzecim trymestrze obserwujemy fizjologiczny znaczący wzrost masy ciała ciężarnej, wzrost procentowego rozkładu tkanki tłuszczowej, sekrecji komórek β trzustki, wskaźnika insulinooporności: HOMA-IR (Homeostasis Mathematical Model Assessment-Insulin Resistance), oraz spadek wskaźnika wrażliwości na insulinę: ISI (Insulin Sensitivity Index) [3-5].

Podczas ciąży o przebiegu prawidłowym również u pacjentek nieotyłych, nie chorujących na cukrzycę tkanka tłuszczowa jest metabolicznie aktywna i produkuje liczne adipocytokiny, związane z procesem oporności insuliny, do których zaliczamy między innymi: leptynę, wisfatynę, rezystynę. Adipocytokiny działają ogólnoustrojowo wpływając na metabolizm i stan układu krążenia [3].

U pacjentek z towarzyszącą cukrzycą w ciąży oprócz insulinooporności do obrazu klinicznego dołącza się hiperglikemia będąca następstwem nieprawidłowej odpowiedzi ze strony trzustki [2].

Klasyfikacja kobiet ciężarnych chorujących na cukrzycę wyróżnia pacjentki chorujące na cukrzycę ciążową (GDM-Gestational Diabetes Mellitus) oraz cukrzycę przedciążową (PGDM-Pregestational Diabetes Mellitus) [6-7].

Pacjentki chorujące na cukrzycę ciążową (GDM), którą rozpoznajemy po raz pierwszy w okresie ciąży możemy zaklasyfikować jako: G1 (u pacjentek do uzyskania prawidłowych wartości glikemii wystarcza przestrzeganie odpowiedniej diety) oraz jako G2 (z powodu hiperglikemii na czczo lub poposiłkowej wymagane jest, oprócz stosowania diety, włączenie insulinoterapii) [6].

Ciężarne chorujące przewlekłe na cukrzycę (PGDM) stanowią różnorodną grupę złożoną z pacjentek z cukrzycą typu pierwszego, drugiego, a także MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young). Cukrzyca typu LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), która mieści się w definicji cukrzycy typu pierwszego, to postać choroby u osób dorosłych, charakteryzująca się powolnym przebiegiem o podłożu autoimmunologicznym [6,8].

Cukrzyca i otyłość stanowią poważny problem cywilizacyjny na świecie. Częstość zachorowalności na cukrzycę wzrasta wraz ze wzrostem globalnej epidemii otyłości. W 2000 roku w Polsce na cukrzycę chorowało 1.13 mln mieszkańców, natomiast na 2030 prognozuje się powiększenie tej grupy o połowę [9,10].

Częstość występowania ciąż powikłanych cukrzycą ciążową wynosi od 0.15% do 4%, a cukrzycą przedciążową od 0.2% do 0.4 %, w odniesieniu do całej populacji kobiet ciężarnych w krajach europejskich. Cukrzyca ciążowa w Polsce jest spotykana u około 4-5 % kobiet w ciąży [11,12].

Cukrzyca niekorzystnie wpływa na rozwój ciąży. Pacjentki z cukrzycą ciążową nierozpoznaną, późno rozpoznaną lub nieprawidłowo leczoną są zagrożone występowaniem szeregu powikłań matczyno- płodowych. Nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą występuje u dziesięciu procent pacjentek z cukrzycą ciążową i w drugiej takiej samej grupie kobiet obserwujemy przewlekłe nadciśnienie poprzedzające ciążę. Dodatkowe zagrożenie związane z cukrzycą ciążową dotyczy podwyższonego ryzyka występowania otyłości i zaburzeń gospodarki lipidowej [11].

Pozostałe powikłania związane z cukrzycą to, oprócz wyżej przedstawionych; występowanie wielowodzia, zakażeń układu moczowo-płciowego, porody urazowe,

operacyjne czy rozwinięcie się cukrzycy po porodzie. Do nieprawidłowości ze strony płodu towarzyszących cukrzycy zaliczamy: makrosomię, obumarcia wewnątrzmaciczne, urazy okołoporodowe (w tym głównie dystocję barkową), niedojrzałość układu oddechowego, hipoglikemię, hipokalcemię, hiperbilirubinemię, polycytemię w pierwszych dobach życia noworodka, a także rozwój otyłości w okresie dojrzewania [13].

Dabelea D. i wsp. uważają, że ryzyko rozwoju cukrzycy typu drugiego u dzieci z ciąż powikłanych cukrzycą matki wynosi około 4% w czasie pomiędzy 5 a 9 rokiem życia, 12% w czasie pomiędzy 10 a 16 rokiem życia, natomiast ryzyko rozwoju nietolerancji glukozy wynosi 5.4% w czasie pomiędzy 5 a 9 rokiem życia i 19.3% w czasie pomiędzy 10 a 16 rokiem życia [14].

Badania dotyczące wpływu cukrzycy ciążowej i przedciążowej na rozwój otyłości, cukrzycy typu drugiego oraz zaburzeń układu krążenia u dzieci w wieku od 4 do 9 roku życia przeprowadzone zostały również przez Wróblewską-Seniuk K. i wsp. Dla grupy dzieci z ciąż powikłanych cukrzycą ciążową wartości BMI (Body Mass Index- wskaźnik masy ciała określający iloraz masy ciała (kg) oraz kwadratu wzrostu (m^2) [kg/m^2]) były znacząco wyższe w porównaniu z grupą kontrolną i grupą dzieci z ciąż powikłanych cukrzycą przedciążową [15].

Wartości stężenia glikemii porannej, insuliny, hemoglobiny glikowanej, glikemii wykonanej po teście tolerancji glukozy OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) (1.75g glukozy/kg masy ciała, pomiary wykonywano w 30, 60, 120 minucie od obciążenia) były także znacząco wyższe niż wyniki otrzymane dla grupy kontrolnej i grupy z cukrzycą przedciążową [15].

Autorzy badania zaobserwowali związek pomiędzy stężeniem matczynej HbA_{1c} (glycated Haemoglobin) oraz średniej glikemii dobowej a stopniem oporności insuliny u ich dzieci. Podobna korelacja nie została zaobserwowana u dzieci z ciąż powikłanych cukrzycą przedciążową [15].

Schemat rozpoznawania cukrzycy ciążowej w Polsce jest obecnie jednostopniowy, zgodnie z rekomendacjami PTG (Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego), w związku z zaprzestaniem wykonywania testu przesiewowego czyli testu doustnego obciążenia 50g glukozy (GCT-Glucose Challenge Test) na

korzyść stosowanego testu diagnostycznego nazywanego testem doustnym tolerancji z 75g glukozy (OGTT) [6,16].

Propozycja postępowania dwustopniowego nie jest konieczna, ponieważ rozpoznanie cukrzycy ciążyowej za pomocą testu GCT jest możliwe tylko dla wartości glikemii po obciążeniu wynoszącej $\geq 200\text{mg/dl}$, wobec czego w znacznej większości przypadków wymagane jest poszerzenie diagnostyki o przeprowadzenie testu OGTT. Pacjentki z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia cukrzycy ciążyowej powinny zostać zdiagnozowane już przy pierwszej wizycie w ciąży poprzez zastosowanie testu diagnostycznego 75g OGTT [6,16].

Jeśli wynik testu będzie prawidłowy, należy powtórzyć go w czasie pomiędzy 24 a 28 tygodniem, kiedy standardowo powinien być przeprowadzony u każdej kobiety w ciąży lub wcześniej w przypadku obserwowania objawów klinicznych typowych dla cukrzycy; takich jak zmniejszenie masy ciała, wzmożone pragnienie, osłabienie, wielomocz czy zmiany zapalno-ropne na skórze i narządach układu moczowo-płciowego [6,16].

Poznane dotychczas czynniki ryzyka wystąpienia cukrzycy ciążyowej to: wielorództwo, ciąża po 35 roku życia, przebyte porody o masie noworodka powyżej 4000g, przebyty poród noworodka z wadą rozwojową, przebyty zgon wewnątrzmaciczny, płęć męska płodu, nadciśnienie tętnicze, nadwaga przed ciążą (BMI powyżej 25 kg/m^2), rodzinne występowanie cukrzycy typu drugiego, cukrzyca ciążyowa w poprzednich ciążach oraz występowanie zespołu policystycznych jajników (PCOS- Polycystic Ovary Syndrome) [17-19].

Brisson D. i wsp. donoszą, że otyłość brzuszna oraz hipertriglicerydemia we wczesnej ciąży korelują z ryzykiem wystąpienia cukrzycy ciążyowej [20]. Określili oni, że iloraz szans (OR-Odds Ratio) wystąpienia podwyższonej wartości glikemii po dwóch godzinach od obciążenia 75g glukozy w czasie pomiędzy 24 a 28 tygodniem, przy jednoczesnym stężeniu triglicerydów $\geq 1,7\text{ mmol/l}$ i obwodu bioder u ciężarnej $> 85\text{ cm}$ w czasie pomiędzy 11 a 14 tygodniem dla populacji białych kobiet wynosi: OR= 6.1; $p=0.002$. Wobec tych spostrzeżeń możemy wcześniej podejrzewać podwyższone ryzyko cukrzycy ciążyowej u pacjentek z otyłością brzuszną i hipertriglicerydemią w pierwszym trymestrze i wcześniej podejmować odpowiednie kroki diagnostyczne w tych przypadkach [20].

Jeden nieprawidłowy wynik jest wystarczający do rozpoznania cukrzycy ciąży. Z uwagi na występowanie dodatniej korelacji pomiędzy podwyższonymi wartościami glikemii w pierwszej godzinie testu OGTT a wzrostem ryzyka powikłań położniczych, co udowodniono na podstawie badań HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes-program badawczy dotyczący wpływu hiperglikemii u ciężarnych na występowanie powikłań u noworodków), należy uwzględnić to oznaczenie w praktyce. Za nieprawidłowe wartości po godzinie od obciążenia uważa się wynoszące ≥ 180 mg/dl (≥ 10.0 mmol/l) [16].

Po porodzie pacjentki z cukrzycą ciążową zaburzenia glikemii ustępują, choć istnieje zwiększone ryzyko pojawienia się cukrzycy typu drugiego, dlatego bardzo ważne jest powtórne wykonanie badań z obciążeniem glukozą poporodowo. Badania z obciążeniem glukozą w kierunku wykrywania cukrzycy po porodzie są wykonywane tylko u 30-55% kobiet. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists-Amerykański Kongres Położników i Ginekologów) proponuje wykonanie badań 6-12 tygodni po porodzie. W przypadku prawidłowego wyniku badań należy je powtarzać co trzy lata, natomiast u kobiet planujących kolejną ciążę częściej. Uważa się, że zaburzenia metaboliczne glukozy występują u około jednej trzeciej kobiet ze stwierdzoną cukrzycą ciążową po porodzie, z czego 20-50% kobiet zachoruje na cukrzycę typu drugiego w czasie 5-10 lat [21].

Wobec niekorzystnych prognoz związanych z występowaniem cukrzycy oraz otyłości wśród populacji kobiet planujących posiadanie potomstwa WHO (World Health Organization-Światowa Organizacja Zdrowia) rekomenduje uzyskanie odpowiedniego przyrostu masy ciała w ciąży, co jest uzależnione od BMI przed ciążą [22].

BMI czyli wskaźnik masy ciała określa wzajemny stosunek masy ciała do wzrostu. Powołując się na wytyczne SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada-Kanadyjskie Stowarzyszenie Położników i Ginekologów) dla BMI 19.8 kg/m^2 przyrost masy ciała może wynosić ≤ 18 kg, dla BMI $> 29 \text{ kg/m}^2$ nie należy przekraczać przyrostu wynoszącego 7 kg. Nadwaga jest określana jako BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$, otyłość jako BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ [22].

BMI jest czynnikiem predykcyjnym występowania cukrzycy ciąży, jest również dodatnio skorelowany z masą urodzeniową dziecka. Wraz ze wzrostem BMI

ciężarnej wzrasta komponenta tłuszczowa masy ciała u noworodka, bez zauważalnego wpływu na długość ciała dziecka czyli na komponentę szkieletową jego masy. Nadmierna masa ciała ciężarnej zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań w przebiegu ciąży: nadciśnienia tętniczego, obrzęków, porodu przedwczesnego, niewydolności cieśniowo-szyjkowej [22-24].

Nadmierny przyrost masy ciała w ciąży (odpowiednio do BMI) ma wpływ na skrócenie jej czasu trwania w czasie pomiędzy 33 a 37 tygodniem oraz na podwyższenie ryzyka wystąpienia krwawień dokomorowych u noworodków [22-24].

W analizie Bemer-Trąbskiej M. i wsp. oceniono, że najczęstszymi powikłaniami ciąży u otyłych kobiet są: nadciśnienie tętnicze i obrzęki, natomiast niedokrwistość i zagrażający poród przedwczesny spotykano częściej u pacjentek z nadwagą [23]. Częstość wykonywania cięć cesarskich u otyłych pacjentek była prawie dwukrotnie wyższa niż w populacji o prawidłowej masie ciała. Najczęstszymi wskazaniami do wykonania cięcia u otyłych kobiet były: stan po cięciu cesarskim, niewyrównane nadciśnienie tętnicze oraz podejrzenie makrosomii płodu [23, 24].

1.2. Zaburzenia wzrastania: LGA, makrosomia oraz hipotrofia płodu w ciąży powikłanej cukrzycą

Wzrastanie płodu należy rozpatrywać jako złożony proces, w którym ważną rolę pełnią zarówno czynniki genetyczne, matczyne (palenie tytoniu w ciąży, wielorództwo, BMI, przyrost masy ciała w ciąży), łożyskowe (prawidłowe funkcjonowanie łożyska i przepływ substratów przez łożysko), jak i hormonalny status matczyno-płodowy [25].

LGA (Large for Gestational Age- nadmierne wzrastanie płodu) dotyczy 27-62% ciąż z cukrzycą matki i 10% bez współistniejącej cukrzycy. W przypadku wystąpienia nadmiernego przyrostu masy ciała ciężarnej $\geq 18\text{kg}$ częstość LGA, przy braku cukrzycy matki wzrasta do 16.5%, przy prawidłowym rekomendowanym przyroście wynosi 9.3% [26, 27].

Oprócz licznych okołoporodowych powikłań towarzyszących ciąży ze współistniejącym LGA płodu o podłożu cukrzycowym należy podkreślić również możliwość wystąpienia odległych konsekwencji tego zaburzenia. Dla potomstwa narażonego na hiperglikemię w okresie płodowym obserwujemy występowanie podwyższonego ryzyka rozwoju otyłości, nietolerancji glukozy, cukrzycy czy chorób układu krążenia w okresie dojrzewania i w późniejszych latach dorosłego życia [26].

Pionierska hipoteza Pedersena z 1954 roku dotycząca patomechanizmu powstawania LGA płodowego w ciąży powikłanej cukrzycą głosi, że hiperglikemia ciężarnej doprowadza do hiperglikemii i hiperinsulinemii płodu, które to czynniki doprowadzają do akceleracji wzrastania masy jego ciała, jak również powiększenia wielkości tkanek i narządów wrażliwych na działanie insuliny. Narządy szczególnie narażone na wpływ hiperglikemii to: wątroba, śledziona, serce, tkanka tłuszczowa, mięśniowa oraz pępowina i łożysko. Ta hipoteza stanowi teoretyczne podłoże ultrasonograficznych badań nad markerami LGA i makrosomii [28].

Glukoza jest transportowana przez łożysko drogą dyfuzji ułatwionej i u płodu obserwujemy inicjację procesu hiperplazji komórek β trzustki i hiperinsulinemii, która doprowadza do rozwoju hipoksji, jak również wzrostu syntezy α - glicerofosfatazy w adipocytach, a w efekcie do przyrostu tkanki tłuszczowej płodu [29].

Uważa się, że głównie hiperglikemia poposiłkowa w okresie drugiego trymestru ciąży wpływa na zwiększenie częstości występowania wyższej masy u płodu [28-30].

Pomimo tych spekulacji i hipotez wiemy, że produkcja insuliny płodowej rozpoczyna się już od dwunastego tygodnia ciąży w odpowiedzi na hiperglikemię matki, co udowodniono na modelach zwierzęcych i u kobiet ciężarnych ze współistniejącą cukrzycą [30-33].

Należy podkreślić, że nie tylko hiperglikemia i hiperinsulinemia są wyłącznymi czynnikami sprawczymi występowania nadmiernego wzrastania płodu o podłożu cukrzycowym. Wyróżniamy wiele czynników wzrastania, takich jak: hPGH (human Placental Growth Hormone) czyli łożyskowy czynnik wzrostu, IGF-I (Insulin like Growth Factor-I- insulinopodobny czynnik wzrostu I), IGF-II (Insulin- like Growth Factor-II- insulinopodobny czynnik wzrostu II), IGFBP1 (Insulin like Growth Factor Binding Protein 1- insulinopodobny czynnik wzrostu wiążący białko P1), IGFBP3 (Insulin like Growth Factor Binding Protein 3- insulinopodobny czynnik wzrostu wiążący białko P3), adiponektyna, leptyna, które pełnią nie mniejszą rolę w patomechanizmie powstawania nadmiernej masy u płodów z cukrzycą matki. [26].

Badania prowadzone nad patomechanizmem czynników wzrastania płodu w ciążach powikłanych cukrzycą przedstawiają często niejednoznaczne i przeciwstawne wyniki, co jest związane z heterogennością grup badanych ciężarnych z cukrzycą ciążową i przedciążową, obecnością lub brakiem powikłań naczyniowych towarzyszących cukrzycy. Rozbieżności te są widoczne zwłaszcza dla analiz stężenia łożyskowego czynnika wzrostu (hPGH) [25].

hPGH jest produkowany przez syncytiotrofoblast łożyskowy i wydzielany do krążenia płodowo-łożyskowego. Jego stężenie wzrasta w przebiegu ciąży i jest regulowane przez: IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, IGFBP-1 [25]. Glikemia ciężarnej wpływa na zmiany stężenia hPGH [34].

W hodowli in vitro komórek kosmówkowych na podłożu bogatym w glukozę odnotowano istotne obniżenie stężenia hPGH [35]. Podobnie w badaniach in vivo prowadzonych w grupie ciężarnych z cukrzycą ciążową stwierdzono obniżenie stężenia hPGH we krwi kobiet oznaczone w czasie wykonywania testu OGTT [36].

Odmienne wyniki przedstawia, natomiast, praca McIntyre HD. i wsp, którzy stwierdzili występowanie znacząco podwyższonych wartości stężenia hPGH u ciężarnych z ciąż powikłanych cukrzycą przedciążową w odniesieniu do pacjentek w ciążach rozwijających się prawidłowo [37].

Oceniono występowanie wzajemnej korelacji rosnącej pomiędzy stężeniem IGF-I i korelacji malejącej pomiędzy stężeniem IGF-BP1 we krwi noworodka a jego masą urodzeniową dla warunków fizjologicznych [38, 39].

Podwyższone stężenie IGF-I stwierdzono we krwi noworodków w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową [40] i ciążową [41] w odniesieniu do grup kontrolnych nie chorujących na cukrzycę. Natomiast podwyższone stężenie IGF-II wykazano we krwi pępowinowej w przebiegu ciąż powikłanych cukrzycą przedciążową [40].

Przedstawiono również wyniki badań dotyczące wzrostu wartości stężenia IGF-BP1 we krwi matki w ciążach powikłanych cukrzycą przedciążową, zwłaszcza cechującą się nieprawidłowym wyrównaniem glikemicznym oraz powikłaniami naczyniowymi o charakterze retinopatii cukrzycowej [42, 43, 44].

Lindsay R. i wsp. odnotowali obniżenie stężenia IGFBP1 we krwi pępowinowej noworodków z ciąż powikłanych cukrzycą ciążową i przedciążową oraz negatywną korelację wartości pępowinowego stężenia IGFBP1 z masą urodzeniową dzieci [41]. Odmienne spostrzeżenia dotyczyły występowania podwyższonego stężenia IGFBP3 we krwi pępowinowej noworodków z ciąż powikłanych cukrzycą przedciążową [40].

Uważa się, że stężenie adiponektyny jest znacząco obniżone u kobiet ciężarnych [45, 46] oraz noworodków z ciąż powikłanych cukrzycą ciążową [47]. Stężenie leptyny, natomiast, wzrasta we krwi pępowinowej i krążeniu łożyskowym w przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą ciążową i przedciążową [48]. Jest ono również znacząco podwyższone we krwi pępowinowej w przebiegu ciąż powikłanych makrosomią płodu na podłożu cukrzycowym [48, 49].

Makrosomia jest najczęściej kojarzonym zaburzeniem wzrastania płodu w ciąży ze współistniejącą cukrzycą. Pojawia się ona u 27-62% noworodków matek chorujących na cukrzycę oraz u 10% noworodków z ciąż bez cukrzycy matczynej. Zgodnie z definicją jest to masa płodu wynosząca ≥ 4000 g [27].

Wraz ze wzrostem masy urodzeniowej noworodka wzrasta częstość występowania dystocji barkowej z towarzyszącym uszkodzeniem splotu barkowego i/lub złamaniem obojczyka. Średnie ryzyko dystocji barkowej dla wszystkich porodów samoistnych wynosi 1.4%, natomiast dla porodów noworodków >4500g wzrasta do 9.2-24 % [50-51].

Pozostałe powikłania płodowe związane z obecnością makrosomii to występowanie: zwiększonego ryzyka złego stanu pourodzeniowego noworodka, (określanego według punktacji w skali Apgar < 4), złamań kości ramiennej oraz wyższej częstości przyjęć na oddziały noworodkowe w związku z koniecznością interwencji leczniczej. Zagrożenia dla matki związane z makrosomią to przedłużanie się drugiego okresu porodu, występowanie uszkodzeń krocza po porodach samoistnych i zabiegowych, przedłużone krwawienia poporodowe, traumatyzacja podczas cięć cesarskich [27, 50-51].

Zmniejszone wzrastanie płodu: SGA (Small for Gestational Age) jest kolejnym omawianym przeze mnie zaburzeniem występującym w ciąży z cukrzycą. Diagnozujemy je, gdy przewidywana ultrasonograficznie masa płodu jest niższa od 10 percentyla określonego dla danego wieku ciążowego. Największe znaczenie w patomechanizmie występowania zmniejszonego wzrastania płodu ma, oprócz zaburzeń w zakresie stężeń glukozy, insuliny, ludzkiego laktogenu łożyskowego, obecność zmian naczyniowych pojawiających się w przebiegu ciąży powikłanych cukrzycą przedciążową [52].

Powikłania naczyniowe dotyczą około 50% pacjentek ciężarnych z przewlekłą cukrzycą. Wraz z występowaniem powikłań naczyniowych oraz nieprawidłowych wyników badań dopplerowskich przepływów w naczyniach macicznych wzrasta częstość rozpoznawania niskiej masy urodzeniowej noworodków (LBW-Low Birth Weight) (masa < 2500g) i masy urodzeniowej poniżej 10 percentyla (SGA), a także częstość występowania zmniejszonej masy łożyska [53].

Zgodnie z wynikami pracy Haeri S. i wsp. występowanie LBW oraz SGA jest znacząco wyższe dla grupy pacjentek z współistniejącymi powikłaniami: retinopatią proliferacyjną oraz nefropatią w porównaniu do pacjentek bez powikłań naczyniowych w przebiegu cukrzycy typu pierwszego [53].

LBW stwierdzano w badaniu Haeri S. i wsp. odpowiednio: u 7% pacjentek bez obecności waskulopatii, u 9% pacjentek z nadciśnieniem tętniczym lub retinopatią prostą, u 12% pacjentek z retinopatią proliferacyjną, u 32% pacjentek z nefropatią i u 50% pacjentek z retinopatią proliferacyjną oraz nefropatią.

SGA obserwowano u 2% pacjentek bez obecności waskulopatii, u 1% pacjentek z nadciśnieniem tętniczym lub retinopatią prostą, u 12% pacjentek z retinopatią proliferacyjną, u 5% z nefropatią oraz u 17% z retinopatią proliferacyjną wraz z nefropatią.

Częstość wystąpienia LBW i SGA była 7-10 razy wyższa dla pacjentek z retinopatią proliferacyjną i nefropatią, występującymi jednocześnie. Makrosomia tj. masa urodzeniowa > 4000g była obserwowana zdecydowanie rzadziej wraz ze wzrostem stopnia pogarszania się zaburzeń naczyniowych.

U pacjentek ciężarnych z cukrzycą klasy F i R/F stwierdzono zwiększoną częstość występowania stanu przedrzucawkowego, porodów przedwczesnych pomiędzy 34-37 tygodniem ciąży. Częstość cięć cesarskich wynosiła dla tej grupy pacjentek 88% i była znacząco wyższa w odniesieniu do grupy pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową bez współistniejących powikłań naczyniowych [53].

1. 3. Diagnostyka ultrasonograficzna w ciąży powikłanej cukrzycą

Z uwagi na potwierdzony bezpośredni związek pomiędzy nieprawidłowymi wartościami glikemii matczynej w pierwszych tygodniach ciąży oraz zwiększoną częstością występowania poronień, obumarć wewnątrzmacicznych i wad rozwojowych płodu diagnostyka ultrasonograficzna u ciężarnych z cukrzycą powinna rozpocząć się w pierwszym trymestrze [54-58].

Ultrasonograficzne wykrywanie wad rozwojowych płodu powinno mieć miejsce możliwie jak najwcześniej, gdyż niektóre ciężkie wady, takie jak na przykład anencephalia- bezmózgowie, przepuklina mózgowa czy holoprosencephalia możemy rozpoznawać w badaniu USG ≤ 10 tygodnia życia płodowego [59].

Markerem ultrasonograficznym najsilniej korelującym z czasem trwania ciąży w pierwszym trymestrze jest wymiar ciemieniowo-siedzeniowy (CRL-Crown Rump Length). W ciąży powikłanej cukrzycą z uwagi na duży odsetek występujących zaburzeń wzrastania płodu wymiar biometryczny CRL zarodka/płodu pozwala na dokładne określenie wieku ciążowego (błąd pomiaru wynosi ± 7.7 dni) [59].

W czasie pomiędzy (11+ 0) a (13 + 6) tygodniem ciąży dla CRL (45-84 mm) należy przeprowadzić ultrasonograficznie pomiar szerokości przezierności karkowej (NT-Nuchal Translucency) i potwierdzić obecność kości nosowych płodu (NB-Nasal Bones) [60].

Nieprawidłowe wartości przezierności karkowej NT przekraczające $2SD > 2.5$ mm (SD-Standard Deviation-odchylenie standardowe) wskazują na podwyższone ryzyko występowania aberracji chromosomalnych, lecz również zaburzeń hemodynamicznych i wad serca płodu, które należą do najczęstszych wad rozwojowych towarzyszących ciążom powikłanym cukrzycą [60-64].

W 18-24 tygodniach należy wykonać detaliczną ocenę: ciągłości i kształtu czaszki, mózgowia (komór mózgu, splotów naczyniówkowych, tylnego dołu czaszki, mózdzku), twarzy (profilu, oczodołów, kości nosowych, podniebienia i wargi górnej), kręgosłupa (ciągłości i symetryczności), klatki piersiowej i serca, ciągłości ściany powłoki jamy brzusznej, żołądka, jelit, pęcherza moczowego, nerek, kończyn płodu. Oprócz anatomii płodu oceniamy również łożysko (jego lokalizację i strukturę), sznur pępowinowy, ilość płynu owodniowego (zwracając szczególną uwagę na zwiększoną

częstość występowania wielowodzia) oraz długość szyjki macicy przy użyciu sondy przezpochwowej, w sytuacji zagrożenia porodem przedwczesnym, który również jest częstym powikłaniem ciąży u pacjentek z cukrzycą [65-67].

Ciąża powikłana cukrzycą stanowi wskazanie matczyne do wykonania badania echokardiograficznego serca płodu dwukrotnie: w 20 tygodniu dla wykluczenia wady serca płodu i w 34-35. tygodniu dla wykluczenia kardiomiopatii cukrzycowej według Respondek-Liberskiej M. [68].

Spośród opisywanych wad serca płodu w ciąży z cukrzycą wyróżniamy: TGA (Transposition of the Great Arteries- przełożenie wielkich naczyń), VSD (Ventricular Septum Defect- ubytek w przegrodzie międzykomorowej), ASD (Atrial Septum Defect- ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej), PA (Pulmonary Atresia- atrezja tętnicy płucnej: PA/IVS- Pulmonary Atresia/Intraventricular Septum- atrezja tętnicy płucnej z ciągłą przegrodą międzykomorową, PA/VSD- Pulmonary Atresia/Ventricular Septum Defect- atrezja tętnicy płucnej z ubytkiem międzykomorowym), TAC (Truncus Arteriosus Communis-wspólny pień tętniczy), CoA (Coarctation of the Aorta- koarktacja aorty czyli zwężenie cieśni aorty) [13,69].

W badaniu Malinowskiej-Polubiec A. i wsp, w którym analizowano przyczyny zgonów poporodowych u noworodków z ciąż powikłanych cukrzycą ciążową obserwowano u 50% przypadków wady serca. Wyróżnione najczęstsze z nich to: VSD i ASD [12].

Pozostałe rozwojowe wady płodu towarzyszące ciążom z cukrzycą to: wady ośrodkowego układu nerwowego (bezmózgowie, rozszczep kręgosłupa i wodogłowie), układu kostnego (skrócenie kości udowych), układu moczowo-płciowego (zdwojenie moczowodu, agenezja nerki, wodonercze, wielotorbielowatość nerek) i układu pokarmowego (niedrożność dwunastnicy, zarośnięcie odbytu, odwrotne ułożenie trzewi) [13,70].

Najbardziej specyficzną embriopatią, lecz jednocześnie bardzo rzadką i występującą z częstością 1.3 na 1000 ciąż powikłanych cukrzycą jest zespół zanikowy kości krzyżowej ze skróceniem kości udowej (zespół regresji kaudalnej) [13].

Na ocenę biometryczną w drugim i trzecim trymestrze ciąży składają się pomiary ultrasonograficzne: BPD (Biparietal Diameter- wymiar dwuciemienny głowy), HC (Head Circumference- obwód głowy), AC (Abdominal Circumference- obwód brzucha), FL (Femur Length- długość kości udowej), HL (Humerus Length - długość kości ramiennej) i TCD (Transverse Cerebellar Diameter-wymiar poprzeczny mózdzku) [66-67].

TCD jest przydatnym, powtarzalnym parametrem biometrycznym zachowującym korelację rosnącą z wiekiem ciążowym (błąd pomiaru wynosi ± 2.33 tygodnie) w drugim i trzecim trymestrze. W ciążach z obserwowanym zaburzeniem wzrastania płodu o podłożu cukrzycowym, w przypadku braku udokumentowanego badania ultrasonograficznego z pierwszego trymestru, pozwala on na dokładne określenie czasu trwania ciąży [71-73].

Nadmierne wzrastanie o charakterze LGA jest stwierdzane na podstawie ultrasonografii jako masa płodu ≥ 90 percentyla dla danego wieku ciążowego [26, 27]. Kryteria ultrasonograficzne rozpoznawania LGA analizują parametry biometryczne płodu (BPD, HC, AC, FL), wśród nich obwód brzucha AC ≥ 90 percentyla dla danego tygodnia ciąży posiada najwyższą pozytywną wartość predykcyjną nadmiernego wzrastania u płodu [26].

Związane z akceleracją wzrastania płodu powiększenie wielkości tkanek i narządów wrażliwych na działanie insuliny: wątroby, śledziony, serca, tkanki tłuszczowej, mięśniowej oraz pępowiny i łożyska może być obserwowane ultrasonograficznie w ciąży powikłanej cukrzycą [28].

Niestety, nie ma wśród autorów jednoznacznej zgodności dotyczącej czasu wystąpienia początku akceleracji wzrastania płodu w ciąży z cukrzycą matki. Dla cukrzycy ciążowej według Schaefer-Grafa UM. i wsp. jest to okres trzeciego trymestru, według Greco P. i wsp. przypada on na 24 tydzień ciąży. Dla cukrzycy przedciążowej według Wonga SF. i wsp. akceleracja wzrastania zachodzi w 20 tygodniu ciąży [31-33].

Parretti E. i wsp. zauważyli występujące w badaniu ultrasonograficznym istotne powiększenie wartości szerokości tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu w ciąży powikłanej cukrzycą, rozpoczynające się od 26 tygodnia [74].

Higgins MF. i wsp. ustalili, że dla ciąż z nadmiernym wzrastaniem o etiologii cukrzycowej wartość szerokości tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu wynosząca: 3.5 mm w 30. tygodniu i 4.5 mm w 33. tygodniu i 5.5 mm w 36. tygodniu są predykcyjne dla wystąpienia makrosomii płodu [75].

Prawidłowa szerokość łożyska w ciąży o przebiegu prawidłowym powinna wynosić od 3 do 5cm, natomiast powiększenie tej wielkości obserwowano w ciąży powikłanej cukrzycą bez współistniejących zaburzeń naczyniowych, zmniejszenie szerokości łożyska występuje często w przebiegu waskulopatii cukrzycowych. W ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową występowanie zmniejszonej wielkości łożyska jest związane z zaburzeniami budowy w obrębie kosmków końcowych łożyska [53,75,76].

Szerokość pępowiny na przekroju podłużnym powinna wynosić prawidłowo od 3 do 21mm dla ciąż o przebiegu prawidłowym. Zmniejszenie jej wymiarów poniżej 10 percentyla w czasie ≤ 20 tygodnia jest związane z czterokrotnie podwyższonym ryzykiem, natomiast w czasie ≥ 20 tygodnia z dwunastokrotnie podwyższonym ryzykiem występowania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu, natomiast powiększenie w/w wymiarów towarzyszy często ciążom powikłanym nadmiernym wzrastaniem o podłożu cukrzycowym [77-81].

Stanowisko ekspertów PTG dotyczące postępowania u kobiet z cukrzycą rekomenduje ukończenie ciąży drogą cięcia cesarskiego przy podejrzewanym ultrasonograficznie masie płodu powyżej 4200g a także stwierdzonej różnicy obwodu brzucha płodu (AC) i obwodu główki płodu (HC) przekraczającej 4 cm, [AC - HC > 4 cm] [69].

ACOG proponuje przeprowadzenie planowego cięcia cesarskiego, gdy szacowana ultrasonograficznie masa płodu wynosi powyżej 5000g w odniesieniu do całej populacji oraz powyżej 4500g dla kobiet ciężarnych z cukrzycą [82].

Naukowcy konstruują nowe metody szacowania masy płodu wykorzystujące do swoich obliczeń elementy charakterystyki ciąży, takie jak: BMI, przyrost masy ciała w ciąży, masę ciała ciężarnej. Rozwój badań w tym kierunku jest możliwy dzięki szybkiemu postępowi technik i nowych technologii ultrasonograficznych [26].

Dotychczas skonstruowano ponad pięćdziesiąt formuł biometrycznych płodu służących ocenie prenatalnej jego masy, lecz jak wiadomo błąd pomiaru dla LGA oraz makrosomii znacząco wzrasta i może sięgać nawet 20% [26].

Ultrasonograficzne niedoszacowanie masy płodu z LGA i makrosomią jest najczęściej spotykanym błędem. Z uwagi na niekorzystne konsekwencje nierozpoznania, w tym przede wszystkim powikłania okołoporodowe u noworodków z dużą masą, niezwykle istotne jest poszukiwanie nowej dokładniejszej metody dla oceny masy płodu przekraczającej 90 percentyl dla danego wieku ciążowego [83-88].

W naszej analizie stwierdzono, że formuła Harta pozwala uzyskać najniższy średni względny błąd procentowy (MPE-Mean Percentage Error) = - 0.74 % oraz średni bezwzględny błąd procentowy (MAPE-Mean Absolute Percentage Error) = 3.38 %, w odniesieniu do rutynowo stosowanych formuł, które cechują się statystycznie znacząco wyższymi średnimi błędami procentowymi i średnimi absolutnymi błędami procentowymi dla oceny masy płodów z makrosomią [87,88].

W trzecim trymestrze ciąży powikłanej cukrzycą w systematycznych odstępach dwutygodniowych kontynuujemy ocenę ultrasonograficzną wzrastania płodu i szacunkową ocenę jego masy oraz wykonujemy ocenę dobrostanu płodowego (test biofizyczny płodu) od (32-34) tygodnia, przepływów naczyniowych w naczyniach maciczno-łożyskowo-płodowych od (23-25) tygodnia przy współistniejących powikłaniach naczyniowych w cukrzycy przedciążowej [13,69].

Analiza ultrasonograficzna dobrostanu płodu powinna być przeprowadzana zwłaszcza u pacjentek z nieprawidłowymi zapisami KTG (kardiotokograficznymi), ze słabszym odczuwaniem ruchów płodu. Składa się ona z: profilu biofizycznego płodu (testu Manninga) i oceny dopplerowskich przepływów naczyniowych [13,69].

Metoda dopplerowska ocenia inne parametry dobrostanu płodu niż metoda kardiotokograficzna. Ultrasonograficzna ocena dopplerowskich przepływów naczyniowych pozwala na wyodrębnienie grupy ciężarnych o zwiększonym ryzyku wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą, stanu przedzucawkowego oraz ograniczonego wewnątrzmacicznego wzrastania płodu. Analizuje ona zaburzenia w zakresie krążenia maciczno-łożyskowo-płodowego powstałe w wyniku przewlekłego niedotlenienia. Kardiotokografia natomiast, dostarcza nam informacji na temat

zaburzeń w integralności centralnego i obwodowego układu nerwowego płodu oraz zaburzeń w zakresie czynności serca płodu powstałych na skutek ostrego niedotlenienia [69,89].

1.4. Ocena ultrasonograficzna wielkości wątroby płodu w ciąży powikłanej cukrzycą

Wątroba stanowi największy organ ciała ludzkiego i pełni kluczową rolę w koordynacji procesów homeostazy metabolicznej, odżywiania oraz detoksykacji organizmu. Bierze udział w procesach wytwarzania żółci, magazynowania krwi, pełni rolę filtra chemicznego i służy do usuwania leków i toksyn. W wątrobie odbywają się procesy przemiany białek, węglowodanów, tłuszczów, metabolizowanie hormonów steroidowych, synteza białek osocza, enzymów i czynników krzepnięcia krwi. Badania, które przeprowadzono nad regeneracją tkanki wątrobowej po częściowym usunięciu wątroby udowodniły, że jest ona zdolna do odbudowy i regulacji swojej wielkości w zależności od wielkości organizmu ludzkiego [90,91].

Budowa wątroby jest skomponowana ze zrazików, natomiast odżywiana przez naczynia zatokowe, które stanowią odgałęzienia żyły wrotnej. Każdy zrazik zawiera komórki wątrobowe, które stanowią 80% komórek wątroby, obok pozostałych, jakimi są: siateczkowo-śródbłonkowe komórki gwiazdziste (Browicza- Kupffera) i komórki nabłonka dróg żółciowych.

Gruzoł wątroby jest podzielony za pomocą trzech bruzd w kształcie litery H na cztery płaty: płat lewy, prawy, czworoboczny i ogoniasty. Prawy płat wątroby leży bocznie w stosunku do żyły środkowej wątroby i pęcherzyka żółciowego, natomiast lewy płat jest położony przyśrodkowo od tych struktur. Płat czworoboczny jest przyśrodkowym segmentem lewego płata, położonym pomiędzy dołem pęcherzyka żółciowego a szczeliną więzadła obłego.

Więzadło obłe u osób dorosłych stanowi pozostałość żyły pępkowej płodu. Więzadło sierpowate wątroby, leżące w płaszczyźnie strzałkowej, stanowi aparat wieszadłowy wątroby do przedniej ściany jamy brzusznej. Na unaczynienie wątroby składa się żyła wrotna, dostarczająca 70% całkowitej objętości krwi do wątroby, pozostałe 30% dostarcza tętnica wątrobowa [92-96].

W krążeniu płodowym w obrębie wątroby żyła pępowinowa uchodzi do zatoki żyły wrotnej. Większa ilość krwi żyły pępowinowej biegnie w wątrobie przez przewód żylny i omijając krążenie wątrobowe dociera bezpośrednio do żyły głównej dolnej. Niewielka ilość krwi żyły pępowinowej miesza się z krwią żyły wrotnej i płynie do zatoki wątrobowej, następnie poprzez żyły wątrobowe dochodząc do żyły głównej dolnej [97].

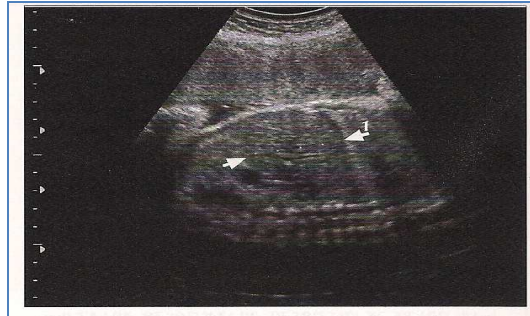
W życiu płodowym rozwój wątroby rozpoczyna się pod koniec czwartego tygodnia ciąży z połączenia endodermy wyścielającej zawiązek dwunastnicy z kreską brzuszną, tworząc tak zwaną zatokę wątrobową. Belecзки wątrobowe powstają z pasm endodermalnego nabłonka zatoki wątrobowej, z nich w dalszej kolejności powstają: przewodniki żółciowe i przewód wątrobowy wspólny. Wraz z rozwojem beleczek z nabłonka zatoki wątrobowej różnicują się przewody pęcherzykowe, pęcherzyk żółciowy i ostatecznie przewód żółciowy wspólny, który łącząc się z przewodem trzustkowym uchodzi do dwunastnicy. Rozwój wątroby u płodu jest początkowo symetryczny, jednak stopniowo przebiega intensywniej na korzyść prawego płata, podczas gdy lewy ulega zanikowi. Zraziki wątroby powstają z tkanki łącznej włóknistej przegrody poprzecznej kreski brzusznej [95,96].

Początkowo wątroba pełni funkcję krwiotwórczą, która wygasa dopiero pod koniec życia płodowego. Udział w węglowodanowej przemianie materii, gromadzeniu glikogenu rozpoczyna się od dwunastego tygodnia trwania ciąży, a od dwudziestego tygodnia jest możliwa produkcja żółci [96].

Krzywe wzrostu wątroby w ciąży o przebiegu prawidłowym zostały opublikowane przez zespoły Vintzileosa, Robertsa i Murao. Wielkość wątroby wzrasta progresywnie począwszy od 18-20 tygodnia ciąży, osiągając maksymalną długość około 60 mm w 39-40 tygodniu [98-100].

Vintzileos i wsp. zaobserwowali zależność pomiędzy wzrostem wielkości wątroby i obwodu brzucha płodu a czasem trwania ciąży [98]. Według autorów: wielkość wątroby wzrasta o 1.2 mm na tydzień w czasie pomiędzy 20 a 30 tygodniem ciąży i o 1.7 mm na tydzień w czasie pomiędzy 31 a 41 tygodniem ciąży. Pomiar długości wątroby autorzy wyliczali przy użyciu wzoru: $LD [mm] = (6.32 + 34 \times AC [cm])$, (gdzie LD oznacza Liver Diameter- długość wątroby) [98].

Ocenę wielkości wątroby możemy uzyskać w badaniu ultrasonograficznym na przekroju strzałkowym brzucha płodu, poprzez zmierzenie jej długości od kopuły przepony, przy prawej granicy serce / płuco do koniuszka prawego płata wątroby [98-103]. Rycina 1. ukazuje sposób pomiaru prawego płata wątroby od przepony do dolnego brzegu wątroby wykonany w 34 tygodniu ciąży [101].



Ryc. 1: Pomiar ultrasonograficzny prawego płata wątroby od przepony do dolnego brzegu wątroby w 34 tygodniu ciąży [101].

Wątroba w okresie płodowym jest pierwszym i najbardziej wrażliwym organem reagującym na wszelkie zaburzenia wzrastania, takie jak IUGR (Intrauterine Growth Retardation-wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu) czy makrosomia. Hepatomegalię obserwowano w przebiegu konfliktu serologicznego oraz zastoinowej niewydolności serca płodu. Wykorzystanie pomiarów ultrasonograficznych wątroby znalazło swoje zastosowanie także do monitorowania ciąż bliźniaczych powikłanych zespołem TTTS (Twin to Twin Transfusion Syndrome-zespół przetoczenia między płodami w ciąży wielopłodowej jednokosmówkowej), jak również dla anemii i talasemii płodowej [98-103].

Analiza ultrasonograficzna pomiarów wielkości wątroby płodu w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową została przeprowadzona w drugim trymestrze przez Mirghani H. i wsp. [103]. Średnia długość prawego płata wątroby w grupie z cukrzycą ciążową (cukrzyca rozpoznana na podstawie testu obciążenia 75g glukozy) wynosiła 36 mm (95 % CI 32-37), (CI- Confidence Interval- przedział ufności) w grupie bez cukrzycy 31mm (95 % CI 30-33), ($p < 0.01$) u pacjentek w czasie pomiędzy 21 a 24 tygodniem [103].

W pracy tej nie stwierdzono zależności pomiędzy powiększeniem wielkości wątroby a wartościami glikemii na czczo, natomiast zauważono dodatnią korelację

między powiększeniem wątroby a wzrostem wartości glikemii po dwóch godzinach od wykonania testu obciążenia 75 gramami glukozy [103].

Ocena ultrasonograficzna wielkości wątroby w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową wykazała progresywne powiększenie narządu rozpoczynające się od 18 tygodnia ciąży. Opisano wzrost długości prawego płata wątroby o 12% w 18 tygodniu ciąży ($p < 0.001$), o 19.3% w 36 tygodniu ciąży ($p < 0.02$) w odniesieniu do wartości referencyjnych określanych dla danego wieku ciążowego w ciąży o przebiegu prawidłowym. Pomiar wątroby w grupie pacjentek z cukrzycą przedciążową porównywano także z pomiarami w grupie pacjentek otyłych, nie chorujących na cukrzycę w 36 tygodniu ciąży. W grupie z cukrzycą przedciążową zaobserwowano znaczny wzrost wielkości wątroby o 19.3% ($p < 0.02$), natomiast dla grupy otyłych pacjentek o 9.4% ($p < 0.001$) w odniesieniu do grupy kontrolnej [102].

Zmniejszenie wielkości wątroby płodu jest spotykane w przebiegu IUGR, gdzie dochodzi do zainicjowania procesu Brain-Sparing Effect (proces „oszczędzania mózgu”). Podczas przewlekłego niedotlenienia płodu dochodzi do redystrybucji krążenia do narządów niezbędnych do przeżycia: mózgu, serca i nadnerczy. W badaniu ultrasonograficznym dopplerowskim zmniejszona prędkość rozkurczowa w tętnicy środkowej mózgu płodu jest wyrażona jako obniżony opór naczyniowy w krążeniu mózgowym [104,105].

Boito S. i wsp. wykonali pomiary ultrasonograficzne objętości wątroby płodu w ciąży powikłanej IUGR w badaniu trójwymiarowym 3D (3-Dimensional Ultrasonography- ultrasonografia trójwymiarowa) [105]. Średnia wartość objętości wątroby w ciąży o przebiegu prawidłowym wynosiła $9.7 \text{ ml} \pm 4.4$ w dwudziestym tygodniu ciąży oraz $96.4 \text{ ml} \pm 8.2$ w trzydziestym szóstym tygodniu ciąży, natomiast dla płodów hipotroficznycy objętość wątroby, obwód głowy, obwód brzucha stanowiły odpowiednio: 45%, 90% i 82% wartości występujących w ciąży o przebiegu prawidłowym [105].

Chang i wsp. ocenili czułość pomiaru ultrasonograficznego USG 3D objętości wątroby dla prognozowania zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu jako wynoszącą: 97.6%, specyficzność odpowiadała: 93.6%, pozytywna wartość predykcyjna: 63%, negatywna wartość predykcyjna: 99.7%, dokładność: 94% [106].

Badania nad oceną objętości wątroby za pomocą ultrasonografii trójwymiarowej w ciąży o przebiegu prawidłowym w czasie pomiędzy 19 a 39 tygodniem trwania ciąży zostały również przedstawione przez Laudy JAM. i wsp. [107]. Średnia objętość wątroby wynosiła w analizowanym badaniu 8ml w 20 tygodniu ciąży i 116ml w 38 tygodniu ciąży. Autorzy przedstawili znaczący statystycznie wzrost objętości wątroby wraz z czasem trwania ciąży o przebiegu prawidłowym ($p < 0.0001$) oraz wraz ze wzrostem masy płodu ($p < 0.0001$). Autorzy stwierdzili celowość wykorzystania oceny objętości wątroby w badaniu USG 3D dla identyfikacji płodów narażonych na występowanie zaburzeń wzrostu [107].

Rozwój wątroby jest zaprogramowany przez szereg genów regulowanych przez czynniki hormonalne, ilość i jakość dostarczanego pożywienia, teratogeny i wszystkie procesy toczące się wewnątrzmacicznie. Susa JB. i wsp. podkreślają, że poprzez egzogenne zastosowanie insuliny można otrzymać analogiczny efekt zwiększonego wzrostu płodu, jaki obserwujemy w przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą [108]. Egzogeniczna hiperinsulinemia płodowa doprowadza do powiększenia wątroby, skorelowanego ze stopniem prezentowanej makrosomii płodu [108-113].

W wyniku hiperinsulinemii obserwujemy również wzrost wielkości tkanki mięśniowej serca, tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych, jednak niesymetryczny i nie skorelowany ze wzrostem masy ciała płodu. W przebiegu wewnątrzmacicznego zaburzenia wzrostu płodu, powstałego pod wpływem hipoinsulinemii dochodzi do minimalnego zmniejszenia tkanki wątrobowej w porównaniu do stopnia zmniejszenia masy ciała płodu [108,113].

Bruce i wsp. przedstawili ciekawe wyniki dotyczące wpływu otyłości u ciężarnych myszy na rozwój stłuszczenia wątroby u ich potomstwa. NASH (Nonalcoholic Steatohepatitis) to niealkoholowe stłuszczenie wątroby, które wiąże się z progresywnym jej włóknieniem, natomiast NAFL (Nonalcoholic Fatty Liver) to stłuszczenie wątroby, ale bez współistniejącego zapalenia i uszkodzenia tkanki wątrobowej [114]. NAFL spotyka się rocznie pośród 5-10 % wszystkich biorców wątroby w USA [115].

Nadmierne spożycie tłuszczów przez mysie matki w badaniu Bruca [114] doprowadziło do zaburzenia metabolizmu mitochondrialnego, i nadaktywacji procesów lipogenezy w wątrobie u ich dzieci, którą oceniano histopatologicznie w

piętnastym i trzydziestym tygodniu ich życia. W grupie myszy karmionych dietą wysokotłuszczową w czasie poprzedzającym ciążę, podczas czasu jej trwania i w okresie laktacji, przy zachowaniu tej samej diety u nowonarodzonych dzieci, stwierdzono u tych ostatnich NASH, z tendencją do narastania stłuszczenia w czasie. W grupie myszy narażonych jedynie na wpływ zastosowanej diety w życiu płodowym, przy właściwym odżywianiu po urodzeniu zauważono NAFL, podobnie jak dla przypadków, gdzie złą dietę stosowano tylko w okresie postnatalnym. Powyższe spostrzeżenia pozwoliły potwierdzić występowanie procesu tzw. „metabolicznego zaprogramowania” („metabolic programming in utero”) stłuszczenia wątroby rozpoczynającego się już w okresie wewnątrzmacicznym [114-116].

Badania Nassima i wsp. sugerują, że dieta bogata w wielonienasycone kwasy tłuszczowe stosowana u ciężarnych myszy chorujących na cukrzycę wywołaną na skutek działania streptozotocyny oraz u ich potomstwa zdiagnozowanego po urodzeniu jako makrosomiczne pozwala na obniżenie stężenia triglicerydów i cholesterolu całkowitego w surowicy i wątrobie u tych ostatnich i tym samym pozwala zapobiegać długofalowym konsekwencjom zaburzeń metabolicznych związanych z makrosomią [117].

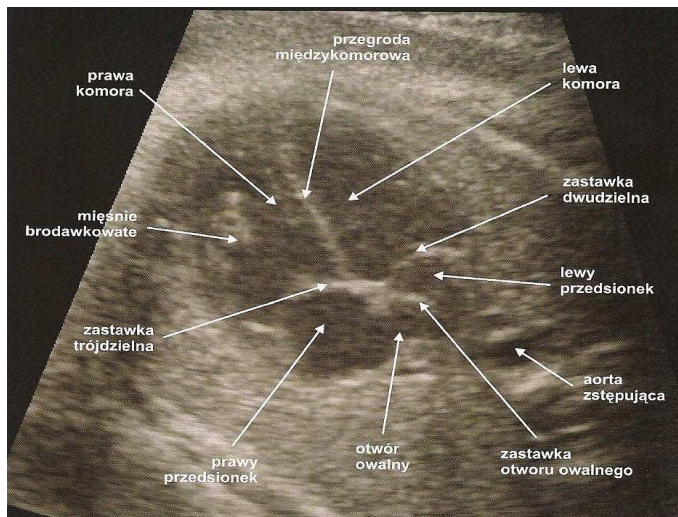
Inni naukowcy zaobserwowali, że u pacjentów, którzy urodzili się z ciąż powikłanych IUGR znacznie częściej występowały podwyższone wartości ALAT (Alanine Aminotransferase-aminotransferaza alaninowa) i GGT (Gamma Glutamyl Transferase - gamma-glutamylotransferaza) w wieku dorosłym oraz NAFL, jako wyraz manifestacji zaburzeń metabolicznych w wątrobie [118].

1.5. Badanie ultrasonograficzne parametrów oceny serca płodu w ciąży powikłanej cukrzycą

Podstawowe skryningowe badanie serca płodu wykonywane przez lekarza położnika powinno zawierać: analizę lokalizacji oraz wielkości serca w odniesieniu do klatki piersiowej, ocenę obrazu czterech jam serca, dróg odpływu z lewej i prawej komory, a także skrzyżowania aorty z pniem płucnym wraz z oceną ich kształtu i średnicy. Serce jest prawidłowo zlokalizowane w klatce piersiowej i skierowane koniuszkiem na stronę lewą, poniżej koniuszka powinien znajdować się żołądek. Oś serca to znaczy kąt wyznaczony przez dwie linie: linię biegnącą od kręgosłupa do przedniej ściany klatki piersiowej i linię biegnącą przez przegrodę międzykomorową serca powinien wyznaczać kąt 45 stopni [65, 119-129].

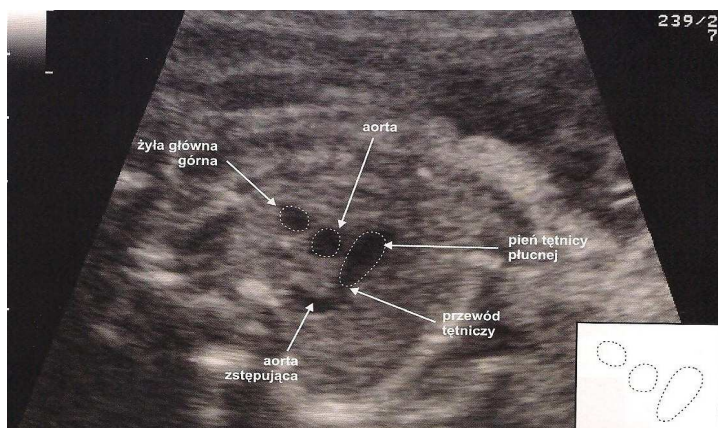
Bardzo istotnym elementem badania jest także potwierdzenie występowania odpowiednich proporcji pola powierzchni serca do pola powierzchni klatki piersiowej. Stosunek pola powierzchni serca do klatki piersiowej płodu powinien być fizjologicznie równy jednej trzeciej. W badaniu ultrasonograficznym serca uwidocznienie obrazu czterech jam to znaczy dwóch komór i dwóch przedsionków z uwzględnieniem ich wzajemnej wielkości i symetrii jest niezbędnym minimum diagnostycznym (Ryc. 2.), choć ograniczając badanie tylko do tego podstawowego elementu ograniczamy jednocześnie czułość badania do 50% i możemy pominąć istotne nieprawidłowości dotyczące wielkich naczyń serca. Włączenie do badania oceny dróg odpływu z serca zwiększa jego czułość do 80% [65, 119-129].

Przedsionki serca płodu powinny posiadać porównywalną wielkość, otwór owalny ma stanowić jedną trzecią długości przegrody międzyprzedsionkowej z zastawką otworu owalnego zlokalizowaną w lewym przedsionku. Komory lewa i prawa powinny cechować się również porównywalnym kształtem i wielkością z przegrodą międzykomorową, składającą się z części błoniastej i mięśniowej. Zastawka dwudzielna (mitralna) jest fizjologicznie położona wyżej od zastawki trójdzielnej w odniesieniu do koniuszka serca [56,119-129].



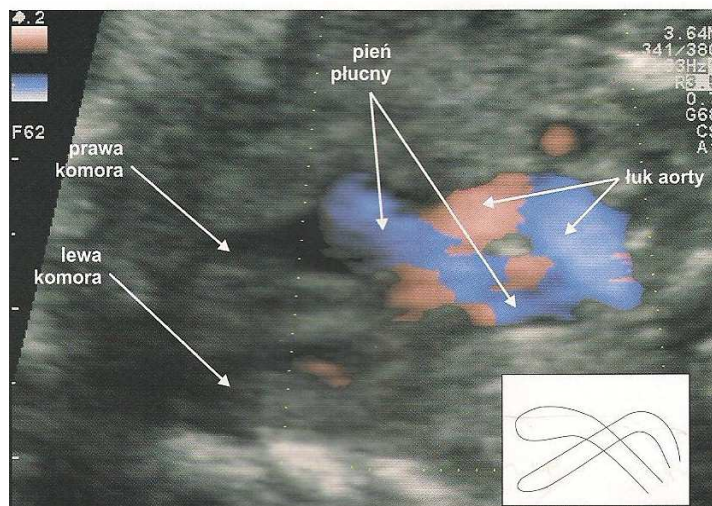
Ryc. 2: Obrazowanie ultrasonograficzne „czterech jam serca” płodu [65]

Na ocenę obrazu ultrasonograficznego trzech naczyń śródpiersia górnego (Ryc. 3.) składają się: ocena pnia tętnicy płucnej, aorty i żyły głównej górnej. Prawidłowa szerokość aorty i pnia płucnego jest porównywalna i iloraz szerokości aorty do pnia płucnego jest równy 1.0 / 1.1. Iloraz ten może maleć od trzydziestego tygodnia ciąży poprzez niewielki wzrost szerokości pnia płucnego w odniesieniu do aorty [65, 119-129].



Ryc. 3: Obrazowanie ultrasonograficzne „trzech naczyń” śródpiersia górnego płodu [65].

Aorta i pień płucny powinny prawidłowo krzyżować się bezpośrednio po wyjściu z komór, uwidocznienie skrzyżowania pozwala na wykluczenie występowania wad serca: przełożenia wielkich pni tętniczych, gdzie aorta i pień płucny biegną równolegle (Ryc.4). Łuk aorty ma kształt „laski” i posiada odgałęzienia: pień ramienno-główny, tętnicę wspólną lewą i tętnicę podobojczykową lewą. Łuk pnia płucnego posiada kształt „kija hokejowego” [65, 119-129].



Ryc. 4: Obrazowanie ultrasonograficzne skrzyżowania wielkich pni tętniczych: aorty i pnia płucnego wypływających z lewej i prawej komory serca płodu [65].

Badanie dopplerowskie serca poprawia dokładność diagnostyczną w zakresie prenatalnego rozpoznawania wad serca i naczyń śródpiersia górnego. W grupie pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową możemy spodziewać się podwyższonego odsetka wad serca płodu, takich jak: transpozycje dużych naczyń, atrezja zastawki mitralnej i zastawki tętnicy płucnej, podwójny odpływ z prawej komory, tetralogia Fallota [119-130].

Badanie dopplerowskie polega na ocenie pośredniej funkcji serca oraz analizie przepływów przez zastawki trójdzielną, aortalną, pnia płucnego, żyłę główną dolną i żyły oraz tętnice płucne oraz przewód tętniczy Bottala. Kolorowe badanie dopplerowskie pozwala nam na weryfikację kierunku przepływu krwi, ocenę występowania ubytków międzykomorowych oraz ewentualnych niedomykalności zastawek [65, 119-129].

Metoda ultrasonograficzna M-mode w projekcji czterojamowej, w osi krótkiej serca pozwala na ocenę ilościową funkcji i wymiarów mięśniówki serca w różnych fazach jego cyklu pracy. Obraz serca powinien przedstawiać przegrodę międzykomorową serca zlokalizowaną poziomo, podobnie jak komory serca lewą i prawą i prostopadle do nich na poziomie zastawek przedsionkowo-komorowych należy umieszczać kursory trybu M-mode [119, 131].

Badanie jest wykonywane w czasie rzeczywistym i pozwala na zmierzenie wymiaru końcowoskurczowego (ESD-End Systolic Diameter) i

końcoworozkurczowego (EDD-End Diastolic Diameter). Wymiary te określają maksymalne i minimalne rozciągnięcie ścian komór i przegrody międzykomorowej. Wskaźnik skracania lewej i prawej komory (SF-Shortening Fraction) wynosi prawidłowo 28-40% i opisuje go wzór: $SF = ([EDD - ESD] \times 100) / EDD$ [119,131].

Tei-indeks lub indeks sprawności miokardium to badanie dopplerowskie oceniające funkcję skurczową i rozkurczową serca. Jest to suma czasu izowolumetrycznego skurczu i rozkurczu podzielona przez czas wyrzutu krwi z komór. Wartości referencyjne wynoszą: od 0.35 (+0.05) do 0.53 (+0.13). Ocena indeksu miokardium pozwala na analizę hemodynamiki układu krążenia płodu [132-135].

Kardiomiopatia przerostowa serca płodu (PVH-Pathologic Ventricular Hypertrophy) jest to patologiczny, niesymetryczny przerost przegrody międzykomorowej i / lub ścian komór serca. Występowanie powiększenia szerokości przegrody międzykomorowej serca u noworodków matek z cukrzycą przedciążową obserwowano już od wczesnych lat siedemdziesiątych [136-138]. Veille JC. i wsp. na podstawie swoich badań we wczesnych latach dziewięćdziesiątych zaobserwowali występowanie przerostu przegrody międzykomorowej u 75% płodów z ciąż powikłanych cukrzycą przedciążową [136]. Częstość występowania kardiomiopatii przerostowej u noworodków z ciąż powikłanych cukrzycą przedciążową wynosiła 40% w analizie przeprowadzonej przez Ullmo S. i wsp. [137].

Jaeggi ET. i wsp. badali grupę pacjentek ciężarnych z cukrzycą przedciążową, wyrównaną glikemicznie, charakteryzującą się prawidłowymi wynikami średniej glikemii dobowej [139]. Patologiczny przerost komorowy serca płodu w postaci progresywnego pogrubienia ściany przegrody międzykomorowej obserwowano od 18-20 tygodnia ciąży bez towarzyszącego zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej [139].

PVH o etiologii cukrzycowej jest związany z dobrym rokowaniem, nie doprowadza w znacznej większości przypadków do zmniejszenia rzutu serca. Rozpoznanie przerostu komorowego serca w życiu płodowym powinno skłonić do dalszej oceny poporodowej serca. W okresie 2-3 miesięcy po porodzie u noworodków dochodzi najczęściej do normalizacji szerokości ściany przegrody międzykomorowej wraz z normalizacją poziomów insuliny we krwi [139-141].

Postacie objawowe kardiomiopatii przerostowej dotyczą 5% przypadków, kiedy sztywność ściany przerośniętych komór może doprowadzić do upośledzenia napełniania rozkurczowego i zmniejszenia rzutu serca płodu, powstawania objawów skurczowej i rozkurczowej dysfunkcji serca, obrzęku nieimmunologicznego płodu, czy nawet zgonu wewnątrzmacicznego [141-151].

W ciążach powikłanych cukrzycą matki możemy spotkać się z kardiomiopatiami przerostowymi wraz z upośledzonymi napływami przez zastawki przedsionkowo-komorowe: mitralną i trójdzielną w fazie rozkurczowej. Celowe jest wykonanie oceny przepływu przez zastawki metodą pulsacyjnego Dopplera. Prędkości przepływu wykonuje się poprzez ocenę wskaźnika E/A (Early/Atrial Ratio) dla każdej zastawki. Fala E oznacza fazę biernego napełniania komór, fala A fazę skurczu przedsionków. Wykazano, że przerost mięśnia sercowego może doprowadzić do upośledzenia napełniania komór serca w fazie rozkurczowej. Klinicznie możemy obserwować przemijającą niewydolność krążenia we wczesnym okresie noworodkowym, co obserwowano w grupie 14% ciężarnych z cukrzycą oraz 39% ciężarnych z cukrzycą i towarzyszącą makrosomią płodu [141-150].

W literaturze opisano kilka przypadków wystąpienia śmierci wewnątrzmacicznej płodów spowodowanej bezpośrednio kardiomiopatią przerostową w przebiegu cukrzycy. Badanie patologiczne obejmujące grupę martwych noworodków z ciąż powikłanych cukrzycą przedciążową oraz bez cukrzycy wykazało kardiomegalię oraz kardiomiopatię przerostową u płodów z ciąż ze współistniejącą przewlekłą cukrzycą matczyną. Uważa się, że zmiany strukturalne oraz funkcjonalne serca płodu narażonego na hiperglikemię w okresie wewnątrzmacicznym mogą być przyczyną zwiększonego ryzyka zachorowalności na choroby układu krążenia w życiu dorosłym [141-150].

Hatem MA. i wsp. obserwowali występowanie upośledzenia lewokomorowej czynności serca płodu od 25 tygodnia w ciąży powikłanej cukrzycą (ciążową i przedciążową) [151]. Była ona niezależna od obecności patologicznego przerostu komorowego serca. Szybkości przepływów przez zastawki: mitralną i aortalną były znacząco wyższe ($p < 0.05$) dla grupy z cukrzycą matczyną i przerostem komorowym serca w porównaniu z grupą kontrolną. E/A ratio był wyższy dla grupy z cukrzycą w ciąży [151].

Gandhi JA. i wsp. uważają, że w grupie pacjentek ciężarnych z cukrzycą przedciążową możemy oczekiwać przerostu komorowego serca płodu z nadkurczliwością pod postacią wzrostu współczynnika skracania SF [138].

Występowanie kardiomiopatii przerostowej serca wraz z upośledzonym napełnianiem komór w fazie rozkurczowej nie jest bezpośrednio uzależnione od wartości stężenia hemoglobiny glikowanej u pacjentki ciężarnej chorującej na cukrzycę. Pomimo że, opisywano korelację pomiędzy euglikemią a prawidłowym rozwojem serca płodu, nie ustalono ścisłego związku pomiędzy prawidłową kontrolą glikemii a ograniczeniem częstości występowania kardiomiopatii przerostowej serca płodu [138-139, 141-151].

W badaniu przeprowadzonym przez Ullmo S. i wsp. średnia wartość HbA_{1c} u pacjentek z cukrzycą i stwierdzonym patologicznym przerostem komorowym serca ocenianym pourodzeniowo u noworodków była wyższa i wynosiła: 6.9 %, w porównaniu do pacjentek z cukrzycą, bez występującego PVH u noworodków, gdzie wynosiła: 5.7% [137]. Jednak, należy podkreślić, że u 50% pacjentek z ciąż powikłanych cukrzycą i obserwowanym PVH noworodków średnie wartości hemoglobiny glikowanej były < 7% [137].

Powszechnie uważa się, że proces powstawania kardiomiopatii cukrzycowej jest efektem działania hiperglikemii i hiperinsulinemii płodowej, doprowadzających do hiperplazji i hipertrofii mięśnia sercowego, w wyniku zwiększonej syntezy tłuszczów i białek [140]. Nie należy jednak zakładać, że są to jedyne samodzielne czynniki odpowiedzialne za patomechanizm omawianego zaburzenia, gdyż 80% noworodków matek z cukrzycą przedciążową posiada oprócz hipoglikemii także inne poporodowe zaburzenia. Hipokalcemia, hipomagnezemia, polycytemia czy hiperbilirubinemia występujące w pierwszych godzinach życia noworodka mogą objawiać się wzmożoną sennością, apatią, drżeniem kończyn, drgawkami, napadami sinicy, bezdechu z niewydolnością krążenia, aż do możliwego zatrzymania czynności serca. Obserwowane są również trudności w karmieniu, przyspieszenie częstości oddechów, tachykardia, brak przyrostu masy ciała [140, 149-154].

Hipoglikemia jest spowodowana zakończeniem dopływu glukozy z łożyska, przy utrzymującej się hiperinsulinemii we krwi noworodka. Przedłużająca się hipoglikemia może doprowadzić do powstawania wylewów wewnątrzczaszkowych

oraz uszkodzenia kory mózgowej dziecka. Spekulacje na temat patomechanizmu powstawania kardiomiopatii cukrzycowej dotyczą również zmian w przepływie krwi w obrębie serca, inni za pierwotną przyczynę uważają zmiany strukturalne serca, które w dalszej kolejności doprowadzają do zaburzeń przepływu krwi [140, 149-154].

W wyniku przeprowadzonych długofalowych badań ultrasonograficznych oceny serca płodu narażonego na hiperglikemię w przebiegu choroby matki stwierdzono, że zaburzenia strukturalne serca płodu czyli pogrubienie ściany przegrody międzykomorowej i ściany prawej komory serca obserwowane w trzecim trymestrze ciąży są poprzedzone zmianami czynnościowymi serca, dostrzegalnymi już w pierwszym trymestrze ciąży [152].

Ocena czynnościowa serca w badaniu Russella NE. i wsp. została wykonana w 13, 20 i 36 tygodniu ciąży, natomiast ocena strukturalna w 20 i 36 tygodniu [152]. Ocenę czynności skurczowej wykonywano poprzez: pomiar czasu trwania skurczu izowolumetrycznego (ICT-Isovolumic Contraction Time), ocenę czynności rozkurczowej poprzez: pomiar czasu trwania rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT-Isovolumetric Relaxation Time), oraz Early/atrial (E/A) ratio. MPI-Myocardial Performance Index (Tei index) oceniał całościową czynność serca, w obu komorach. Ocena strukturalna serca polegała na pomiarze maksymalnej szerokości ściany przegrody międzykomorowej, ściany lewej i prawej komory serca [152].

Celem badania była ocena wpływu wieku ciążowego na czynność i strukturę serca płodu w grupie kontrolnej, grupie z cukrzycą przedciążową oraz określenie wpływu wyrównania metabolicznego (na podstawie wartości stężenia hemoglobiny glikowanej oznaczanej w 8 tygodniu ciąży) na czynność i strukturę serca płodu w ciąży powikłanej cukrzycą [152].

W pierwszym trymestrze ciąży dla grupy z współistniejącą cukrzycą przedciążową w porównaniu z grupą kontrolną zauważono: spadek wartości E/A ratio, wzrost IVRT, wzrost MPI (głównie dla lewej komory serca, $p < 0.05$), co świadczy o gorszej funkcji rozkurczowej głównie lewej komory serca. W drugim trymestrze ciąży nie zauważono różnic pomiędzy badanymi grupami [152].

W trzecim trymestrze ciąży zarejestrowano zmiany strukturalne serca płodu o charakterze: wzrostu szerokości ściany przegrody międzykomorowej (powyżej 2 SD)

u 22% pacjentek z grupy z cukrzycą przedciążową oraz ściany prawej komory serca i spadku MPI dla prawej komory w odniesieniu do pacjentek nie chorujących na cukrzycę ($p < 0.05$) [152].

Określono także parametry pracy serca płodu w grupie z cukrzycą wyrównaną i niewyrównaną (podział na podstawie stężenia hemoglobiny glikowanej w 8 tygodniu ciąży: $7\% < \text{HbA1C} \leq 7\%$) w poszczególnych trymestrach ciąży [152].

W drugim trymestrze ciąży odnotowano wzrost IVRT i wzrost MPI dla lewej komory serca w grupie niewyrównanej glikemicznie. W pierwszym i trzecim trymestrze trwania ciąży nie zauważono różnic pomiędzy grupami [152].

Należy zauważyć, że u osób dorosłych obraz kardiomiopatii cukrzycowej przypomina ten obserwowany u płodu i zaburzenia hemodynamiczne mają charakter dysfunkcji rozkurczowej i/lub skurczowej lewej komory serca płodu, jednak pierwotnym mechanizmem jest zaburzona komponenta rozkurczowa. Częstość występowania zaburzonej czynności rozkurczowej serca może dotyczyć nawet 60% pacjentów bez współistniejącego nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej serca i z relatywnie dobrze wyrównaną cukrzycą [152].

Kardiomiopatia przerostowa w życiu płodowym była obserwowana w przebiegu zespołu Noonan, rodzinnej kardiomiopatii przerostowej, α - talasemii, u płodu biocy w przebiegu zespołu TTTS, lecz cukrzyca matki jest najczęstszą jej przyczyną [135, 140, 144].

W przebiegu zespołu TTTS kardiomiopatia może doprowadzić do zwężenia odpływu z prawej komory serca, natomiast znacznej poprawy, a nawet cofnięcia się zaburzenia można oczekiwać dzięki laseroterapii wewnątrzmacicznej lub po porodzie [135, 140, 144].

Wyróżniamy także inne rodzaje kardiomiopatii; takie jak zastoinowa i restrykcyjna. Kardiomiopatia zastoinowa jest spowodowana przerostem komorowym z obniżeniem kurczliwości. Towarzyszą jej zaburzenia o charakterze niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych, możemy także obserwować obrzęk nieimmunologiczny płodu w jej przebiegu [135, 140, 144].

Wyróżniamy dwa typy kardiomiopatii zastoinowych: w pierwszym uszkodzenie miokardium jest spowodowane stanami zapalnymi, niedokrwistością mięśnia sercowego, zakażeniem Parvovirusem, Cytomegalovirusem, wirusem Coxsackie B, adenowirusem, pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*. W drugim typie dochodzi do niewydolności mięśnia sercowego ze zwiększoną pojemnością minutową, możemy go spotykać w przebiegu ciężkiej niedokrwistości, masywnego przepływu tętniczko-żylnego, agenezji przewodu żylnego, zespołu TTTS a także u płodu bezsercowego [140, 144].

Restrykcyjna kardiomiopatia jest związana z fibroelastozą serca i cechuje się ultrasonograficznie dostrzegalnymi hiperechogenicznymi zmianami w obrębie wsierdza. Kardiomiopatia jest często spotykana u płodów ciężarnych z obecnymi autoprzeciwciałami anty-Ro/La, charakterystycznymi dla układowych chorób tkanki łącznej. Przerost komorowy serca płodu w efekcie doprowadza do upośledzenia napełniania komory serca i spadku rzutu serca przy zachowaniu prawidłowej czynności skurczowej [140, 144].

2. CELE PRACY

2. 1. Prenatalna ocena ultrasonograficzna wątroby i serca płodu jako markerów LGA i makrosomii w ciąży powikłanej cukrzycą.

2. 2. Badanie ultrasonograficzne wielkości wątroby i parametrów oceny serca płodu w zależności od wyrównania metabolicznego oraz wielkości obwodu brzucha płodu, tkanki tłuszczowej oraz łożyska i pępowiny u ciężarnej chorującej na cukrzycę.

2. 3. Analiza przydatności ultrasonograficznych formuł biometrycznych oceny masy płodu w ciąży powikłanej LGA i makrosomią o etiologii cukrzycowej.

3. MATERIAŁ PRACY

3.1 Badania ultrasonograficzne wykonane u pacjentek ciężarnych chorujących na cukrzycę przedciążową, ciążową i nie chorujących na cukrzycę, z grupy kontrolnej.

Badania ultrasonograficzne wykonano u 326 pacjentek ciężarnych: 164 (50.3%) z cukrzycą przedciążową (PGDM), 99 (30.3%) pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM) oraz u 63 (19.3%) pacjentek nie chorujących na cukrzycę, z grupy kontrolnej (K). Badania ultrasonograficzne wykonane u każdej pacjentki ciężarnej oceniały wzrastanie oraz masę ciała płodu.

Ultrasonograficzna ocena wzrastania płodu została wykonana w określonych pięciu okresach ciąży: okres I (23-24 tygodnie), okres II (25-29 tygodnie), okres III (30-32 tygodnie), okres IV (33-35 tygodnie), okres V (36-40 tygodnie). U każdej pacjentki ciężarnej wykonano badania oceniające wzrastanie płodu co najmniej w dwóch wybranych okresach ciąży (Tab. 1).

OKRESY CIAŻY	TYGODNIE CIAŻY
I	(23-24)
II	(25-29)
III	(30-32)
IV	(33-35)
V	(36-40)

Tab. 1: Tabela przedstawia okresy ciąży (tygodnie ciąży), w których wykonywano analizę parametrów wzrastania płodu.

W skład ultrasonograficznej oceny wzrastania płodu wchodziły pomiary następujących parametrów płodowych: pomiar wielkości wątroby i serca płodu, ocena wielkości obwodu brzucha wraz z analizą szerokości podskórnej tkanki tłuszczowej wokół brzucha oraz pomiar wielkości łożyska i pępowiny.

Po zakończeniu ultrasonograficznej analizy wzrastania płodu u każdej pacjentki ciężarnej wykonywano badanie ultrasonograficzne oceniające masę płodu ≤ 7 dni przed porodem za pomocą metod biometrycznych: Sheparda, Campbella, HadlockaI, HadlockaII, HadlockaIII, Harta [88, 155-159].

W I okresie (23-24 tygodnie) wykonano badania u : 10 pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM), u 39 pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM) oraz u 16 pacjentek z grupy kontrolnej (K).

Analogicznie w II okresie (25-29 tygodnie) badania zostały wykonane u: 21 pacjentek z grupy określanej jako GDM, u 27 z grupy z cukrzycą przedciążową (PGDM) oraz u 9 ciężarnych z grupy kontrolnej (K).

Badania III okresu (30-32 tygodnie) objęły następującą liczbę pacjentek: 27 GDM, 34 PGDM i 8 K.

IV okres (33-35 tygodnie) zawierał badania w grupie 16 pacjentek z GDM, 27 z PGDM i 7 z grupy K.

Ostatni V okres (36-40 tygodnie) to badania ultrasonograficzne wykonane u 25 ciężarnych z GDM, 37 z PGDM i 23 z grupy K.

Warunkiem włączenia pacjentek do analizy było: występowanie ciąży pojedynczej, o ustalonym ultrasonograficznie wieku ciążowym, na podstawie pomiaru długości ciemieniowo-siedzeniowej płodu (CRL) w pierwszym trymestrze ciąży. Każda pacjentka miała wykonaną diagnostykę prenatalną (badania ultrasonograficzne w czasie od (11 + 0) do (13 + 6), od 18 do 22 tygodnia ciąży) wykluczającą wady rozwojowe, aberracje chromosomalne, jak również choroby i powikłania ciąży, niezwiązane z cukrzycą.

Pacjentki ciężarne w grupie kontrolnej nie chorowały na cukrzycę, posiadały odpowiedni przyrost masy ciała w ciąży i BMI < 30 kg/m². Z grupy tej wykluczono wszystkie przypadki LGA i makrosomii stwierdzonej po urodzeniu noworodka. Z analizy zostały również wyeliminowane wszystkie przypadki, dla których obserwowano porody przedwczesne.

Wszystkie badania wykonywała autorka pracy samodzielnie podczas rutynowej oceny ultrasonograficznej płodu w trakcie planowanych hospitalizacji pacjentek w Klinice Położnictwa i Chorób Kobietych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, w Pracowni Ultrasonograficznej Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego (GPSK) w Poznaniu, w Poradni

Ultrasonograficznej i Badań Prenatalnych GPSK oraz na Oddziale Porodowym GPSK w Poznaniu w czasie od 11. 2009 do 07. 2011.

Pacjentki biorące udział w badaniu zostały poinformowane o jego przebiegu i otrzymały formularze informacyjne na temat sposobu przeprowadzenia badań ultrasonograficznych: osobne formularze zostały przygotowane dla pacjentek chorujących na cukrzycę oraz osobne dla kobiet w ciąży o przebiegu fizjologicznym.

3. 2. Wyrównanie metabolicznie pacjentek ciężarnych chorujących na cukrzycę

U badanych pacjentek ciężarnych z cukrzycą terapia była ściśle związana z samokontrolą pomiarów glikemii za pomocą glukometrów lub sensorów glukozy (CGMS- Continuous Glucose Monitoring System- system ciągłego monitorowania glikemii). Wszystkie pacjentki stosowały dietę cukrzycową, z której wyeliminowano węglowodany proste i zapewniono odpowiednią podaż energii zalecaną w ciąży. Dieta składała się w około 50% z węglowodanów złożonych, w 20% z białka, natomiast w 30% z tłuszczów wielonienasyconych. Posiłki były odpowiednio dzielone, łącznie zapewniając około 17-22 wymienników węglowodanowych oraz około 1500 – 2400 kcalorii, w zależności od BMI ciężarnej.

Pacjentki z cukrzycą ciążową zostały diagnozowane na podstawie jednostopniowego testu doustnego tolerancji z 75g glukozy (OGTT) lub na podstawie stwierdzanych dwukrotnie nieprawidłowych wartości glukozy na czczo > 125 mg/dl lub o dowolnej porze dnia \geq 200 mg/dl [6, 16]. Test OGTT został wykonany standardowo w 24-28 tygodniu ciąży, natomiast wcześniej był przeprowadzany u pacjentek z grupy ryzyka wystąpienia GDM.

Docelowo dążono do utrzymania prawidłowych wartości glikemii na czczo: 60-95 mg/dl, przed posiłkiem 60-105 mg/dl oraz godzinę i dwie godziny po posiłku < 120 mg/dl, w nocy (pomiędzy godziną 2 a 4 w nocy) > 60 mg/dl [16, 161, 162]. Wobec braku możliwości efektywnego wyrównania glikemicznego za pomocą diety cukrzycowej, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi kwalifikacji do leczenia insulinami [2, 10] wprowadzano do leczenia intensywną insulinoterapię metodą wielokrotnych wkłuć podskórnych lub pompę insulinową metodą ciągłych podskórnych wlewów insuliny (OPI- osobista pompa insulinowa).

Insulina była wprowadzana, gdy po około tygodniowym leczeniu dietetycznym nie uzyskiwano prawidłowego wyrównania metabolicznego i pojawiały się co najmniej dwa epizody hiperglikemii na czczo \geq 95 mg/dl lub po posiłku \geq 120 mg/dl [2, 10]. Wówczas pacjentki dotychczasowo leczone ambulatoryjnie kierowano do szpitala o trzecim stopniu referencyjności: do Kliniki Położnictwa i Chorób Kobietych w Poznaniu. W wybranych przypadkach u kobiet z cukrzycą ciążową leczonych w Klinice Położnictwa i Chorób Kobietych proponowano udział w randomizacji i w zależności od jej wyniku leczenie metforminą (preparatem Metformax).

U leczonych insulinami stosowano klasyczne insuliny ludzkie: krótkodziałające (np. Gensulin R, Actrapid) i o pośrednim czasie działania (np. Gensulin N, Insulatard, Humulin N) oraz analogi insuliny szybko działające (Humalog, NovoRapid). Zgodnie z zaleceniami WHO stosowano insuliny w podstawowym i powszechnie obowiązującym stężeniu 100j międzynarodowych w jednym mililitrze (100 j. m./ml).

W pracy analizowano następujące parametry wyrównania metabolicznego ciężarnej pacjentki chorującej na cukrzycę: HbA_{1C} [%] oraz BMI [kg/m²].

Pacjentki ciężarne z cukrzycą podzielono na sześć grup w zależności od odsetka HbA_{1C}: ≤ 6.1%, > 6.1%, ≥ 6.5%, < 6.5%, ≥ 7.0 %, < 7.0 %. Pomiary pochodziły z poszczególnych okresów (tygodni) ciąży: I (23-24), II (25-29), III (30-32), IV (33-35), V (36-40), w których wykonywano badania ultrasonograficzne.

U każdej pacjentki obliczono wskaźnik BMI przed ciążą oraz wyszczególniono kobiety charakteryzujące się otyłością: (BMI ≥ 30 kg / m²).

Wartości odsetka HbA_{1C} ≤ 6.1% występowały u 72% (71 pacjentek), wartości HbA_{1C} > 6.1% u 28% (28 pacjentek) ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM). Wartości HbA_{1C} ≤ 6.1% występowały u 60% (97 pacjentek), wartości HbA_{1C} > 6.1% u 40% (67 pacjentek) ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PGDM) (Tab. 2).

Wartości odsetka HbA_{1C} ≥ 6.5% występowały u 15.2 % (15 pacjentek), wartości HbA_{1C} < 6.5 % u 84.8 % (84 pacjentek) ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM). Wartości HbA_{1C} ≥ 6.5% występowały u 22% (36 pacjentek), wartości HbA_{1C} < 6.5 % u 78% (128 pacjentek) ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PGDM) (Tab. 2).

Wartości odsetka HbA_{1C} ≥ 7.0 % występowały u 4% (4 pacjentek), wartości HbA_{1C} < 7.0 % u 96% (95 pacjentek) ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM). Wartości HbA_{1C} ≥ 7.0 % występowały u 9.7 % (16 pacjentek), wartości HbA_{1C} < 7.0 % u 90.3 % (148 pacjentek) ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PGDM) (Tab. 2).

N (%)	HbA _{1c} ≤ 6.1%	HbA _{1c} > 6.1%	HbA _{1c} ≥ 6.5 %	HbA _{1c} < 6.5 %	HbA _{1c} ≥ 7.0 %	HbA _{1c} < 7.0 %
GDM	71 (72%)	28 (28%)	15 (15.2%)	84 (84.8%)	4 (4%)	95 (96%)
PGDM	97 (60%)	67 (40%)	36 (22%)	128 (78%)	16 (9.7%)	148 (90.3%)

Tab. 2: Tabela przedstawia ilościowy (N) oraz procentowy (%) skład pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) i przedciążową (PGDM) cechujących się odsetkiem hemoglobiny glikowanej: HbA_{1c} ≤ 6,1%, HbA_{1c} > 6,1%, ≥ 6.5%, <6.5%, ≥ 7.0%, < 7.0%.

Wartość średnia odsetka HbA_{1c} u pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM) wynosiła: 5.8 ± 0.7 (mediana-5.7). Wartość średnia odsetka HbA_{1c} u pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM) wynosiła: 6.0 ± 0.9 (mediana-6).

U pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM) w I okresie ciąży: średnia wartość odsetka HbA_{1c} wynosiła: 5.4±0.5% (mediana-5.4). U pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM) w II okresie ciąży: średnia wartość odsetka HbA_{1c} wynosiła: 5.7 ± 0.5% (mediana-5.6). U pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM) w III okresie ciąży: średnia wartość odsetka HbA_{1c} wynosiła: 6.0±0.9% (mediana-5.8). U pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM) w IV okresie ciąży: średnia wartość odsetka HbA_{1c} wynosiła: 6.0±0.8% (mediana-5.7). U pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM) w V okresie ciąży: średnia wartość odsetka HbA_{1c} wynosiła: 5.8±0.4% (mediana-5.8) (Tab. 3).

GDM	I (23 – 24)	II (25 – 29)	III (30 – 32)	IV (33 – 35)	V (36 – 40)
HbA _{1c} [%]	5.4 ± 0.5 (mediana-5.4)	5.7 ± 0.5 (mediana-5.6)	6 ± 0.9 (mediana-5.8)	6 ± 0.8 (mediana-5.7)	5.8 ± 0.4 (mediana-5.8)

Tab. 3: Tabela przedstawiająca rozkład średnich wartości HbA_{1c} ± SD (mediana) u pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM) w poszczególnych okresach (tygodniach ciąży), SD - odchylenie standardowe.

U pacjentek ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PGDM) w I okresie ciąży: średnia wartość odsetka HbA_{1c} wynosiła: 5.6±0.7% (mediana-5.5). U pacjentek ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PGDM) w II okresie ciąży: średnia wartość odsetka HbA_{1c} wynosiła: 6.3±0.8% (mediana-6.1). U pacjentek ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PGDM) w III okresie ciąży: średnia wartość odsetka HbA_{1c} wynosiła: 6 ± 0.8% (mediana-6). U pacjentek ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PGDM) w IV okresie ciąży: średnia wartość odsetka HbA_{1c} wynosiła: 6.2±1.1% (mediana-6.2). U pacjentek ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PGDM) w V okresie ciąży: średnia wartość odsetka HbA_{1c} wynosiła: 6.2 ± 0.9% (mediana-6.2) (Tab. 4).

PGDM	I (23-24)	II (25-29)	III (30-32)	IV (33-35)	V (36-40)
HbA _{1c} [%]	5.6 ± 0.7 (mediana-5.5)	6.3 ± 0.8 (mediana-6.1)	6 ± 0.8 (mediana-6)	6.2 ± 1.1 (mediana-6.2)	6.2 ± 0.9 (mediana-6.2)

Tab. 4: Tabela przedstawiająca rozkład średnich wartości HbA_{1c} ± SD (mediana) u pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM) w poszczególnych okresach (tygodniach ciąży), SD - odchylenie standardowe.

BMI \geq 30 [kg/m²] jest określane jako otyłość [16, 22]. W grupie pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM) (n = 99) wyróżniono (n=24) z otyłością (24.2%). W grupie pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM) (n= 164) wyróżniono (n=9) z otyłością (5.4%).

I Okresie ciąży w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM), (n = 10) stwierdzono występowanie otyłości [BMI > 30 kg/m²] u 10 % kobiet (n=1). W II Okresie ciąży w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM), (n = 21) stwierdzono występowanie otyłości u 23.8 % kobiet (n=5). W III Okresie ciąży w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM), (n=27) stwierdzono występowanie otyłości u 30 % kobiet (n=8). W IV Okresie ciąży w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM), (n = 16) stwierdzono występowanie otyłości u 31.2 % kobiet (n=5). W V Okresie ciąży w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM), (n = 25) stwierdzono występowanie otyłości u 20% kobiet (n=5) (Tab. 5).

W I Okresie ciąży w grupie pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM), (n = 39) stwierdzono występowanie otyłości [kg/m²] u 5.1% kobiet (n=2). W II Okresie ciąży w grupie pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM), (n = 27) stwierdzono występowanie otyłości [kg/m²] u 3.7% kobiet (n=1). W III Okresie ciąży w grupie pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM), (n = 34) stwierdzono występowanie otyłości [kg/m²] u 5.8% kobiet (n=2). W IV Okresie ciąży w grupie pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM), (n = 27) stwierdzono występowanie otyłości [kg/m²] u 3.7% kobiet (n=1). W V Okresie ciąży w grupie pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM), (n = 37) stwierdzono występowanie otyłości [kg/m²] u 8.1% kobiet (n=3) (Tab. 5).

BMI \geq 30 [kg/m ²] [N, (%)]					
Okres (tygodnie ciąży)	I (23-24)	II (25-29)	III (30-32)	IV (33-35)	V (36-40)
GDM	1 (10%)	5 (23.8%)	8 (30%)	5 (31.2%)	5 (20%)
PGDM	2 (5.1%)	1 (3.7%)	2 (5.8%)	1 (3.7%)	3 (8.1%)

Tab. 5 : Tabela przedstawiająca ilościowy [N] oraz procentowy (%) rozkład otyłych pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM) oraz przedciążową (PGDM) w poszczególnych okresach (tygodniach ciąży).

3. 3. LGA i makrosomia w ciąży powikłanej cukrzycą

LGA jest to nadmierne wzrastanie płodu definiowane jako masa \geq 90 percentyla dla danego tygodnia ciąży. W celu zdiagnozowania LGA korzystano z referencyjnych wartości masy ciała płodu ujednoczonych dla obu płci i opisanych przez Dubiela M. i wsp. [162]. Wszystkie noworodki urodzone z masą $>$ 4000g zostały zakwalifikowane jako makrosomiczne.

Spośród wszystkich pacjentek ciężarnych z cukrzycą (GDM, PGDM) biorących udział w badaniu LGA potwierdzono u 28 oraz makrosomię u 43 noworodków w dniu porodu.

W grupie pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), (n= 99), stwierdzono występowanie u 11 przypadków LGA, co stanowiło 11.1% oraz u 14 przypadków makrosomii, co stanowiło 14.1% wszystkich pacjentek z tej grupy. W grupie pacjentek ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PGDM), (n= 164), stwierdzono występowanie dla 17 przypadków LGA, co stanowiło 10.3% oraz dla 29 przypadków makrosomii, co stanowiło 17.6% wszystkich pacjentek z tej grupy.

4. METODY PRACY

4. 1. Ultrasonograficzna ocena wzrastania oraz masy ciała płodu

Badanie ultrasonograficzne oceniało następujące parametry wzrastania płodu: wielkość wątroby i serca, wielkość popłodu: łożyska i pępowiny, jak również obwodu brzucha i szerokości podskórnej tkanki tłuszczowej zlokalizowanej wokół brzucha płodu. Po przeprowadzeniu diagnostyki ultrasonograficznej wzrastania płodu wykonywano u każdej pacjentki ciężarnej analizę masy ciała płodu ≤ 7 dni przed porodem. Po porodzie analizowano dane dotyczące masy urodzeniowej noworodków oraz kwalifikowano je według siatek centylowych [162].

Badania ultrasonograficzne wykonano za pomocą aparatu ultrasonograficznego ALOKA ProSound Alpha 10 wyprodukowanego przez japońską firmę ALOKA CO. Ltd. przy użyciu sondy przezbrzuszej o częstotliwości 3.5 MHz. ALOKA jest cyfrowym aparatem przeznaczonym do wykonywania badań klinicznych w takich dziedzinach medycyny jak: medycyna wewnętrzna, położnictwo i ginekologia, urologia, chirurgia naczyniowa czy ortopedia. Za jego pośrednictwem możliwe jest obrazowanie przezczaszkowe oraz śródoperacyjne, a także wysokospecjalistyczne obrazowanie przezprzełykowe. Ultrasonograf ten zawiera programy do wykonywania badań trójwymiarowych i czterowymiarowych nowej generacji. Posiada certyfikat CE, ISO 9001. Niewątpliwą zaletą ALOKI ProSound Alpha 10 jest nowatorska technologia Ultimate Compounding Technologies oraz unikalny tryb obrazowania przepływów naczyniowych Extended Flow (eFlow), który przewyższa czułość i rozdzielczość obrazowania w trybie Power Doppler.

Wszystkie badania wykonywała autorka pracy samodzielnie, po uzyskaniu zgody Komisji Badań Bioetycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu nr 115 / 10. Docelowo zaplanowano wykonanie badań ultrasonograficznych w następujących pięciu okresach czasowych: okres I w czasie: (23-24), okres II: (25-29), okres III: (30-32), okres IV : (33-35) i okres V: (36-40) tygodnie ciąży.

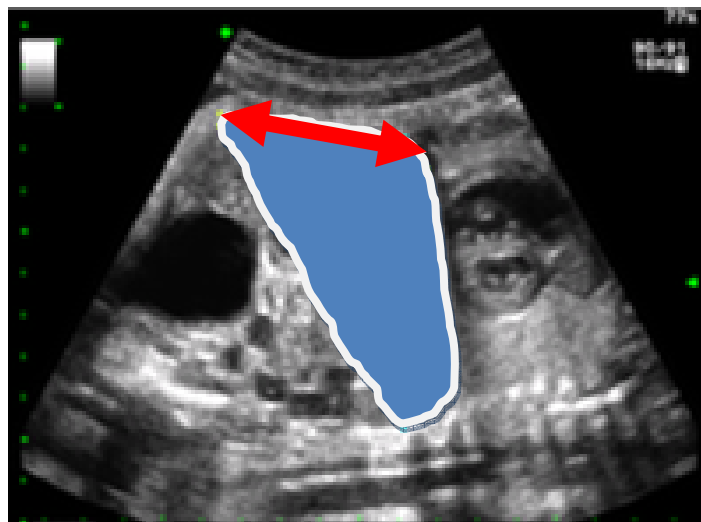
Warunkiem włączenia pacjentki ciężarnej do ostatecznej analizy było przeprowadzenie u niej badań ultrasonograficznych oceniających wzrastanie płodu w dowolnych, co najmniej dwóch z pięciu okresów (I-V) oraz wykonanie badania ultrasonograficznego analizującego masę ciała płodu ≤ 7 dni przed porodem.

Badania wykonywano w Klinice Położnictwa i Chorób Kobietych i/lub Pracowni Ultrasonograficznej i/lub Poradni Ultrasonograficznej i Badań Prenatalnych i/lub na Oddziale Porodowym Ginekologiczno- Położniczego Szpitala Klinicznego (GPSK) w Poznaniu. Poniżej wyjaśniono szczegółowo techniczne elementy prawidłowego ultrasonograficznego badania wzrastania oraz przedstawiono metody oceny masy ciała płodu.

4.2. Prenatalne pomiary ultrasonograficzne wielkości wątroby płodu

Ocena wielkości wątroby płodu została wykonana poprzez pomiar ultrasonograficzny długości jej prawego płata. Do uzyskania właściwego pomiaru należało w pierwszej kolejności zastosować odpowiednie ustawienia ostrości oraz powiększenie obrazu w celu dokładnego określenia granic echogenicznych pomiędzy poszczególnymi strukturami płodowymi sąsiadującymi z wątrobą.

Prawy płat wątrobowy był obrazowany w płaszczyźnie strzałkowej brzucha płodu. Na poniższym przykładowym zdjęciu (Ryc. 5) wykonanym podczas jednego z badań ultrasonograficznych widzimy kolejno od strony lewej do prawej: serce i płuca, kopułę przepony, wątrobę, jelita i pęcherz moczowy płodu.



Ryc. 5: Ultrasonograficzne obrazowanie wątroby płodu w płaszczyźnie strzałkowej z zaznaczeniem długości prawego płata wątroby. Strzałka przedstawia długość prawego płata wątroby i rozciąga się od kopuły przepony do koniuszka prawego płata wątroby.

Podczas każdego badania wykonywano trzykrotnie analizę długości prawego płata wątroby od kopuły przepony (przy prawej granicy serca z płucem) do koniuszka prawego płata wątroby i rozpatrywano wartość średnią z trzech pomiarów jako wartość prawidłową (Ryc. 5). Analizowano trzy pomiary długości prawego płata

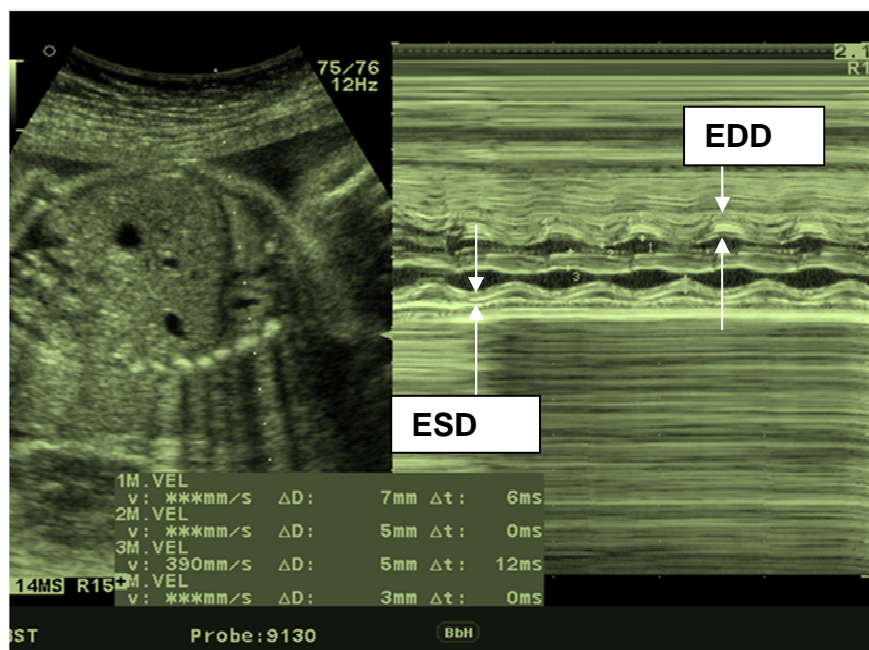
wątroby, o ile ich powtarzalność została zachowana, co rozumiano jako występowanie różnicy pomiędzy trzema pomiarami wynoszącej ≤ 2 mm. Metoda wykonywania badania ultrasonograficznego wielkości wątroby w okresie płodowym została przeprowadzona zgodnie z dostępnymi doniesieniami literaturowymi [98-103].

Zmierzone wartości długości wątroby rozpatrywano w oparciu o określone normy referencyjne dla ciąży o przebiegu prawidłowym, zgodnie z ustaleniami przedstawionymi przez Vintzileosa AM. i wsp. [98]. W przypadku obserwowanej długości wątroby równej lub przekraczającej podwójne odchylenie standardowe (2 SD) od wartości średniej odpowiedniej dla danego tygodnia ciąży wynik rozpatrywano jako nieprawidłowy, świadczący o powiększeniu wielkości wątroby płodowej [98].

4.3. Prenatalne pomiary ultrasonograficzne parametrów oceny serca płodu

Celem ultrasonograficznego badania prenatalnego serca w analizowanych grupach ciężarnych z cukrzycą było poszukiwanie przypadków patologicznej hipertrofii (kardiomiopatii przerostowej) o etiologii cukrzycowej i ocena kurczliwości serca. Cel ten został przeprowadzany przez ocenę ultrasonograficzną szerokości ściany komory lewej, prawej i przegrody międzykomorowej serca płodu wykonanej w czasie rzeczywistym, w prezentacji M - mode podczas fazy skurczowej i rozkurczowej serca.

Do uzyskania dokładnych pomiarów ustawiano obraz na przekroju strzałkowym klatki piersiowej płodu uwidaczniając jednocześnie serce w osi krótkiej w odpowiednim powiększeniu. Do oceny szczegółowej serca wymagano ustawienia poziomego przegrody międzykomorowej oraz komór lewej i prawej. Na zdjęciu poniżej (Ryc. 6) przedstawiono przykładowe badanie w prezentacji M - mode. Na zdjęciu dostrzegamy: serce, kopułę przepony oraz wątrobę.



Ryc. 6: Ultrasonograficzna metoda oceny ilościowej szerokości ściany serca płodu w czasie rzeczywistym w trybie M - mode. Zaznaczono strzałkami miejsca maksymalnego (EDD) i minimalnego (ESD) rozciągnięcia mięśniówki serca.

Prezentacja M - mode przy użyciu znaczników (kursorów) pozwala nam na szczegółowy pomiar szerokości ściany lewej, prawej komory i przegrody międzykomorowej podczas fazy skurczu i rozkurczu. Znaczniki (kursory) powinny być umieszczane prostopadle do mięśniówki komory lewej, prawej i przegrody międzykomorowej, na poziomie zastawek przedsionkowo- komorowych. Docelowo w badaniu wykonywano następujące obliczenia: wymiar końcowo- skurczowy (ESD) i wymiar końcowo- rozkurczowy (EDD) odpowiednio dla każdej z komór serca i dla przegrody międzykomorowej. Parametry te oceniają maksymalne i minimalne rozciągnięcie ścian komór i przegrody międzykomorowej serca płodu.

Na Ryc. 6 przedstawiono strzałkami miejsca odpowiadające maksymalnemu i minimalnemu rozciągnięciu ścian serca, w których dokonywano pomiarów ESD i EDD. Dla lewej, prawej komory i przegrody międzykomorowej obliczano wskaźniki skracania (SF) według wzoru:

$$SF (\%) = ([EDD- ESD] \times 100 / EDD)$$

Prawidłowy wskaźnika skracania (SF) jest zachowany w zakresie: 28- 40%. Do analizy ostatecznej wielkości serca płodu wyeliminowano przypadki występowania kardiomegalii, na podstawie oceny wskaźnika H^A / Th^A . Wskaźnik $H^A /$

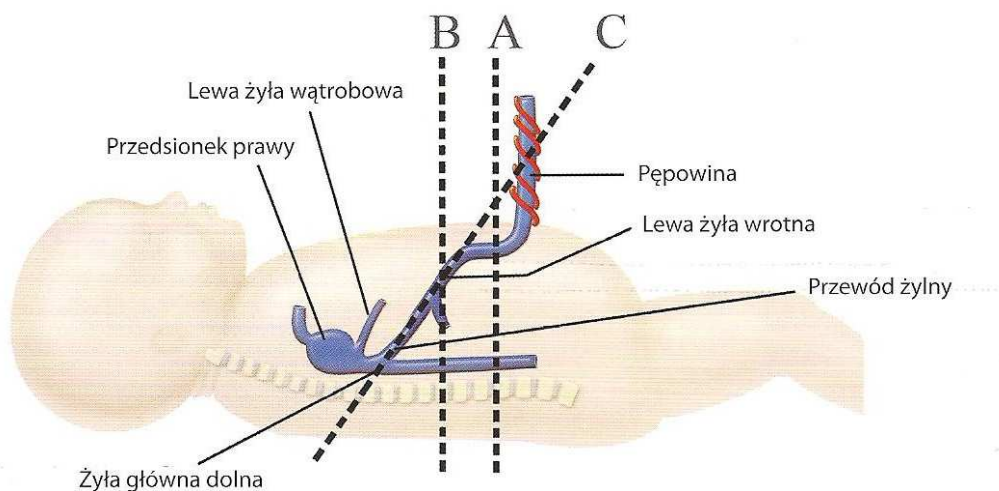
Th^A jest stosunkiem pola powierzchni czterech jam serca do pola powierzchni klatki piersiowej ocenianym na tym samym przekroju poprzecznym (H^A – Heart area, Th^A – Thoracic area) i za prawidłowe wartości uznano wszystkie wskaźniki $\leq 0,3$, podczas gdy kardiomegalia jest rozpoznawana dla wartości ≥ 0.4 [119,121-127, 131, 165].

Na podstawie wykonanych obliczeń wskaźników skracania (SF) dla ścian komór i przegrody międzykomorowej rozpatrywano wartości $SF < 28\%$ jako hipokinezę, natomiast wartości $> 40\%$ jako hiperkinęzę komorową lub przegrodową. Spośród zmierzonych wymiarów serca płodu w badaniu M-mode szczególną uwagę poświęcono ocenie wymiaru końcowo- rozkurczowego (EDD - End Diastolic Diameter) odpowiednio dla każdej z ścian komór serca i dla przegrody międzykomorowej [119,121-127,131,165].

Zmierzone wartości EDD dla poszczególnych ścian komór i przegrody międzykomorowej odpowiadające 97.5 percentylowi dla danego tygodnia ciąży charakteryzują hipertrofię serca płodu (przerost komorowy serca płodu), co zostało opracowane przez Firpo C. i wsp. [163]. I tak dla przykładu można określić, że patologiczny przerost przegrody międzykomorowej serca płodu rozpoznajemy w 24 tygodniu dla wartości ≥ 0.3 cm, natomiast w 34 tygodniu dla wartości ≥ 0.4 cm. Na tej podstawie stwierdzano występowanie przerostów komorowo- przegrodowych ścian serca płodu w poniższej pracy.

4.4. Ocena ultrasonograficzna obwodu brzucha, szerokości podskórnej tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu

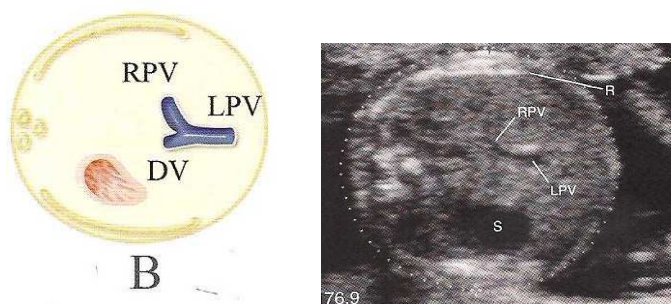
Obwód brzucha płodu (AC) został zmierzony, zgodnie z obowiązującymi zasadami w ultrasonografii płodowej, w miejscu największej poprzecznej średnicy wątroby. Miejsce to odpowiada płaszczyźnie przekroju brzucha, na wysokości której dochodzi do połączenia prawej i lewej żyły wrotnej. Prawidłowy poprzeczny przekrój brzucha płodu powinien zostać wykonany przy uwidocznionym żołądku oraz bocznie zlokalizowanych żebrach. Po uzyskaniu odpowiedniego obrazu i unieruchomieniu go należy dopasować elipsę do brzegu skóry brzucha, a nie jak to ma miejsce przy pomiarach głowy płodu, do struktur kostnych. Należy zaznaczyć, że pomiar obwodu brzucha cechuje się największą zmiennością, w porównaniu z pozostałymi parametrami biometrycznymi płodu: BPD, HC, FL. Występująca zmienność jest wynikiem błędu pomiaru [159,160,164,167,168]. Poniżej przedstawiam ryciny: (Ryc. 7-10) obrazujące prawidłowe i nieprawidłowe sposoby pomiaru obwodu brzucha płodu [164].



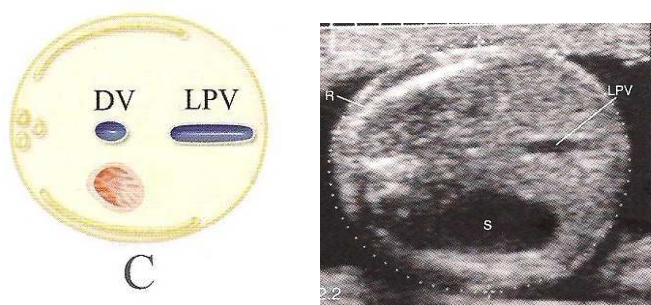
Ryc. 7: Rycina przedstawia trzy płaszczyzny przekroju płodu: A, B, C. A, C – są to nieprawidłowe płaszczyzny przekroju, B – jest to prawidłowa płaszczyzna przekroju do wykonania właściwego pomiaru obwodu brzucha płodu [164].



Ryc. 8: Rycina przedstawia schematycznie oraz za pomocą obrazu ultrasonograficznego nieprawidłową płaszczyznę przekroju brzucha. Jest to płaszczyzna przedstawiająca krótki odcinek żyły pępowinowej (UV- Umbilical Vein). Na zdjęciu ultrasonograficznym nie uwidoczniło się linii żeber oraz żołądka. W tej płaszczyźnie biegnącej za bardzo doogonowo lepiej niż żołądek jest uwidocznił się pęcherzyk żółciowy (GB - Gall bladder). Uwidocznienie takiej nieprawidłowej płaszczyzny doprowadza do niedoszacowania pomiaru obwodu brzucha płodu [164].



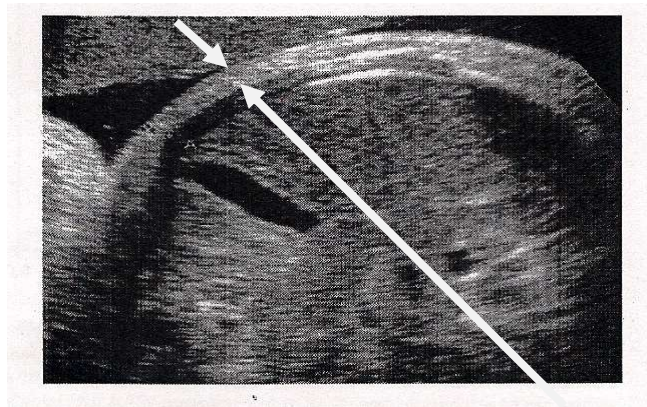
Ryc. 9: Rycina przedstawia schematycznie oraz za pomocą obrazu ultrasonograficznego prawidłową płaszczyznę przekroju brzucha. Jest to płaszczyzna przedstawiająca połączenie lewej i prawej żyły wrotnej przypominające kształtem „kij hokejowy”. (LPV - Left Portal Vein, RPV- Right Portal Vein- lewa i prawa żyła wrotna). Na zdjęciu ultrasonograficznym uwidoczniło się symetryczne linie żeber oraz żołądek. Zostały spełnione cztery niezbędne warunki do odpowiedniego pomiaru obwodu brzucha płodu: 1. uzyskanie prawidłowej płaszczyzny przekroju brzucha, 2. uwidocznienie żeber, 3. uwidocznienie żołądka oraz 4. dopasowanie elipsy do brzegów skóry [164].



Ryc. 10: Rycina przedstawia schematycznie oraz za pomocą obrazu ultrasonograficznego nieprawidłową płaszczyznę przekroju brzucha. Jest to płaszczyzna leżąca wzdłuż przebiegu lewej żyły wrotnej (LPV- Left Portal Vein- lewa żyła wrotna). Płaszczyzna ta nie biegnie prostopadle do kręgosłupa, lecz jest nachylona nieprawidłowo do niego pod kątem ostrym. Kształt obwodu brzucha jest nieprawidłowo wydłużony i eliptyczny. Nie zachowano symetrii żeber. Uwidocznienie takiej nieprawidłowej płaszczyzny doprowadza do nadszacowania pomiaru obwodu brzucha płodu i jest błędem bardzo powszechnie spotykanym w praktyce położniczej. (DV- Ductus Venosus- przewód żylny) [164].

Wszystkie pomiary wielkości obwodu brzucha płodu ≥ 90 percentylowi dla danego tygodnia ciąży uznano jako powiększone, odnosząc się do obliczeń zaproponowanych przez Hadlocka FP. [157,158].

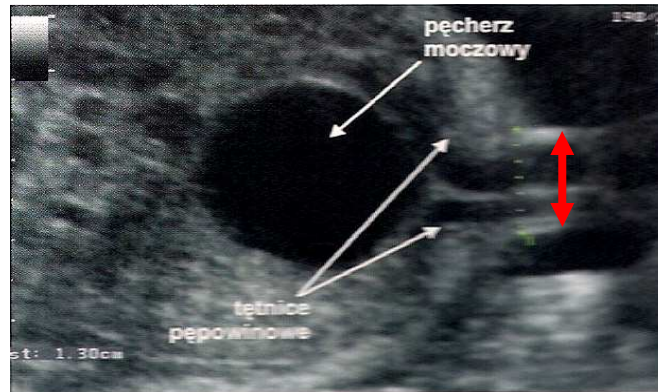
Sposób pomiaru szerokości podskórnej tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu został wykonany, zgodnie z wytycznymi przedstawionymi przez Higginsa MF. i wsp. [75]. Wykonywano go na przekroju poprzecznym brzucha, w okolicy około 2-3 cm oddalonej od miejsca przyczepu brzusznego pępownicy, co przedstawiono na zdjęciu (Ryc. 11). Należy podkreślić, że pomiar ten ma prawidłowo obejmować skórę i podskórną tkankę tłuszczową, a więc obejmuje on odcinek od zewnętrznej hiperechogenicznej skóry do wewnętrznej hiperechogenicznej krawędzi tkanki podskórnej, co oznakowano za pomocą strzałek na Ryc. 11.



Ryc. 11: Rycina przedstawia obraz ultrasonograficzny poprzecznego przekroju brzucha płodu, na wysokości którego, w odległości około 2 – 3 cm od przyczepu brzusznego pępownicy wykonywano pomiary szerokości podskórnej tkanki tłuszczowej.

4.5. Pomiary wielkości pępowiny i łożyska w ultrasonografii

Ocena wielkości pępowiny została wykonana na jej przekroju podłużnym przy przyczepie brzusznej, co przedstawiono na zdjęciu ultrasonograficznym (Ryc. 12). Pomiar obejmuje odcinek od zewnętrznej krawędzi hiperechogenicznej do zewnętrznej krawędzi hiperechogenicznej pępowiny.



Ryc. 12: Rycina przedstawia ultrasonograficzny pomiar szerokości pępowiny na przekroju podłużnym przy przyczepie brzusznej oznaczony za pomocą strzałki. Uwidoczniono pęcherz moczowy płodu.

Ocena wielkości łożyska została wykonana w najszerszej części jego wymiaru podłużnego, przy wykluczeniu z analizy łożysk nieprawidłowo umiejscowionych, przodujących, nisko schodzących, przypadków przedwczesnego oddzielania się łożyska, niewydolności łożyskowej stwierdzanej w badaniu dopplerowskim czy też nieprawidłowych zwapnień oraz torbieli łożyska.



Ryc. 13: Obraz ultrasonograficzny łożyska zlokalizowanego na ścianie przedniej macicy. Strzałka przedstawia szerokość łożyska w najszerszej linii wymiaru podłużnego.

4.6. Ocena ultrasonograficzna masy płodu według formuł biometrycznych: Sheparda, Campbella, Hadlocka 1, Hadlocka 2, Hadlocka 3, Harta

Ocena ultrasonograficzna masy płodu była wykonana dzięki użyciu logarytmicznych formuł biometrycznych: Sheparda, Campbella, Hadlocka1, Hadlocka2, Hadlocka3 i Harta [87, 155-159].

Pomiary masy płodu wykonywano ≤ 7 dni przed porodem. Poniżej w formie tabeli przedstawiono wszystkie zastosowane w pracy metody ultrasonograficzne wraz z ich pełnymi wzorami logarytmicznymi. Klasyczne formuły ultrasonograficzne oceny masy ciała płodu wymagają użycia parametrów biometrycznych płodu: (BPD, HC, AC, FL), nowa formuła Harta zawiera w swoim wzorze dodatkowe informacje o masie ciała ciężarnej matki (MW- Maternal Weight) ≤ 7 dni przed porodem (Tab. 6).

Formuły ultrasonograficzne	Wzory logarytmiczne
Shepard:	$\text{Log}_{10} \text{EFW} = -1,7492 + 0,166 (\text{BPD}) + 0,046 (\text{AC}) - (2,646 [(\text{AC}) \times (\text{BPD})] / 100)$
Campbell:	$\text{Log}_e \text{EFW} = -4,564 + 0,282 \text{AC} - 0,00331 \text{AC}^2$
Hadlock 1	$\text{Log}_{10} \text{EFW} = 1,3596 - 0,00386 \text{AC} \times \text{FL} + 0,0064 \text{HC} + 0,00061 \text{BPD} \times \text{AC} + 0,0424 \text{AC} + 0,174 \text{FL}$
Hadlock 2	$\text{Log}_{10} \text{EFW} = 1,304 + 0,05281 \text{AC} + 0,1938 \text{FL} - 0,004 \text{AC} \times \text{FL}$
Hadlock 3	$\text{Log}_{10} \text{EFW} = 1,335 - 0,0034 \text{AC} \times \text{FL} + 0,0316 \text{BPD} + 0,0457 \text{AC} + 0,1623 \text{FL}$
Hart:	$\text{Log}_e \text{EFW} = 7,6377445039 + 0,0002951035 \times \text{MW} + 0,0003949464 \text{HC} + 0,0005241529 \text{AC} + 0,0048698624 \text{FL}$

Tab. 6: Tabela przedstawia logarytmiczne formuły ultrasonograficzne oceny masy płodu [87,155-159].

4.7. Parametry wyrównania metabolicznego ciężarnych chorujących na cukrzycę

Każda pacjentka z cukrzycą wklajającą ciążę miała wykonywane oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} w hemolizacie krwi pełnej za pomocą turbimetrycznej metody immunoinhibicyjnej w Centralnym Laboratorium GPSK UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Pomiary stężenia hemoglobiny glikowanej pochodziły z danych tygodni (okresów ciąży), w których wykonywano ocenę ultrasonograficzną płodu. Pacjentki prawidłowo wyrównane glikemicznie cechowały się wartościami HbA_{1c} ≤ 6.1% [6], wszystkie pozostałe podzielono na grupy cechujące się następującymi odsetkami wartości hemoglobiny glikowanej: > 6.1%, ≥ 6.5%, < 6.5%, ≥ 7.0 %, < 7.0%.

Wyrównanie metaboliczne zostało również scharakteryzowane przez ocenę BMI przed ciążą [kg/m²] [16]. BMI wyliczano jako iloraz masy ciała ciężarnej przed ciążą [kg] oraz kwadrat wzrostu [m²]. Na tej podstawie charakteryzowano pacjentki otyłe z BMI ≥ 30[kg/m²]. U pacjentek z grupy kontrolnej nie chorujących na cukrzycę wykluczono przypadki z otyłością oraz nadmiernym przyrostem masy ciała w ciąży [16].

4.8. LGA i makrosomia o etiologii cukrzycowej

LGA jest to nadmierne wzrastanie płodu definiowane jako masa ≥ 90 percentyla dla danego tygodnia ciąży. W ciąży LGA jest diagnozowane na podstawie ultrasonograficznej oceny masy płodu. W celu zdiagnozowania LGA korzystano z referencyjnych wartości masy ciała płodu ujednoczonych dla obu płci i opisanych przez Dubiela M. i wsp. [162]. Nadmierne wzrastanie zostało ocenione w poniższym badaniu w pierwszej dobie życia u noworodków, na podstawie danych mas pourodzeniowych. Wszystkie noworodki urodzone z masą > 4000g zostały zakwalifikowane jako makrosomiczne [162].

4.9. Metody statystyczne

Analizowane dane pochodziły z dwóch skal pomiarowych: interwałowej i nominalnej. Porównanie dwóch grup w skali interwałowej wykonano przy pomocy testu t - Studenta. W przypadku porównywania więcej niż dwóch grup jednocześnie zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA). W przypadku wykazania istotnych różnic, zastosowano testy post-hoc Tukey'a w celu wyznaczenia grup jednorodnych.

Przed zastosowaniem powyższych analiz sprawdzono, czy analizowane dane spełniają wymagane założenia, to znaczy zgodności danych z rozkładem normalnym za pomocą testu Shapiro-Wilka oraz testu jednorodności wariancji. Jednorodność wariancji w przypadku porównywania dwóch grup sprawdzano za pomocą testu Fishera-Snedecora, a w przypadku porównywania więcej niż dwóch grup jednocześnie zastosowano test Levene'a. Wyniki danych ilościowych przedstawiono przy pomocy średniej i odchylenia standardowego (SD).

Dane pochodzące ze skali nominalnej analizowano przy pomocy testu niezależności Chi-kwadrat lub, w przypadku małych licznosci obserwowanych, dokładnego testu Fishera. Dane jakościowe zostały przedstawione za pomocą procentów. Dla istotnych predyktorów wystąpienia makrosomii lub LGA wyznaczano dodatkowo iloraz szans wraz z 95% przedziałem ufności.

Analizując istotność różnic w odsetkach błędów analizowanych modeli regresyjnych (Shepard, Campbell, Hadlock1, Hadlock2, Hadlock3) przewidujących wagę płodu w określonych procentowych przedziałach błędu z modelem HART zastosowano test McNemary.

Badanie zależności pomiędzy analizowanymi zmiennymi ilościowymi dokonano przy pomocy współczynnika korelacji Pearsona. Istotność współczynników korelacji analizowano przy pomocy testu t - Studenta. Analizy statystycznej dokonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 8.0 (StatSoft) oraz pakietu GraphPad 3.06 (GraphPad Software). Wszystkie testy były analizowane na poziomie istotności $p = 0.05$.

5. WYNIKI

5.1. Prenatalna ocena wątroby płodu jako markera LGA i makrosomii w ciąży powikłanej cukrzycą

W badaniu nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy średnimi wartościami długości wątroby płodowej mierzonej ultrasonograficznie w poszczególnych tygodniach (okresach ciąży) dla trzech grup badanych pacjentek: GDM (n=99), PGDM (n=164), K (n=63), natomiast zwraca uwagę trend związany z występowaniem wyższych wartości w grupie ciężarnych chorujących na cukrzycę w odniesieniu do grupy kontrolnej: (Tab.7).

Długość wątroby płodu – LIVER DIAMETER (LD) [mm]				
Tygodnie (okresy ciąży)	GDM	PGDM	K	P
I (23 -24)	28.3 ± 3.8	27.4 ± 5.2	24.7 ± 3.8	NS
II (25 -29)	35.8 ± 7.2	33.7 ± 7.9	33.5 ± 0.8	NS
III (30 – 32)	41.8 ± 8.6	38.9 ± 7.9	39.2 ± 1.5	NS
IV (33 -35)	45.2 ± 7.8	45.3 ± 10.1	43.5 ± 1.5	NS
V (36 – 40)	53.2 ± 11.8	51.5 ± 10.2	50 ± 8.9	NS

Tab.7: Tabela przedstawia średnie wartości długości wątroby płodu w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży dla pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), z cukrzycą przedciążową (PGDM) i z grupy kontrolnej (K), NS- nieistotne statystycznie różnice pomiędzy grupami badanymi.

W badaniu uzyskano istotne powiększenie wartości długości wątroby płodu LD [mm] w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (PGDM): wraz z współistniejącym LGA w 36-40 tygodniach oraz wraz z współwystępującą makrosomią w 33-35 i 36-40 tygodniach, ($p=0.05$), co zamieszczono w tabeli 12: (Tab. 8).

Długość wątroby - LD - LIVER DIAMETER [mm]							
OKRES (TYGODNIE)	TYP CUKRZYCY	LGA	brak LGA	P	MAKROSOMIA	BRAK MAKROSOMII	P
I (23 – 24)	PGDM	30.3 ± 2.1	27.2 ± 5.3	NS	27.5 ± 5.3	27.2 ± 4.5	NS
	GDM	28.6 ± 3.1	25.0 ± 0.0	NS	28.5 ± 3.9	25.0 ± 0.0	NS
II (25 -29)	PGDM	34.6 ± 3.2	33.6 ± 8.3	NS	35.1 ± 7.8	28.8 ± 6.6	NS
	GDM	46.5 ± 0.7	34.6 ± 6.7	NS	44.3 ± 5.5	33.8 ± 6.2	NS
III (30 -32)	PGDM	42 ± 8.4	38.7 ± 7.9	NS	39 ± 7.7	38.9 ± 8.0	NS
	GDM	41.9 ± 8.9	41 ± 5.5	NS	42.2 ± 5.2	41.7 ± 9.1	NS
IV (33-35)	PGDM	57 ± 15.5	44.4 ± 9.3	NS	56 ± 11.0	42.3 ± 7.6	0.0017
	GDM	45.5 ± 5.6	43 ± 8.18	NS	45.5 ± 8.1	44 ± 5.6	NS
V (36-40)	PGDM	60.5 ± 11.1	49.4 ± 8.8	0.0073	63.8 ± 6.6	48.6 ± 8.6	0.0001
	GDM	58.4 ± 3.8	52.4 ± 12.3	NS	58.4 ± 3.8	52.4 ± 12.3	NS

Tab. 8: Tabela przedstawia różnice pomiędzy wartościami wielkości wątroby (długości wątroby LD - Liver Diameter) u pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM), ciążową (GDM) wraz z towarzyszącymi LGA i makrosomią oraz u pacjentek bez występowania LGA i bez makrosomii o podłożu cukrzycowym w IV i V okresach ciąży, p = poziom istotności, NS – nieistotne statystycznie.

Stwierdzono, że powiększenie wątroby płodu (LD \geq 2SD) od wartości referencyjnej [83] u pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM) zwiększa 4 razy ryzyko wystąpienia LGA: OR=4.95% CI: (1.51- 13) oraz 3.6 razy ryzyko makrosomii: OR= 3.6, 95% CI: (1.45- 9.1):(Tab. 9).

W ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (PGDM) przy stwierdzeniu powiększenia wątroby płodowej w IV Okresie ciąży (33-35 tygodnie) wyliczono 9,5 razy zwiększone ryzyko wystąpienia makrosomii: OR= 9.5; 95% CI: (1.090- 82.769), natomiast w V Okresie ciąży (36-40 tygodnie) 39 razy zwiększone ryzyko makrosomii: OR= 39; 95% CI: (3.665- 415.06) i 12.5 razy zwiększone ryzyko LGA: OR= 12.5; 95% CI: (1.868- 83.634): (Tab.9).

Długość wątroby - LD – LIVER DIAMETER \geq 2 SD [mm]						
PGDM	OR	I okres (23-24)	II okres (25-29)	III okres (30-32)	IV okres (33-35)	V okres (36-40)
	MAKROSOMIA	OR = 3.6				
	LGA	OR = 4				
	MAKROSOMIA				OR =9.5	OR =39
	LGA					OR=12.5

Tab.9: Tabela przedstawia ilorazy szans (OR- Odds Ratios) występowania makrosomii i LGA u pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM), przy powiększeniu wątroby płodu (LD- Liver Diameter \geq 2 SD), w okresach ciąży (tygodniach). OR = 3.6 (95% CI: 1.457- 9.161), OR= 4 (95% CI: 1.517- 13.025), OR = 9.5 (95% CI: 1.090 – 82.769), OR = 39 (95% CI: 3.665 – 415.06), OR = 12.5 (95% CI: 1.868 – 83.634). Zaznaczone zostały tylko istotne statystycznie zależności, 95% CI > 1.

W celu odniesienia się do powyższych wyników dotyczących oceny wielkości wątroby płodu jako parametru (markera) ultrasonograficznego nadmiernego wzrastania płodu wykonano również ocenę ryzyka występowania LGA i makrosomii w zależności od powiększonego obwodu brzucha płodu (AC). Średnie wartości obwodu brzucha w poszczególnych okresach/tygodniach ciąży dla pacjentek chorujących na cukrzycę oraz z grupy kontrolnej przedstawiono w rozdziale 5.3 w tabeli 13.

Powiększony obwód brzucha oceniony ultrasonograficznie (AC \geq 90 percentyla według wartości referencyjnych przedstawionych przez Hadlocka FP. [143, 144] w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową (GDM) jest związany z: 3.8 razy podwyższonym ryzykiem makrosomii: OR = 3.8 (95% CI: 1, 141-12.679), w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową jest związany z: 9 razy podwyższonym ryzykiem LGA: OR = 9 (95% CI: 3.096-26.582) i 10 razy podwyższonym ryzykiem makrosomii: OR = 10 (95% CI: 4.249 – 26.630): (Tab. 10).

W ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (PGDM) powiększony obwód brzucha płodu w 30-32 tygodniach ciąży stanowi o 42 razy podwyższonym ryzyku LGA: OR = 42 (95% CI: 1.662-1068.6) oraz o 20 krotnie podwyższonym ryzyku makrosomii: OR = 20 (95% CI: 2.041-200.96): (Tab. 10).

Powiększony obwód brzucha płodu w 33-35 tygodniach w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (PGDM) jest związany z 50 razy podwyższonym ryzykiem makrosomii: OR = 50 (95% CI: 2.375-1076.1):(Tab. 10).

Powiększony obwód brzucha płodu w 36-40 tygodniach w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (PGDM) jest związany z 6.6 razy wyższym ryzykiem LGA: OR = 6.6 (95% CI: 1.126-39.488) i 54 razy wyższym ryzykiem makrosomii: OR = 54 (95% CI: 4.752-613.69): (Tab. 10).

Obwód brzucha płodu - ABDOMINAL CIRCUMFERENCE – AC ≥ 90 percentyla [mm]						
GDM	OR	I okres (23-24)	II okres (25-29)	III okres (30-32)	IV okres (33-35)	V okres (36-40)
	MAKROSOMIA	OR = 3.8				
PGDM	LGA	OR = 9				
	MAKROSOMIA	OR = 10				
				OR = 20	OR = 50	OR = 54
	LGA			OR = 42		OR = 6.6

Tab. 10: Tabela przedstawia ilorazy szans (OR- Odds Ratios) występowania makrosomii i LGA u pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM), przedciążową (PGDM), przy powiększeniu obwodu brzucha płodu (AC – Abdominal Circumference ≥ 90 percentyla dla danego tygodnia ciąży), w okresach ciąży (tygodniach). OR = 3.8 (95% CI: 1.141- 12.679), OR= 9 (95% CI: 3.096- 26.582), OR = 10 (95% CI: 4.249 – 26.630), OR = 20 (95% CI: 2.041 – 200.96), OR = 42 (95% CI: 1.662 – 1068.6), OR = 50 (95% CI: 2.375 – 1076.1), OR = 54 (95% CI: 4.752 – 613.69), OR = 6.6 (95% CI: 1.126 – 39.488). Zaznaczone zostały tylko istotne statystycznie zależności, 95% CI > 1.

5.2. Badanie ultrasonograficzne wielkości wątroby płodu w zależności od wyrównania metabolicznego u ciężarnej chorującej na cukrzycę

Wyrównanie metaboliczne ocenione na podstawie wartości: HbA_{1c} (< 6.1 % ≥ 6.1 %, ≥ 6.5%, < 6.5 %, ≥ 7.0 %, < 7.0%) oraz BMI pacjentki ciężarnej (30 kg / m² > BMI ≥ 30 kg / m²) nie wpływało istotnie na ultrasonograficznie mierzoną wielkość wątroby płodu w grupie pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową i przedciążową (GDM, PGDM), lecz obserwowano trend związany z występowaniem wyższych wartości wielkości wątroby płodowej w grupie pacjentek cechujących się odsetkiem HbA_{1c} ≥ 6.1 %, ≥ 6.5 %, ≥ 7.0 % oraz BMI ≥ 30 (Tab.11, Tab.12).

DŁUGOŚĆ WĄTROBY PŁODU (LD – LIVER DIAMETER) [mm]							
OKRESY (TYGODNIE)	HbA _{1c} > 6.1 [%]	HbA _{1c} ≤ 6.1 [%]	HbA _{1c} ≥ 6.5 [%]	HbA _{1c} < 6.5 [%]	HbA _{1c} ≥ 7.0 [%]	HbA _{1c} < 7.0 [%]	TYP CUKRZYCY
I (23- 24)	34.0 ± 1.4	26.9 ± 2.7	42.2 ± 6.7	28.3 ± 3.8	-	28.3 ± 3.8	GDM
II (25 - 29)	37 ± 7.8	35.4 ± 7.7	39.3 ± 6.2	34.9 ± 7.4	-	35.8 ± 7.2	
III (30 - 32)	42.6 ± 9.3	41.5 ± 8.4	42.2 ± 6.7	41.7 ± 9.0	43 ± 8.4	41.7 ± 8.7	
IV (33 – 35)	50 ± 6.5	42.3 ± 7.3	51 ± 5.8	43.2 ± 7.5	56 ± 0.0	44.4 ± 7.5	
V (36 -40)	55 ± 12.7	48.5 ± 12.8	53.7 ± 11.8	47.5 ± 13.5	53.8 ± 0.0	38 ± 11.6	
I (23 -24)	28.2 ± 5.3	25.0 ± 3.9	27.7 ± 5.4	26.3 ± 4.1	27.5 ± 4.9	27.4 ± 5.3	PGDM
II (25 -29)	35.9 ± 9.2	31.9 ± 6.4	36.3 ± 9.7	32.6 ± 7.2	34 ± 7.7	32.2 ± 10.7	
III (30 -32)	39.1 ± 10.2	38.8 ± 6.6	39.7 ± 8.4	35 ± 2.7	39.4 ± 8.1	34 ± 0.05	
IV (33 -35)	47.7 ± 11.8	42.7 ± 7.3	49.2 ± 12.9	43.7 ± 8.5	53.4 ± 14.3	43.5 ± 8.2	
V (36 -40)	53.7 ± 9.4	48.9 ± 10.7	51.5 ± 10.2	51.3 ± 10.5	-	50.8 ± 9.8	

Tab. 11: Tabela przedstawia zestawienie średnich wartości długości wątroby płodu (LD – Liver Diameter) w ciąży powikłanej cukrzycą (PGDM, GDM) z zależności od wyrównania metabolicznego (HbA_{1c}) w I, II, III, IV, V okresach ciąży. Różnice nie były istotne statystycznie – NS.

OKRESY (TYGODNIE)	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	BMI < 30 [kg/m ²]	TYP CUKRZYCY
I (23- 24)	28.3 ± 4.1	28.0 ± 0.0	GDM
II (25 - 29)	37 ± 7.0	35.4 ± 7.7	
III (30 - 32)	42.6 ± 8.7	41.5 ± 8.4	
IV (33 – 35)	50 ± 6.8	51.0 ± 8.1	
V (36 -40)	55 ± 12.7	48.5 ± 14.1	
I (23 -24)	28.2 ± 5.3	25.0 ± 1.4	PGDM
II (25 -29)	35.9 ± 7.9	31.9 ± 6.4	
III (30 -32)	39.1 ± 10.2	38.8 ± 7.9	
IV (33 -35)	47.7 ± 11.8	42.7 ± 10.1	
V (36 -40)	53.7 ± 9.4	48.9 ± 10.2	

Tab.12: Tabela przedstawia zestawienie średnich wartości długości wątroby płodu (LD – Liver Diameter) w ciąży powikłanej cukrzycą (PGDM, GDM) z zależności od wyrównania metabolicznego (BMI) w I, II, III, IV, V okresach ciąży. Różnice nie były istotne statystycznie – NS, otyłość określono dla BMI ≥ 30 kg/m²).

5.3. Badanie ultrasonograficzne wielkości wątroby płodu w zależności od wielkości obwodu brzucha płodu, tkanki tłuszczowej oraz łożyska i pępowiny u ciężarnej chorującej na cukrzycę

Dla pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) oraz przedciążową (PGDM) stwierdzono istotne korelacje rosnące pomiędzy wielkością wątroby płodu a: obwodem brzucha płodu (AC) (GDM: $r = 0.69$; $p < 0.0001$), (PGDM: $r = 0.76$; $p < 0.0001$), szerokością tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu (GDM: $r = 0.38$; $p < 0,0001$), (PGDM: $r = 0.68$; $p < 0.0001$), szerokością łożyska (GDM: $r = 0.26$; $p = 0.007$), (PGDM: $r = 0.56$; $p < 0.0001$) i pępowiny (GDM: $r = 0.30$, $p = 0.002$), (PGDM: $r = 0.57$; $p < 0.0001$).

W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wartości obwodu brzucha płodu w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży dla ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), przedciążową (PGDM) i ciężarnych z ciążą fizjologiczną (K), choć zwracał uwagę trend związany z występowaniem wyższych wartości w grupie kobiet z cukrzycą w odniesieniu do kontroli: (Tab.13).

Obwód brzucha płodu - ABDOMINAL CIRCUMFERENCE (AC) [mm]				
Tygodnie (okresy ciąży)	GDM	PGDM	K	P
I (23 -24)	196.5 ± 12.8	187.5 ± 17.6	184.1 ± 18.1	NS
II (25 -29)	232 ± 21.2	233 ± 19.6	231 ± 24.7	NS
III (30 – 32)	279 ± 18.4	273 ± 19.6	254 ± 19.6	NS
IV (33 -35)	325 ± 25.8	320 ± 19.9	310 ± 14.1	NS
V (36 – 40)	332.5 ± 15.1	344 ± 23.7	334 ± 16.5	NS

Tab.13: Tabela przedstawia średnie wartości obwodu brzucha płodu w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży dla pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), z cukrzycą przedciążową (PGDM) i z grupy kontrolnej (K), NS - nieistotne statystycznie różnice pomiędzy grupami badanymi.

W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wartości szerokości tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu (AAW-Anterior Abdominal Wall) w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży dla ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), przedciążową (PGDM) i ciężarnych z ciążą fizjologiczną (K), choć zwracała uwagę tendencja do prezentowania wyższych wartości w grupie kobiet ciężarnych z cukrzycą: (Tab.14).

Szerokość tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu – Anterior Abdominal Wall - (AAW) [mm]				
Tygodnie (okresy ciąży)	GDM	PGDM	K	P
I (23 -24)	3.2 ± 0.9	3.4 ± 1.2	3.0 ± 1.8	NS
II (25 -29)	5.1 ± 2.1	4.5 ± 1.2	3.2 ± 0.7	NS
III (30 – 32)	6.3 ± 2.2	5.4 ± 1.8	3.9 ± 0.9	NS
IV (33 -35)	6.5 ± 2.6	7.1 ± 2.1	4.9 ± 1.5	NS
V (36 – 40)	6.9 ± 1.4	8.6 ± 3.1	6.6 ± 2.1	NS

Tab.14: Tabela przedstawia średnie wartości szerokości tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu (AAW – Anterior Abdominal Wall) w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży dla pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), cukrzycą przedciążową (PGDM) i z grupy kontrolnej (K), NS - nieistotne statystycznie różnice pomiędzy grupami badanymi.

W badaniu nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic wartości szerokości pępowiny w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży dla ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), przedciążową (PGDM) i ciężarnych z ciąż fizjologicznych (K), chociaż trend zachowanych podwyższonych wartości w grupie z cukrzycą pozostał widoczny: (Tab.15).

Szerokość pępowiny [mm]				
Tygodnie (okresy ciąży)	GDM	PGDM	K	P
I (23 -24)	11.7 ± 3.6	11.2 ± 2.5	10.9 ± 1.8	NS
II (25 -29)	14.6 ± 2.7	14.4 ± 2.5	13.8 ± 1.8	NS
III (30 – 32)	14.7 ± 2.9	14.8 ± 2.7	14.1 ± 2.4	NS
IV (33 -35)	16.7 ± 3.0	17.0 ± 3.2	14.9 ± 1.6	NS
V (36 – 40)	17.3 ± 2.9	17.1 ± 3.5	16.2 ± 3.2	NS

Tab.15: Tabela przedstawia średnie wartości szerokości pępowiny w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży dla pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), cukrzycą przedciążową (PGDM) i z grupy kontrolnej (K), NS - nieistotne statystycznie różnice pomiędzy grupami badanymi.

W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wartości szerokości łożyska w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży dla ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), przedciążową (PGDM) i ciężarnych z ciąż fizjologicznych (K), lecz trend związany z obecnością wyższych wartości w grupie chorującej na cukrzycę został zachowany: (Tab.16).

Szerokość łożyska [mm]				
Tygodnie (okresy ciąży)	GDM	PGDM	K	P
I (23 -24)	36.7 ±10.3	32.2 ±6.9	29.6 ± 7.0	NS
II (25 -29)	41.3 ± 12.1	38.2 ± 7.1	33.4 ± 3.3	NS
III (30 – 32)	44.3 ± 17.0	43.3 ± 8.8	36.1 ± 3.2	NS
IV (33 -35)	46.2 ± 17.8	44.2 ± 14.6	40.7 ± 11.8	NS
V (36 – 40)	51.1 ± 19.5	55.3 ± 19.7	56.1 ± 17.1	NS

Tab.16: Tabela przedstawia średnie wartości szerokości łożyska w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży dla pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), cukrzycą przedciążową (PGDM) i z grupy kontrolnej (K), NS - nieistotne statystycznie różnice pomiędzy grupami badanymi.

5.4. Prenatalna ocena ultrasonograficzna szerokości ściany lewej komory serca płodu oraz wskaźników skracania w ciąży powikłanej cukrzycą (PGDM, GDM)

W pracy nie uzyskano istotnych różnic wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu podczas fazy rozkurczowej (LK – R) [mm] pomiędzy pacjentkami chorującymi na cukrzycę (PGDM, GDM) a pacjentkami zdrowymi, z grupy kontrolnej (K), chociaż można było obserwować tendencję związaną z występowaniem wyższych wartości u kobiet z cukrzycą: (Tab.17).

LK – R [mm]				
Okresy (Tygodnie ciąży)	GDM	PGDM	K	P
I (23 – 24)	3.9± 1.5	3.8± 1.2	3.6± 1.2	NS
II (25 – 29)	4 ± 1.2	4.3± 1.2	4.2± 0.8	NS
III (30 – 32)	4.7± 1.5	4.4± 1.1	4.3± 0.7	NS
IV (33 – 35)	4.8± 1.2	4.5± 1.7	4.4± 0.7	NS
V (36 – 40)	5.0± 1.7	4.8± 2.0	5.3± 1.5	NS

Tab.17: Tabela przedstawia istotne różnice średnich wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę: (GDM, PGDM) i nie chorujących na cukrzycę (K) w poszczególnych tygodniach ciąży (okresach), NS - nieistotne statystycznie zależności.

Istotne różnice szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK-R) zostały wykazane w grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PGDM) w zależności od: występowania LGA, otyłości oraz odsetka hemoglobiny glikowanej w I okresie ciąży $\geq 6.1\%$ (w 23-24 tygodniach), co przedstawiono w Tabeli 18. Pozostałe różnice wykazujące jedynie trend związany z wyższymi wartościami LK-R wraz z występującą makrosomią, $HbA_{1C} \geq 6.5\%$, $HbA_{1C} \geq 7.0\%$ przedstawiono również w Tab. 18.

LK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	I OKRES (23 -24 TYGODNIE)	P
	LGA	5.3 ± 2.0	0.0256
	BRAK LGA	3.7 ± 1.0	
	MAKROSOMIA	4.0 ± 1.2	NS
	Brak MAKROSOMII	3.8 ± 1.2	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	4.5 ± 1.3	0.0448
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	3.6 ± 1.1	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	4.8 ± 1.4	
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	3.6 ± 1.1	NS
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	4.5 ± 2.1	
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	3.7 ± 1.2	0.0474
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	5.5 ± 2.1	
	BMI < 30 [kg/m ²]	3.7 ± 1.1	

Tab.18: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w I okresie ciąży (23 -24 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

Nie stwierdzono istotnych różnic wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK-R) w zależności od: występowania LGA, makrosomii, otyłości oraz odsetka hemoglobiny glikowanej w I trymestrze ciąży dla pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową.

Na uwagę zwraca istotna zależność pomiędzy występowaniem wyższych wartości LK-R w grupie pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową oraz odsetkiem HbA_{1C} ≥ 6.5% w II okresie ciąży (p= 0.0050), (Tab. 20).

Analiza pozostałych okresów (tygodni) pomiędzy pacjentkami ciężarnymi chorującymi na cukrzycę ciążową (GDM), przedciążową (PGDM) wskazuje na zachowaną tendencję związaną z obserwowaniem wyższych wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu dla przypadków z LGA oraz makrosomią o etiologii cukrzycowej, jak również z odsetkiem HbA_{1C} > 6.1%, ≥ 6.5%, ≥ 7.0% oraz BMI ≥ 30 kg/m², choć bez istotności na poziomie statystycznym, co przedstawiono w tabelach: (Tab. 19-27).

LK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	I OKRES (23 -24 TYGODNIE)	P
	LGA	5.0 ± 0.0	NS
	BRAK LGA	4.4 ± 1.5	
	MAKROSOMIA	5.5 ± 2.5	NS
	Brak MAKROSOMII	4.4 ± 1.5	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	5.1 ± 1.8	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.2 ± 0.8	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	0	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.4 ± 1.4	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.4 ± 1.4	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	5.0 ± 0.0	NS
BMI <30 [kg/m ²]	4.3 ± 1.5		

Tab.19: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK-R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w I okresie ciąży (23 – 24 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, stężenia HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

LK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	II OKRES (25 -29 TYGODNIE)	P
	LGA	4 ± 1.3	NS
	BRAK LGA	3.7 ± 0.8	
	MAKROSOMIA	4.9 ± 0.8	NS
	Brak MAKROSOMII	3.8 ± 1.2	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	4.8 ± 1.3	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	3.7 ± 1.1	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	5.7 ± 0.5	0.0050
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	3.6 ± 0.9	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.0 ± 1.2	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	4 ± 1.2	NS
BMI <30 [kg/m ²]	4 ± 1.2		

Tab.20: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w II okresie ciąży (25 – 29 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

LK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	II OKRES (25 - 29 TYGODNIE)	P
	LGA	4.3 ± 1.2	NS
	BRAK LGA	4.3 ± 1.2	
	MAKROSOMIA	4.5 ± 1.0	NS
	Brak MAKROSOMII	4.3 ± 1.2	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	4.5 ± 1.3	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.2 ± 1.3	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	4.4 ± 1.2	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.2 ± 1.0	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	4.5 ± 1.2	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.3 ± 1.2	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	6 ± 0.0	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	4.3 ± 1.1		

Tab.21: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w II okresie ciąży (25 – 29 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

LK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	III OKRES (30 - 32 TYGODNIE)	P
	LGA	5 ± 1.4	NS
	BRAK LGA	3.6 ± 1.4	
	MAKROSOMIA	5 ± 1,4	NS
	Brak MAKROSOMII	4.2 ± 1.5	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	5.7 ± 1.6	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.5 ± 1.3	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	5.4 ± 1.3	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.7 ± 1.5	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	4.9 ± 1.5	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.5 ± 2.1	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	5.1 ± 1.5	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	4.7 ± 1.5		

Tab.22: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w III okresie ciąży (30 – 32 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

LK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	III OKRES (30 - 32 TYGODNIE)	P
	LGA	5 ± 1.4	NS
	BRAK LGA	4.4 ± 1.0	
	MAKROSOMIA	4.8 ± 1.9	NS
	Brak MAKROSOMII	4.3 ± 0.9	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	4.5 ± 0.8	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.2 ± 0.8	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	4.5 ± 1.1	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	3.9 ± 0.8	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	4.5 ± 1.0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	3.5 ± 0.9	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	5.0 ± 0.0	NS
BMI <30 [kg/m ²]	4.4 ± 1.1		

Tab.23: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w III okresie ciąży (30 – 32 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

LK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	IV OKRES (33 - 35 TYGODNIE)	P
	LGA	4.7 ± 1.1	NS
	BRAK LGA	4.5 ± 1.1	
	MAKROSOMIA	4.7 ± 1.1	NS
	Brak MAKROSOMII	4.5 ± 1.1	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	4.8 ± 0.9	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.7 ± 1.3	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	4.8 ± 1.2	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.5 ± 1.0	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	5.0 ± 0.0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.7 ± 1.2	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	4.8 ± 1.0	NS
BMI <30 [kg/m ²]	4.7 ± 1.2		

Tab.24: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w IV okresie ciąży (33 – 35 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

LK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	IV OKRES (33 - 35 TYGODNIE)	P
	LGA	5.5 ± 3.5	NS
	BRAK LGA	4.4 ± 1.6	
	MAKROSOMIA	5.0 ± 1.9	NS
	Brak MAKROSOMII	4.4 ± 1.7	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	4.7 ± 1.9	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.3 ± 1.5	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	4.6 ± 1.6	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.5 ± 1.8	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	5.2 ± 1.9	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.4 ± 1.7	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	4.6 ± 1.7	NS
BMI <30 [kg/m ²]	3.0 ± 0.0		

Tab.25: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w IV okresie ciąży (33 – 35 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

LK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	V OKRES (36 - 40 TYGODNIE)	P
	LGA	4.6 ± 3.7	NS
	BRAK LGA	4.3 ± 1.4	
	MAKROSOMIA	4.6 ± 3.7	NS
	Brak MAKROSOMII	4.3 ± 1.4	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	4.4 ± 1.8	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.3 ± 1.7	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	4.5 ± 0.7	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.3 ± 1.8	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	5.0 ± 0.0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.3 ± 1.7	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	4.4 ± 1.8	NS
BMI <30 [kg/m ²]	4 ± 1.0		

Tab.26: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w V okresie ciąży (36 – 40 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

LK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	V OKRES (36 - 40 TYGODNIE)	P
	LGA	6 ± 1.0	NS
	BRAK LGA	4.6 ± 1.9	
	MAKROSOMIA	5.2 ± 1.7	NS
	Brak MAKROSOMII	4.7 ± 2.1	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	5 ± 1.4	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.7 ± 1.3	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	5.0 ± 2.2	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.3 ± 0.9	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	4.8 ± 2.0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.5 ± 0.70	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	7 ± 4.3	NS
	BMI <30 [kg/m ²]	4.6 ± 1.7	

Tab.27: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w V okresie ciąży (36 – 40 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

Wyniki badań wykazały, że wielkość szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK- R) korelowała rosnąco z obwodem brzucha płodu ($r = 0.305$; $p = 0.000$), szerokością tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu ($r = 0.279$; $p = 0.000$), szerokością łożyska ($r = 0.216$; $p = 0.005$) i pępowiny ($r = 0.223$; $p = 0.004$) oraz z przyrostem masy ciała ciężarnej ($r = 0.172$; $p = 0.027$) w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (PGDM).

Wartości średnie wskaźników skracania lewej komory serca płodu (LK-SF) badane w grupach pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM), przedciążową (PGDM), u pacjentek bez występującej cukrzycy (K) były w zakresie wartości prawidłowych, nie różniły się znacząco między sobą, co przedstawiono w tabeli 31, choć obserwowano trend związany z występowaniem niższych wartości LK-SF w grupie kobiet ciężarnych z cukrzycą. Podobnego charakteru trend zachodził dla LK-R-SF w grupie z cukrzycą (PGDM, GDM) oraz z odsetkiem HbA_{1C} > 6.1, ≥ 6.5, ≥ 7.0%, jak również z towarzyszącą otyłością, makrosomią i LGA o etiologii cukrzycowej: (Tab. 28-31).

OKRES TYGODNIE CIAŻY	LK – SF- GDM [%]	LK – SF-PGDM [%]	LK – SF – K [%]	P
I (23 – 24)	36.8 ± 6.0	33 ± 6.0	37.8 ± 15.8	NS
II (25 – 29)	32.1 ± 10.9	31.4 ± 12.9	38.5 ± 2.4	NS
III (30 – 32)	30.2 ± 12.4	29.1 ± 12.5	39 ± 1.0	NS
IV (33 – 35)	31.4 ± 9.4	27.8 ± 9.6	37.1 ± 1.3	NS
V (36 – 40)	33.2 ± 12.8	33.2 ± 10.8	36.8 ± 4.2	NS

Tab. 28: Tabela przedstawia średnie wartości wskaźników skracania lewej komory serca płodu (LK – SF) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) i przedciążową (PGDM) oraz w grupie kontrolnej (K), NS- różnice nieistotne statystycznie.

SF – LK [%]										
	OKRES TYGODNIE	HbA _{1c}	HbA _{1c}	p	HbA _{1c}	HbA _{1c}	p	HbA _{1c}	HbA _{1c}	p
		≤ 6.1%	>6.1%		≥ 6.5%	< 6.5%		≥ 7.0%	<7.0%	
GDM	I (23-24)	38.3±11.7	33 ± 12.5	NS	0	38 ±15.8	NS	0	38 ± 15.8	NS
	II (25-29)	34.6±12.1	31.3±10.8	NS	26.6±11.8	33.4±10.6	NS	0	32.1±10.9	NS
	III (30 -32)	31.7 ± 13	26.6±10.6	NS	26.6 ± 9.1	31.1 ± 13	NS	24.9±11.8	30.7±12.5	NS
	IV (33-35)	33.9 ± 8.9	27.2 ± 9.5	NS	26.6 ± 7.6	33 ± 9.7	NS	20 ±0.0	32.2 ± 9.3	NS
	V (36-40)	35.6±11.5	27.1±6.1	NS	22.5 ± 3.5	34.1±10.8	NS	20 ± 0.0	33.8±10.7	NS
PGDM	I (23-24)	34± 18.1	33± 13.8	NS	34.4±18.4	32.7±14.2	NS	24.9±11.8	33.4±14.8	NS
	II (25-29)	33.5± 15	28.8± 9.7	NS	25.4±6.3	33.1±14.1	NS	24.9±7.9	31.8±13.1	NS
	III (30 -32)	31.7±12.4	24.3±11.7	NS	23.4±10.7	30.3±12.7	NS	23.6±16.7	29.6±12.2	NS
	IV (33-35)	28.9±10.1	26.7± 9.2	NS	26.9±7.1	28.2±10.6	NS	26.4±8.7	28.1±9.3	NS
	V (36-40)	32.9 ±9.6	30.6 ±15.2	NS	28.7±13.5	32.5±12.8	NS	31±12.2	42.5±24.7	NS

Tab. 29: Tabela przedstawia średnie wartości wskaźników skracania ściany lewej komory serca płodu (SF – LK) w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową, przedciążową w poszczególnych okresach ciąży w zależności od odsetka HbA_{1c}, NS - nieistotne statystycznie różnice.

SF – LK [%]							
GDM	OKRES TYGODNIE	MAKROSOMIA	Brak MAKROSOMII	P	LGA	Brak LGA	P
	I (23-24)	20 ± 0.0	40 ± 15.4	NS	20± 0.0	40± 15.4	NS
	II (25-29)	31.8 ±12	33.4 ± 4.6	NS	24.7± 7.7	32.9±11.1	NS
	III (30 -32)	29 ± 12.7	37.4 ±8.3	NS	29.2±12.4	38.6±9.6	NS
	IV (33-35)	31.1 ± 10.1	33.3 ± 0.0	NS	31.1±10.1	33.3±0.0	NS
	V (36-40)	33.1 ±11.2	34.2±6.7	NS	33.1±11.2	34.2±9.7	NS
PGDM	I (23-24)	26.6± 6.9	33.9± 15.3	NS	34.4±12.9	31.8±16.2	NS
	II (25-29)	28.7± 8.7	32.2± 13.9	NS	25± 5.0	32.2±13.4	NS
	III (30 -32)	25.4±16.8	29.7±11.8	NS	20.8±5.9	29.6±12.7	NS
	IV (33-35)	22.6± 8.7	29.3± 9.4	NS	22.9±14.7	28.2± 9.4	NS
	V (36-40)	30.8 ±10.4	35.2 ±21.2	NS	31.4±11.5	32.9±18.8	NS

Tab. 30: Tabela przedstawia średnie wartości wskaźników skracania ściany lewej komory serca płodu (SF – LK) w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową, przedciążową w poszczególnych okresach w zależności od występowania LGA i makrosomii, NS - nieistotne statystycznie różnice.

GDM	OKRES TYGODNIE	BMI ≥ 30kg/m ²	BMI < 30kg/m ²	P
	I (23-24)	20 ± 0.0	40 ± 15.4	NS
	II (25-29)	31.6 ±12.3	32.3 ± 10	NS
	III (30 -32)	29.2 ± 12.2	30.6 ±12.7	NS
	IV (33-35)	29.9 ± 11	32.1± 11	NS
	V (36-40)	30.3 ±7.8	33.9±11.5	NS
PGDM	I (23-24)	19.6± 7.6	33.7± 14.6	NS
	II (25-29)	30.1± 11	40± 0.0	NS
	III (30 -32)	20±0.0	29,±12.7	NS
	IV (33-35)	27.6± 9.7	33.3± 0.0	NS
	V (36-40)	26.1 ±6.7	32.2 ±13.2	NS

Tab. 31: Tabela przedstawia średnie wartości wskaźników skracania ściany lewej komory serca płodu (SF – LK) w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową, przedciążową w poszczególnych okresach w zależności od BMI, NS - nieistotne statystycznie różnice.

5.5. Prenatalna ocena ultrasonograficzna szerokości ściany prawej komory serca płodu oraz wskaźników skracania w ciąży powikłanej cukrzycą (PGDM, GDM)

W badaniu nie uzyskano istotnych różnic wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczu PK – R [mm] pomiędzy pacjentkami chorującymi na cukrzycę (GDM, PGDM) a pacjentkami z grupy kontrolnej (K), natomiast obserwowano trend związany z występowaniem wyższych wartości u pacjentek chorujących na cukrzycę: (Tab. 32).

Okresy tygodnie	PK – R [mm]			
	GDM	PGDM	K	P
I	4.5± 1.6	4.4± 1.3	3.7± 1.4	NS
II	4.8± 1.5	5.1± 1.5	4.1± 0.9	NS
III	5.3± 1.3	5.2± 1.4	4.3± 1.1	NS
IV	5.5± 1.7	5.7± 1.7	4.7± 0.8	NS
V	5.8± 1.9	6.2± 2.3	5.6± 1.5	NS

Tab.32: Tabela przedstawia istotne różnice średnich wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (PK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę: (GDM, PGDM) i nie chorujących na cukrzycę (K) w poszczególnych tygodniach ciąży (okresach), NS - nieistotne statystycznie zależności.

Stwierdzono, że powiększenie szerokości ściany prawej komory serca płodu podczas fazy rozkurczowej (PK-R \geq 97.5 percentyl dla danego tygodnia ciąży [192]), u pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM), niezależnie od czasu trwania ciąży, zwiększa 3 razy (trzykrotnie) ryzyko wystąpienia makrosomii płodu: OR= 3.95% CI >1 , (1.08- 8.375), $p= 0.0290$.

W badaniu obserwowano istotne korelacje pomiędzy: szerokością prawej ściany komory serca płodu (PK – R) a obwodem brzucha płodu ($r = 0.202$; $p = 0.045$) w ciąży z cukrzycą ciążową (GDM).

Występowały także wzajemne korelacje pomiędzy szerokością ściany prawej komory serca płodu (PK-R) a obwodem brzucha płodu ($r = 0.438$; $p = 0.000$), szerokością tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu ($r = 0.479$; $p = 0.000$), szerokością łożyska ($r = 0.375$, $p = 0.000$) i pępowiny ($r = 0.348$; $p = 0.000$) u ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PGDM).

Nie stwierdzono istotnych różnic wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (PK-R) w zależności od: występowania LGA, makrosomii, otyłości, oraz odsetka hemoglobiny glikowanej w poszczególnych

okresach (tygodniach) ciąży pomiędzy pacjentkami ciężarnymi chorującymi na cukrzycę ciążową (GDM) i przedciążową (PGDM): (Tab. 33- 42).

PK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	I OKRES (23 - 24 TYGODNIE)	P
	LGA	6 ± 0.0	NS
	BRAK LGA	4.6 ± 1.9	
	MAKROSOMIA	5.2 ± 0.0	NS
	Brak MAKROSOMII	4.7 ± 2.1	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	5 ± 0.7	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.7 ± 1.3	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	0	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.8 ± 1.6	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.8 ± 1.6	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	5.1 ± 1.5	NS
	BMI <30 [kg/m ²]	3.0 ± 0.0	

Tab.33: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (PK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w I okresie ciąży (23 – 24 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	I OKRES (23 - 24 TYGODNIE)	P
	LGA	4.6 ± 0.6	NS
	BRAK LGA	4.4 ± 1.3	
	MAKROSOMIA	4.6 ± 1.1	NS
	Brak MAKROSOMII	4.4 ± 1.3	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	4.9 ± 1.1	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.3 ± 1.3	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	4.6 ± 1.2	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.4 ± 1.3	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	4 ± 1.4	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.4 ± 1.2	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	4.5 ± 0.7	NS
	BMI <30 [kg/m ²]	4.4 ± 1.3	

Tab.34: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (PK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w I okresie ciąży (23 – 24 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	II OKRES (25 - 29 TYGODNIE)	P
	LGA	5.1 ± 2.1	NS
	BRAK LGA	4.4 ± 1.5	
	MAKROSOMIA	5.5 ± 1.7	NS
	Brak MAKROSOMII	4.2 ± 1.4	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	4.8 ± 1.8	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.4 ± 1.5	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	4.7 ± 2.0	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.4 ± 1.4	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.5 ± 1.5	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	4.8 ± 2.0	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	4.4 ± 1.4		

Tab.35: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (PK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w II okresie ciąży (25 – 29 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	II OKRES (25 - 29 TYGODNIE)	P
	LGA	6.6 ± 2.3	NS
	BRAK LGA	5.0 ± 1.2	
	MAKROSOMIA	5.5 ± 1.3	NS
	Brak MAKROSOMII	5.1 ± 1.4	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	5. ± 1.5	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	5.0 ± 1.5	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	5.8 ± 1.4	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.9 ± 1.4	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	5 ± 0.8	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	5.2 ± 1.5	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	5.2 ± 1.4	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	4.0 ± 0.0		

Tab.36: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (PK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w II okresie ciąży (25 – 29 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	III OKRES (30 - 32 TYGODNIE)	P
	LGA	5.3 ± 1.1	NS
	BRAK LGA	5.0 ± 1.2	
	MAKROSOMIA	5.4 ± 1.2	NS
	Brak MAKROSOMII	4.7 ± 1.3	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	6.3 ± 1.5	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	5.5 ± 1.6	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	5.6 ± 1.8	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	5.2 ± 1.2	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	5.5 ± 3.5	NS
	HbA _{1C} > 7.0 [%]	5.2 ± 1.2	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	5.8 ± 1.8	NS
BMI <30 [kg/m ²]	5.0 ± 1.0		

Tab.37: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (PK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w III okresie ciąży (30 – 32 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	III OKRES (30 - 32 TYGODNIE)	P
	LGA	8.0 ± 2.8	NS
	BRAK LGA	4.9 ± 1.1	
	MAKROSOMIA	7.2 ± 1.6	NS
	Brak MAKROSOMII	4.7 ± 0.9	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	5.4 ± 1.6	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.8 ± 1.2	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	5.3 ± 1.1	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	5 ± 1.4	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	4.9 ± 1.6	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	5.1 ± 1.3	
	BMI ≥30 [kg/m ²]	5.1 ± 1.4	NS
BMI <30 [kg/m ²]	4.0 ± 0.0		

Tab.38: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (PK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w III okresie ciąży (30 – 32 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	IV OKRES (33 - 35 TYGODNIE)	P
	LGA	6.0 ± 1.6	NS
	BRAK LGA	4.5 ± 1.7	
	MAKROSOMIA	6.0 ± 1.6	NS
	Brak MAKROSOMII	4.5 ± 1.7	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	6.3 ± 1.7	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	5.5 ± 1.9	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	6.5 ± 2.0	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	5.6 ± 1.5	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	7 ± 0.0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	5.8 ± 1.6	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	6.0 ± 1.8	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	5.6 ± 1.1		

Tab.39: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (PK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w IV okresie ciąży (33 – 35 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	IV OKRES (33 - 35 TYGODNIE)	P
	LGA	6.5 ± 0.7	NS
	BRAK LGA	5.6 ± 1.8	
	MAKROSOMIA	6.8 ± 1.9	NS
	Brak MAKROSOMII	5.3 ± 1.5	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	5.6 ± 2.1	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	5.7 ± 2.0	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	6.6 ± 1.8	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	5.3 ± 1.6	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	7.2 ± 2.1	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	5.3 ± 1.4	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	5.8 ± 1.6	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	3.0 ± 0.0		

Tab.40: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (PK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w IV okresie ciąży (33 – 35 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	V OKRES (36 - 40 TYGODNIE)	P
	LGA	5.6 ± 2.5	NS
	BRAK LGA	5.5 ± 1.8	
	MAKROSOMIA	5.6 ± 2.5	NS
	Brak MAKROSOMII	5.5 ± 1.8	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	5.8 ± 1.6	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	5.1 ± 1.6	
	HbA _{1C} ≥ 6.5[%]	6 ± 0.0	NS
	HbA _{1C} < 6.5[%]	5.5 ± 1.9	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	6 ± 0.0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	5.3 ± 1.9	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	5.7 ± 2.0	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	4.8 ± 1.3		

Tab.41 Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (PK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w V okresie ciąży (36 – 40 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	V OKRES (36 - 40 TYGODNIE)	P
	LGA	7.5 ± 2.1	NS
	BRAK LGA	5.9 ± 2.2	
	MAKROSOMIA	7.8 ± 2.2	NS
	Brak MAKROSOMII	5.9 ± 2.2	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	6.4 ± 2.1	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	6.1 ± 2.5	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	7 ± 2.3	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	6 ± 2.2	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	9 ± 2.8	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	6.1 ± 2.2	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	7.0 ± 1.0	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	6.2 ± 2.3		

Tab.42: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (PK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w V okresie ciąży (36 – 40 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

Wartości średnie wskaźników skracania prawej komory serca płodu (PK-SF) badane w grupach pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM), przedciążową (PGDM), oraz u pacjentek bez występującej cukrzycy (K) nie różniły się znacząco, jednak trend związany z obecnością niższych wartości u pacjentek z cukrzycą został zachowany, co zebrano w tabeli: (Tab.43).

OKRES	PK – SF- GDM [%]	PK –SF-PGDM [%]	PK – SF – K [%]	P
I (23 – 24)	36.5± 6. 2	33.1± 11.4	40 ± 17.1	NS
II (25 – 29)	30.3 ± 12.4	31.3 ± 13.1	37.5 ± 2.4	NS
III (30 – 32)	26.6 ± 12.4	27 ± 13.4	37.3 ± 2.7	NS
IV (33 – 35)	24.1 ± 7.3	32.7 ± 11.6	38. 6 ± 2.4	NS
V (36 – 40)	32.7 ± 11. 6	28.5 ± 15.3	36.5 ± 6.2	NS

Tab. 43: Tabela przedstawia średnie wartości wskaźników skracania prawej komory serca płodu (PK – SF) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) i przedciążową (PGDM) oraz w grupie kontrolnej (K), NS- różnice nieistotne statystycznie.

W pracy nie stwierdzono zależności istotnych statystycznie pomiędzy wartościami wskaźników skracania prawej komory serca płodu a odsetkiem hemoglobiny glikowanej u pacjentek ciężarnych chorujących na cukrzycę (Tab. 44). Jedynie dla grupy kobiet chorującej na cukrzycę przedciążową prezentującej wartości hemoglobiny glikowanej $\geq 6.5\%$ stwierdzono istotnie obniżone wartości SF-PK w III okresie ciąży, co zaprezentowano w tabeli: (Tab. 44).

Dla tego samego III okresu ciąży (30-32 tygodnie) zaobserwowano również istotne zmniejszenie wartości wskaźnika skracania prawej komory serca płodu (SF-PK) w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową oraz makrosomią w odniesieniu do pacjentek z cukrzycą przedciążową, u których nie obserwowano makrosomii (Tab. 45). Pozostałe różnice pomiędzy wartościami SF-PK w zależności od występowania LGA czy makrosomii wykazywały jedynie nieistotne obniżenie wskaźników skracania dla obecnego LGA czy makrosomii (Tab. 45).

Podobnego charakteru porównania możemy dokonać podczas analizowania średnich wartości wskaźników skracania prawej komory serca płodu w ciąży powikłanej cukrzycą a obecną otyłością ciężarnej kobiety. U otyłych pacjentek z cukrzycą ($BMI \geq 30\text{kg/m}^2$) obserwowano trend niższych wartości SF-PK (Tab. 46).

W badaniu występowały również istotne korelacje pomiędzy wartościami wskaźnika skracania prawej komory serca płodu (PK -SF) a obwodem brzucha płodu (AC) ($r = - 0.199$; $p = 0.048$) w ciąży z cukrzycą ciążową (GDM). Wraz ze spadkiem

wskaźnika skracania dla prawej komory (PK-SF) rosła wartość obwodu brzucha płodu (AC).

SF – PK [%]										
	OKRES TYGODNIE	HbA _{1c}	HbA _{1c}	P	HbA _{1c}	HbA _{1c}	p	HbA _{1c}	HbA _{1c}	P
		≤6.1%	>6.1%		≥ 6.5 %	< 6.5 %		≥ 7.0 %	< 7.0%	
GDM	I (23-24)	44.9±17.5	30.8 ± 13	NS	0	42.1±17.1	NS	0	42.1±17.1	NS
	II (25-29)	32.2±12.6	24.3±10.5	NS	27.9±7.8	30.9±13.3	NS	0	30.3±12.4	NS
	III (30 -32)	29.2 ± 11	25.5±13	NS	26.3±1.0	26.7±13	NS	29.1±5.8	26.4±12.8	NS
	IV (33-35)	24.4 ± 7.2	23.7 ± 8.2	NS	26.4±9	23.4±7.0	NS	14.2± 0.0	24.8±7.1	NS
	V (36-40)	34.1 ±13	29±6.3	NS	24.9±11.8	33.3±11.6	NS	33.3±0.0	32.6±11.9	NS
PGDM	I (23-24)	33.9± 8.9	32.9± 8.9	NS	40.8±17.7	31.7±9.7	NS	26.6±9.4	33.5±11.5	NS
	II (25-29)	34.6± 16.6	28.7± 9.3	NS	30.7±16.8	31.1±11.9	NS	24.1±10.6	32.3±13.5	NS
	III (30 -32)	29.1±14.3	23.1±11.2	NS	17±4.9	29.1±13.7	0.0249	16.4±7.4	28±13.5	NS
	IV (33-35)	38.5± 16.7	28.4± 13.4	NS	28.4±14.9	35.2±15.9	NS	26.9±8.4	34.7±16.7	NS
	V (36-40)	30.5 ±15.5	26.7 ±15.3	NS	35.9±20.3	26.4±13.3	NS	37.6±7.5	27.9±14.9	NS

Tab. 44: Tabela przedstawia średnie wartości wskaźników skracania ściany prawej komory serca płodu (SF – PK) w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową, przedciążową w poszczególnych okresach ciąży w zależności od odsetka HbA_{1c}, NS - nieistotne statystycznie różnice.

SF – PK [%]							
	OKRES TYGODNIE	LGA	BRAK LGA	P	MAKROSOMIA	BRAK MAKROSOMII	P
GDM	I (23-24)	42 ± 18.1	42.8 ± 0.0	NS	42± 18.1	42.8± 0.0	NS
	II (25-29)	27.6 ± 3.7	30.6 ±13	NS	27.6± 7.4	30.9± 13.4	NS
	III (30 -32)	26.6 ± 11.8	26.9±20	NS	25±9.7	35.8±22.5	NS
	IV (33-35)	22.5 ± 3.5	24.4 ± 7.8	NS	22.5±3.5	24.4±7.8	NS
	V (36-40)	31.8 ±11.8	38.8±9.6	NS	31.8±11.8	38.8±9.6	NS
PGDM	I (23-24)	21.3± 10.4	34± 14.6	NS	30.3±7.8	33.5±11.9	NS
	II (25-29)	31.3± 13.1	31.6± 16	NS	28± 13.8	32.3± 13.1	NS
	III (30 -32)	13.3±4.6	27.9±13.3	NS	16±9.7	28.9±13.2	0.0464
	IV (33-35)	22.5± 8.4	34.1± 15.9	NS	23.7± 6.6	36± 16.5	NS
	V (36-40)	24.6 ±17.5	29.4 ±14.9	NS	25.7±19.4	29.1±14.5	NS

Tab.45: Tabela przedstawia średnie wartości wskaźników skracania ściany prawej komory serca płodu (SF – PK) w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową, przedciążową w poszczególnych okresach ciąży w zależności od występowania LGA i makrosomii, NS - nieistotne statystycznie różnice.

	OKRES TYGODNIE	BMI \geq 30kg/m ²	BMI < 30kg/m ²	P
GDM	I (23-24)	19.6 \pm 7.6	33.7 \pm 14.6	NS
	II (25-29)	29.7 \pm 3.5	30.5 \pm 14.2	NS
	III (30 -32)	25.6 \pm 13.3	27 \pm 12.3	NS
	IV (33-35)	21.8 \pm 7.5	25.2 \pm 7.4	NS
	V (36-40)	32.3 \pm 11.4	32.8 \pm 12	NS
PGDM	I (23-24)	22.5 \pm 3.5	33.7 \pm 11.4	NS
	II (25-29)	25 \pm 0.0	31.6 \pm 13.3	NS
	III (30 -32)	25 \pm 0,0	27.1 \pm 0.0	NS
	IV (33-35)	33.2 \pm 16	33.3 \pm 0.0	NS
	V (36-40)	26.1 \pm 12.6	55.7 \pm 19.9	NS

Tab. 46: Tabela przedstawia średnie wartości wskaźników skracania ściany prawej komory serca płodu (SF – PK) w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową, przedciążową w poszczególnych okresach w zależności od BMI, NS - nieistotne statystycznie różnice.

5.6. Prenatalna ocena ultrasonograficzna szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w ciąży powikłanej cukrzycą (PGDM, GDM)

U pacjentek chorujących na cukrzycę w ciąży (PGDM, GDM) stwierdzono występowanie istotnie wyższych wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczu (PKM-R) w porównaniu do grupy pacjentek bez cukrzycy (K) w 23-24 i 25-29 tygodniach ciąży, co przedstawia tabela 49). Pozostałe różnice były nieistotne (NS), lecz można obserwować trend związany z występowaniem wyższych wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w ciążach powikłanych cukrzycą: (Tab. 47).

PMK- R [mm]				
GDM	PGDM	K	P	Okresy (tygodnie)
5 ± 1.2	4.2 ± 1.4	3.1 ± 1.2	0.0009	I (23-24)
5 ± 1.4	4.8 ± 1.5	3.4 ± 0.7	0.0197	II (25-29)
5.8± 1.8	5.2± 1.5	4.3± 1.7	NS	III (30 – 32)
5.9± 1.7	5.7± 1.7	4.4± 0.9	NS	IV (33 – 35)
6.0± 1.6	6.1± 2.3	5.9± 1.6	NS	V (36 – 40)

Tab.47: Tabela przedstawia istotne różnice pomiędzy średnimi wartościami szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczowej (PMK – R) w I i II Okresach ciąży pomiędzy pacjentkami z trzech analizowanych grup: GDM, PGDM, K, p- poziom istotności, NS- zależności nieistotne statystycznie.

Nie stwierdzono istotnych różnic wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczowej (PMK – R) w zależności od: występowania LGA, makrosomii, otyłości w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży pomiędzy pacjentkami ciężarnymi chorującymi na cukrzycę ciążową (GDM) i przedciążową (PGDM), co przedstawiono w tabelach (Tab. 51-57). Istotna różnica pomiędzy wartościami średnimi szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu była obserwowana w zależności od odsetka hemoglobiny glikowanej u ciężarnej: ≥ 7.0 i $< 7.0\%$ w 30-32 tygodniach ciąży z cukrzycą ciążową (Tab. 52).

PMK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	I OKRES (23 - 24 TYGODNIE)	P
	LGA	5.1 ± 1.2	NS
	BRAK LGA	5.0 ± 0.0	
	MAKROSOMIA	5.1 ± 1.2	NS
	Brak MAKROSOMII	5.0 ± 0.0	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	6.5 ± 0.7	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.7 ± 0.9	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	0	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	5 ± 1.1	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	5 ± 1.1	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	6.0 ± 0.0	NS
BMI <30 [kg/m ²]	4.9 ± 1.1		

Tab.48: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczowej (PMK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w I okresie ciąży (23 – 24 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PMK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	I OKRES (23 - 24 TYGODNIE)	P
	LGA	4.6 ± 2.1	NS
	BRAK LGA	4.1 ± 1.3	
	MAKROSOMIA	4.8 ± 1.8	NS
	Brak MAKROSOMII	4.1 ± 1.2	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	4.7 ± 0.9	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.0 ± 1.4	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	4.4 ± 1.0	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.1 ± 1.4	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	4 ± 0.0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.2 ± 1.3	
	BMI ≥30 [kg/m ²]	5,0 ± 2,8	NS
BMI <30 [kg/m ²]	4.1 ± 1.2		

Tab.49: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczowej (PMK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w I okresie ciąży (23 – 24 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PMK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	II OKRES (25 - 29 TYGODNIE)	P
	LGA	5.8 ± 1.6	NS
	BRAK LGA	4.6 ± 1.4	
	MAKROSOMIA	6.0 ± 1.4	NS
	Brak MAKROSOMII	4.5 ± 1.3	
	HbA _{1C} > 6,1 [%]	5.3 ± 1.9	NS
	HbA _{1C} ≤ 6,1 [%]	4.6 ± 1.2	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	6 ± 1.6	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.5 ± 1.2	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.8 ± 1.4	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	5,0 ± 1.8	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	4.7 ± 1.3		

Tab. 50: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczowej (PMK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w II okresie ciąży (25 – 29 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PMK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	II OKRES (25 - 29 TYGODNIE)	P
	LGA	6.3 ± 2.5	NS
	BRAK LGA	4.8 ± 1.3	
	MAKROSOMIA	5.5 ± 1.9	NS
	Brak MAKROSOMII	4.9 ± 1.4	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	5.4 ± 1.4	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	4.7 ± 1.6	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	5.6 ± 0.9	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.8 ± 1.7	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	5 ± 0.8	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	5 ± 1.6	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	6.0 ± 0.0	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	5.0 ± 1.5		

Tab.51: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczowej (PMK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w II okresie ciąży (25 – 29 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PMK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	III OKRES (30 - 32 TYGODNIE)	P
	LGA	5.8 ± 2.3	NS
	BRAK LGA	5.8 ± 1.8	
	MAKROSOMIA	6.0 ± 1.8	NS
	Brak MAKROSOMII	4.6 ± 1.8	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	6.3 ± 2.2	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	5.5 ± 1.6	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	7.4 ± 1.6	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	5.4 ± 1.7	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	9 ± 1.4	0.0238
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	5.5 ± 1.6	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	6.1 ± 2.0	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	5.7 ± 1.7		

Tab.52: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczowej (PMK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w III okresie ciąży (30 – 32 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PMK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	III OKRES (30 - 32 TYGODNIE)	P
	LGA	6.5 ± 3.5	NS
	BRAK LGA	5.1 ± 1.3	
	MAKROSOMIA	5.9 ± 2.4	NS
	Brak MAKROSOMII	5.1 ± 1.3	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	5.4 ± 1.8	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	5.1 ± 1.3	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	5.4 ± 1.5	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	4.6 ± 1.2	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	5.3 ± 1.5	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.3 ± 0.5	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	5.2 ± 1.5	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	5.0 ± 0.0		

Tab.53: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczowej (PMK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w III okresie ciąży (30 – 32 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PMK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	IV OKRES (33 - 35 TYGODNIE)	P
	LGA	5.8 ± 1.7	NS
	BRAK LGA	5.5 ± 1.8	
	MAKROSOMIA	5.8 ± 1.7	NS
	Brak MAKROSOMII	5.5 ± 1.8	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	6.3 ± 1.4	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	5.5 ± 1.9	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	6 ± 1.4	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	5.7 ± 1.9	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	7 ± 0.0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	5.7 ± 1.8	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	6.0 ± 1.5	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	5.7 ± 1.9		

Tab.54: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczowej (PMK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w IV okresie ciąży (33 – 35 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PMK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	IV OKRES (33 - 35 TYGODNIE)	P
	LGA	6.5 ± 0.7	NS
	BRAK LGA	5.7 ± 1.8	
	MAKROSOMIA	7.0 ± 1.7	NS
	Brak MAKROSOMII	5.4 ± 1.6	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	6.0 ± 2.2	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	5.5 ± 1.0	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	6.1 ± 2.0	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	5.6 ± 1.6	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	6.2 ± 1.9	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	5.6 ± 1.7	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	5.9 ± 1.6	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	2.0 ± 0.0		

Tab.55: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczowej (PMK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w IV okresie ciąży (33 – 35 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PMK – R [mm]			
GDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	V OKRES (36 - 40 TYGODNIE)	P
	LGA	5.3 ± 1.3	NS
	BRAK LGA	5.1 ± 1.3	
	MAKROSOMIA	5.3 ± 1.3	NS
	Brak MAKROSOMII	5.1 ± 1,3	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	5.8 ± 1.5	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	5.1 ± 1.6	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	5.5 ± 0.7	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	5.3 ± 1.6	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	6.0 ± 0.0	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	5.2 ± 1.6	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	6.0 ± 1.8	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	5.1 ± 1.4		

Tab.56: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczowej (PMK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) w V okresie ciąży (36 – 40 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p - poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

PMK – R [mm]			
PGDM	CZYNNIKI RÓŻNICUJĄCE	V OKRES (36 - 40 TYGODNIE)	P
	LGA	6.9 ± 1.3	NS
	BRAK LGA	5.6 ± 2.0	
	MAKROSOMIA	6.2 ± 1.3	NS
	Brak MAKROSOMII	5.7 ± 2.1	
	HbA _{1C} > 6.1 [%]	6.0 ± 1.6	NS
	HbA _{1C} ≤ 6.1 [%]	5.7 ± 2.1	
	HbA _{1C} ≥ 6.5 [%]	5.9 ± 2.3	NS
	HbA _{1C} < 6.5 [%]	5.4 ± 2.1	
	HbA _{1C} ≥ 7.0 [%]	5.9 ± 2.2	NS
	HbA _{1C} < 7.0 [%]	4.3 ± 0.9	
	BMI ≥ 30 [kg/m ²]	9.3 ± 3.0	NS
BMI < 30 [kg/m ²]	5.5 ± 1.9		

Tab.57: Tabela przedstawia istotne różnice wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczowej (PMK – R) u pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową (PGDM) w V okresie ciąży (36 – 40 tygodnie) w zależności od występowania: LGA, makrosomii, odsetka HbA_{1C}, BMI, p-poziom istotności, NS- różnice nieistotne statystycznie.

Wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu (PMK-R) w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (PGDM) były dodatnio skorelowane z obwodem brzucha ($r = 0.361$; $p = 0.000$), szerokością tkanki tłuszczowej ($r = 0.267$; $p = 0.001$) oraz szerokością łożyska ($r = 0.194$; $p = 0.013$) i pępowiny ($r = 0.272$; $p = 0.000$).

5.7. Ocena przydatności ultrasonograficznych formuł biometrycznych: Sheparda, Campbella, Hadlocka1, Hadlocka2, Hadlocka3 oraz Harta oceny masy płodu w ciąży powikłanej LGA i makrosomią o etiologii cukrzycowej:

Analiza statystyczna polegająca na wyznaczeniu średniego błędu względnego procentowego (PE- Percentage Error) dla każdej metody (Harta, Sheparda, Campbella, Hadlocka 1, Hadlocka 2, Hadlocka 3), gdzie $PE = (EFW - BW) / BW \times 100$ oraz średniego błędu absolutnego (bezwzględnego) (APE- Absolute Percentage Error), gdzie $APE = ([EFW - BW] / BW \times 100)$ i BW- masa urodzeniowa płodu (BW- Birth Weight), EFW- szacowana ultrasonograficznie masa płodu (EFW- Estimated Fetal Weight) w grupie pacjentek ciężarnych z cukrzycą ciążową (n=99) nie wykazała wyższości metody Harta nad pozostałymi popularnie stosowanymi metodami ultrasonograficznymi. Najdokładniejszą metodą w tej grupie badanej (GDM) okazała się metoda Sheparda, dla której uzyskano najniższy względny błąd procentowy wynoszący: $- 2.2 \pm 9.9$ (Tab. 58).

Najdokładniejszą metodą oceny ultrasonograficznej masy płodu w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (n=164) w badaniu została potwierdzona metoda Sheparda, dla której uzyskano najniższy w tej grupie względny błąd procentowy wynoszący: $- 2.2 \pm 9.9$, natomiast metoda Harta nie uzyskała przewagi nad pozostałymi popularnie stosowanymi metodami wykazując najwyższy ze wszystkich metod średni względny oraz średni bezwzględny błąd procentowy: (Tab. 59).

Podobnie dla oceny ultrasonograficznej masy płodu w ciąży fizjologicznej (n=63) metoda Harta wykazywała znacząco przewyższający pozostałe metody średni względny i bezwzględny błąd procentowy: $+16.7 \pm 12.0$ i 17.4 ± 10.8 , natomiast najdokładniejsza okazała się metoda Sheparda, która posiadała najniższy względny błąd procentowy: $- 0.7 \pm 8.2$: (Tab. 60).

U pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (n=99) i przedciążową (n=164) stwierdzono występowanie najniższego względnego błędu procentowego dla metody Hadlocka 2: -2.0 ± 12.1 , która znacznie przewyższała swoją dokładnością metodę Harta: (Tab. 61).

GDM	PE- średni względny błąd procentowy [%]	APE- średni bezwzględny błąd procentowy [%]
Hart	21.8 ± 19.3	23.3 ± 17.5
Shepard	- 2.2 ± 9.9	8.4 ± 5.6
Campbell	-3.3 ± 8.8	7.5 ± 5.6
Hadlock 1	-4.5 ± 10.6	9.5 ± 6.5
Hadlock 2	-2.8 ± 10.9	9.1 ± 6.4
Hadlock3	-3.4 ± 10.2	8.7 ± 5.8

Tab. 58: Tabela prezentuje wartości średnich względnych i bezwzględnych błędów procentowych dla każdej z metod ultrasonograficznych zastosowanych w populacji pacjentek ciężarnych z ciążą powikłanych cukrzycą ciążową (p < 0.05).

PGDM	PE- średni względny błąd procentowy [%]	APE- średni bezwzględny błąd procentowy [%]
Hart	+21.4 ± 15.7	22.1 ± 14.7
Shepard	- 2.9 ± 13.2	19.3 ± 8.6
Campbell	-1.7 ± 11.9	9.4 ± 7.4
Hadlock 1	-4.6 ± 12.3	10.5 ± 7.9
Hadlock 2	-1.5 ± 12.8	10.2 ± 7.8
Hadlock3	-1.9 ± 12.2	9.7 ± 7.7

Tab. 59: Tabela prezentuje wartości średnich względnych i bezwzględnych błędów procentowych dla każdej z metod ultrasonograficznych zastosowanych w populacji pacjentek ciężarnych z ciążą powikłanych cukrzycą przedciążową, p < 0.05

K	PE- średni względny błąd procentowy [%]	APE- średni bezwzględny błąd procentowy [%]
Hart	+16.7 ± 12.0	17.4 ± 10.8
Shepard	- 0.7 ± 8.2	6.7 ± 4.6
Campbell	-3.9 ± 7.0	6.5 ± 4.6
Hadlock 1	-4.9 ± 7.3	6.9 ± 5.4
Hadlock 2	-4.1 ± 6.8	6.4 ± 4.6
Hadlock3	-2.9 ± 6.9	5.9 ± 4.5

Tab. 60: Tabela prezentuje wartości średnich względnych i bezwzględnych błędów procentowych dla każdej z metod ultrasonograficznych zastosowanych w populacji pacjentek ciężarnych nie chorujących na cukrzycę, z grupy kontrolnej, p < 0.05.

Pacjentki ciężarne chorujące na cukrzycę ciążową (GDM) i przedciążową (PGDM)	PE- średni względny błąd procentowy [%]	APE- średni bezwzględny błąd procentowy [%]
Hart	+21.6 ± 17.1	22.6 ± 15.8
Shepard	- 2.6 ± 12.0	9.6 ± 7.7
Campbell	-2.3 ± 10.8	8.7 ± 6.8
Hadlock 1	-4.6 ± 11.7	10.1 ± 7.4
Hadlock 2	-2.0 ± 12.1	9.8 ± 7.3
Hadlock3	-2.1 ± 11.5	9.3 ± 7.1

Tab. 61: Tabela prezentuje wartości średnich względnych i bezwzględnych błędów procentowych dla każdej z metod ultrasonograficznych zastosowanych w populacji pacjentek ciężarnych chorujących na cukrzycę ciążową i przedciążową, p < 0.05.

Natomiast ocena błędów procentowych metod ultrasonograficznych w populacji pacjentek ciężarnych z cukrzycą (GDM, PGDM) oraz współistniejącym LGA (n=28) wykazała występowanie najniższego względnego błędu procentowego dla metody Harta, wynoszącego: - 0.6 ± 7.3, podczas gdy w grupie pozostałych kobiet ciężarnych

z cukrzycą, u których nie stwierdzono LGA błąd Harta wykazywał najwyższą wartość w odniesieniu do pozostałych metod: PE= + 24.2 ± 16.0, APE= 24.5 ± 15.5: (Tab. 62).

METODY	Brak występowania LGA o etiologii cukrzycowej		Występowanie LGA o etiologii cukrzycowej	
	PE- średni względny błąd procentowy [%]	APE- średni bezwzględny błąd procentowy [%]	PE- średni względny błąd procentowy [%]	APE- średni bezwzględny błąd procentowy [%]
HART	+ 24.2 ± 16.0	24.5 ± 15.5	-0.6 ± 7.3	5.9 ± 4.1
SHEPARD	-1.4 ± 11.4	9.1 ± 7.0	-13.2 ± 11.9	13.7 ± 11.3
CAMPBELL	-1.0 ± 10.6	8.2 ± 6.8	-12.9 ± 5.7	12.9 ± 5.7
HADLOCK 1	-3.6 ± 11.7	9.8 ± 7.4	-13.1 ± 6.9	13.1 ± 6.9
HADLOCK 2	-0.9 ± 12.1	9.6 ± 7.3	-11.4 ± 7.5	11.6 ± 7.1
HADLOCK 3	-1.1 ± 11.5	9.1 ± 7.1	-11.0 ± 6.9	11.1 ± 6.8

Tab. 62: Tabela prezentuje wartości średnich względnych i bezwzględnych błędów procentowych dla każdej z metod ultrasonograficznych zastosowanych w populacji pacjentek ciężarnych z LGA o etiologii cukrzycowej oraz bez występującego LGA w ciąży powikłanej cukrzycą (GDM, PGDM), (p< 0.05).

Podobnie dla analizy dokładności metod ultrasonograficznych w ciąży powikłanej makrosomią o podłożu cukrzycowym (GDM, PGDM) (n= 43) stwierdzono występowanie najniższego względnego błędu procentowego dla metody Harta, który wynosił: - 2.1 ±5.0, natomiast odmienna sytuacja była obserwowana u pozostałych pacjentek ciężarnych z cukrzycą (GDM, PGDM) bez współistniejącej makrosomii, gdzie metoda Harta wykazywała najwyższy względny błąd procentowy: + 26.2 ± 14.6: (Tab. 63).

METODY	Brak występowania makrosomii (GDM, PGDM)		Występowanie makrosomii (GDM, PGDM)	
	PE- średni względny błąd procentowy [%]	APE- średni bezwzględny błąd procentowy [%]	PE- średni względny błąd procentowy [%]	APE- średni bezwzględny błąd procentowy [%]
HART	+ 26.2 ± 14.6	26.2 ± 14.6	-2.1 ± 5.0	3.8 ± 3.8
SHEPARD	-0.02 ± 10.1	8.2 ± 5.9	-16.3 ± 11.8	16.7 ± 11.3
CAMPBELL	+0.1 ± 9.6	7.4 ± 6.1	-15.4 ± 6.7	15.4 ± 6.7
HADLOCK 1	-2.2 ± 10.6	8.8 ± 6.3	-16.6 ± 9.0	16.6 ± 9.0
HADLOCK 2	+0.2 ± 11.1	8.3 ± 6.6	-13.5 ± 10.4	14.6 ± 8.9
HADLOCK 3	+0.1 ± 10.4	8.4 ± 6.1	-14.0 ± 9.6	14.1 ± 9.6

Tab. 63: Tabela prezentuje wartości średnich względnych i bezwzględnych błędów procentowych dla każdej z metod ultrasonograficznych zastosowanych w populacji pacjentek ciężarnych z makrosomią chorujących na cukrzycę (GDM, PGDM) oraz bez występującej makrosomii, (p< 0.05).

Analiza statystyczna wykazała, że w grupie pacjentek ciężarnych z makrosomią o podłożu cukrzycowym (GDM, PGDM) najczęściej przypadków (u 50%) wśród których masa płodu szacowana ultrasonograficznie różniła się od masy rzeczywistej pourodzeniowej na poziomie rozbieżności wynoszącym $\pm 5\%$ obserwowano dla metody Harta: (Tab. 64).

METODY	Poziom rozbieżności $\pm 5\%$ (%)	Poziom istotności	Poziom rozbieżności $\pm 10\%$ (%)	Poziom istotności	Poziom rozbieżności $\pm 15\%$ (%)	Poziom istotności	Poziom rozbieżności $\pm 20\%$ (%)	Poziom istotności
Występowanie makrosomii (GDM, PGDM)								
HART	50	-	89.3	-	96.4	-	100.0	-
SHEPARD	35.7	0.1803	50.0	0.0001	57.1	<0.0001	78.6	0.0013
CAPMBELL	7.1	<0.0001	39.3	<0.0001	67.9	0.0006	82.1	0.0036
HADLOCK1	14.3	0.0004	39.3	<0.0001	64.3	0.0002	85.7	0.0101
HADLOCK2	17.9	0.0017	42.9	<0.0001	71.4	0.0016	85.7	0.0101
HADLOCK3	17.9	0.0017	42.9	<0.0001	75.0	0.0046	89.3	0.0275

Tab.64: Tabela prezentuje procentową częstość przypadków, u których szacowana masa płodu różniła się w stosunku do masy urodzeniowej noworodka na poziomie rozbieżności wynoszącym: $\pm 5\%$, 10, 15, 20 % dla każdej rutynowo stosowanej formuły ultrasonograficznej oraz dla nowej formuły Harta w grupie kobiet ciężarnych chorujących na cukrzycę (GDM, PGDM) i u których występowała współtowarzysząca makrosomia.

Podobnie w grupie pacjentek ciężarnych z LGA o podłożu cukrzycowym (GDM, PGDM) najczęściej przypadków (u 69.8%) wśród których masa płodu szacowana ultrasonograficznie różniła się od masy rzeczywistej pourodzeniowej na poziomie rozbieżności wynoszącym $\pm 5\%$ obserwowano dla metody Harta: (Tab. 65).

METODY	Poziom rozbieżności $\pm 5\%$ (%)	Poziom istotności	Poziom rozbieżności $\pm 10\%$ (%)	Poziom istotności	Poziom rozbieżności $\pm 15\%$ (%)	Poziom istotności	Poziom rozbieżności $\pm 20\%$ (%)	Poziom istotności
Występowanie LGA (GDM, PGDM)								
HART	69.8	-	95.3	-	97.7	-	100.0	-
SHEPARD	14.0	<0.0001	41.9	0.0001	46.5		58.1	0.0001
CAPMBELL	14.0	<0.0001	23.3	<0.0001	46.5	<0.0001	72.1	0.0026
HADLOCK1	9.3	<0.0001	27.9	<0.0001	51.2	<0.0001	65.1	0.0006
HADLOCK2	20.9	0.0002	30.2	<0.0001	53.5	<0.0001	74.4	0.0041
HADLOCK3	23.3	0.0005	30.2	<0.0001	58.1	<0.0001	76.7	0.0066

Tab.65: Tabela prezentuje procentową częstość przypadków, u których szacowana masa płodu różniła się w stosunku do masy urodzeniowej noworodka na poziomie rozbieżności wynoszącym: $\pm 5\%$, 10, 15, 20 % dla każdej rutynowo stosowanej formuły ultrasonograficznej oraz dla nowej formuły Harta w grupie kobiet ciężarnych chorujących na cukrzycę (GDM, PGDM) i u których występowało współtowarzyszące zaburzenie wzrastania płodu o charakterze LGA.

6. DYSKUSJA

Wątroba rozwija się prenatalnie od czwartego tygodnia ciąży. Początkowo odpowiada za funkcje krwiotwórcze, natomiast jej udział w procesach metabolicznych rozpoczyna się w dwunastym tygodniu. Wątroba jest narządem o dużych zdolnościach regeneracyjnych, jej wielkość koreluje z nadmiernym lub niedostatecznym wzrostem płodu. Cukrzyca wiktająca ciążę może przyczyniać się do zwiększonej częstości występowania zaburzeń wzrastania płodu związanych z hiperglikemią i hiperinsulinemią płodową, co zauważył i opisał w 1954 roku Pedersen [90, 91, 95, 96, 98-103]. W latach osiemdziesiątych została opisana metoda ultrasonograficznego pomiaru długości prawego płata wątroby oraz przedstawiono referencyjne wartości wielkości wątroby w przebiegu ciąży fizjologicznej [98-103].

Współcześnie, pomimo posiadanej wiedzy dotyczącej patomechanizmu LGA i makrosomii, możliwości kontynuowania pionierskich badań ultrasonograficznych, dzięki dostępności programów o wysokiej rozdzielczości obrazu (High Resolution), brakuje szerokich, wyczerpujących analiz dotyczących długofalowej oceny wpływu cukrzycy na rozwijającą się wątrobę płodu.

Chciałabym więc przeanalizować nieliczne tematycznie związane prace naukowe oraz odnieść je do otrzymanych wyników mojej pracy. Dostępne dane nie wyjaśniają, niestety, wszystkich wątpliwości dotyczących wpływu nadmiernego wzrastania płodu związanego z cukrzycą matki na wielkość i funkcjonowanie wątroby u płodu, jak również nie zawierają oceny ultrasonograficznego parametru wielkości wątroby płodu jako markera LGA i makrosomii o etiologii cukrzycowej [102, 103].

W 1994 roku Roberts AB. i wsp. zaprezentowali swoje badania dotyczące oceny ultrasonograficznej wielkości wątroby płodowej w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową. Badania zostały wykonane w grupie osiemdziesięciu ciężarnych otyłych z cukrzycą przedciążową i u dwudziestu czterech otyłych ciężarnych mieszkanek wysp Pacyfiku nie chorujących na cukrzycę [102].

W pracy zwraca uwagę mała liczebność populacji badanej, brak respektowania podziału pacjentek chorujących na cukrzycę według P. White [16] (w pracy przedstawiono podział pacjentek na cukrzycę typu pierwszego: n=26 i typu drugiego:

n= 54) oraz zastosowanie stężenia fruktozaminy jako wykładnika służącego retrospektywnej ocenie wyrównania metabolicznego kobiet [103].

Albuminy, do których przyłącza się glukoza mają krótszy czas życia od krwinek czerwonych, wynoszący trzy tygodnie (czas życia krwinki czerwonej wynosi 120 dni). Fruktozamina jako produkt glikacji albumin może być częściej niż hemoglobina glikowana oznaczanym w ciąży parametrem długoterminowego wyrównania glikemicznego. Jest to samo w sobie korzystniejsze, gdyż umożliwia zapewnienie częstszej analizy i kontroli metabolicznej w ciąży, natomiast jest to rzadziej stosowana forma monitorowania. Wartości stężenia fruktozaminy nie są skorelowane z wartościami stężenia hemoglobiny glikowanej, niedokładności związane z wpływem zaburzeń stężenia albumin we krwi mogą zaburzać wynik oznaczenia fruktozaminy [103,169].

U ciężarnych z cukrzycą pomiary wielkości wątroby płodu były wykonywane w osiemnastym, dwudziestym ósmym i trzydziestym szóstym tygodniu ciąży, natomiast pacjentki otyłe bez cukrzycy oceniano jednorazowo w trzydziestym szóstym tygodniu. Autorzy uzyskali istotne 12% powiększenie wątroby płodowej w grupie otyłych ciężarnych z cukrzycą rozpoczynające się od 18 tygodnia ciąży, ($p < 0.001$), które wykazywało tendencję wzrostową. W 36 tygodniu stwierdzili 19% wzrost wielkości wątroby ($p < 0.02$) w odniesieniu do odpowiednich wartości referencyjnych w ciąży fizjologicznej. Zaobserwowali także istotne powiększenie wątroby płodu w 36 tygodniu ciąży u pacjentek otyłych nie chorujących na cukrzycę (wzrost o 9.4% w odniesieniu do populacji zdrowych kobiet ciężarnych), które było jednak istotnie mniejszym powiększeniem niż obserwowane w przebiegu ciąży z cukrzycą ($p < 0.001$) [102].

Autorzy zwrócili uwagę na ciekawe spostrzeżenie dotyczące braku występowania istotnych różnic pomiędzy parametrami biometrycznymi płodu z ciąż powikłanych cukrzycą i otyłością matki oraz u otyłych ciężarnych bez towarzyszącej cukrzycy w 36 tygodniu (BPD, AC, FL). Wielkość wątroby była jedynym ultrasonograficznym czynnikiem różnicującym obie grupy badane [102].

W pracy nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy wartościami długości wątroby płodu a stężeniem fruktozaminy w 18, 28 i 36 tygodniu w ciążach powikłanych cukrzycą, jednak analiza poszczególnych pojedynczych przypadków

pozwołała autorom na wysunięcie sugestii dotyczącej wpływu wyrównania glikemicznego na przyspieszenie procesu wzrostu wątroby płodowej. Zauważono trend dotyczący niewielkiej grupy pacjentek otyłych z cukrzycą, u których wartość wątroby płodu od 18 tego do 36 tego tygodnia ciąży nie wykazywała charakteru znacząco wzrastającego i towarzyszyła jej tendencja spadkowa wartości stężenia fruktozaminy [102].

Inni autorzy Mirghani H. i wsp. [103] w 2006 roku wykazali znamienne statystycznie powiększenie płodowej wątroby w 21-24 tygodniach ciąży powikłanej cukrzycą ciążową. Cukrzyca ciążowa była diagnozowana za pomocą testu OGTT z 75 gramami glukozy w czasie ≤ 7 dni od przeprowadzonego badania ultrasonograficznego. Średnia długość wątroby płodu w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową wynosiła 36 mm, natomiast w ciąży o przebiegu prawidłowym 31 mm, ($p < 0.01$). Należy zwrócić uwagę na tylko jednokrotne oznaczenie wielkości wątroby w powyższej analizie, które nie zostało potwierdzone pomiarami w następujących tygodniach ciąży. BMI ciężarnych nie różniło się statystycznie pomiędzy kobietami z cukrzycą ciążową oraz pacjentkami ciężarnymi bez cukrzycy [103].

Badanie ultrasonograficzne oceniające wątrobę płodu wykonano u 123 ciężarnych, u 15.4 % z nich ($n=19$) na podstawie analizy testu OGTT 75g (wartości na czczo ≥ 7 mmol/L, po dwóch godzinach od podania glukozy ≥ 7.8 mmol/L) rozpoznano cukrzycę ciążową. Nie odnotowano istotnych różnic wartości parametrów biometrycznych płodu z ciąż z cukrzycą (BPD, HC, AC, FL) w porównaniu do pacjentek bez cukrzycy. Nie wykonano analizy pourodzeniowej noworodków, co tym samym uniemożliwiło ocenę wielkości wątroby płodowej w odniesieniu do LGA i makrosomii stwierdzanej po porodzie. Praca miała charakter badania przekrojowego. Analiza ta nie pozwala w sposób wyczerpujący wyjaśnić przydatności parametru ultrasonograficznego długości wątroby w ciąży z cukrzycą matki do prognozowania nadmiernego wzrastania u płodu [103].

Mirghani H. i wsp. nie stwierdzili w swojej pracy występowania istotnych różnic pomiędzy wartościami pozostałych analizowanych parametrów płodu w 21-24 tygodniach ciąży: obwodu brzucha, szerokości tkanki tłuszczowej wokół brzucha, szerokości przegrody międzykomorowej serca płodu, łożyska i pępowiny w zależności od występowania cukrzycy ciążowej, natomiast zauważyli, że wraz z

powiększeniem wartości wątroby płodowej w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową wzrastała wartość glikemii po dwóch godzinach od testu OGTT u ciężarnej. Nie udowodnili natomiast istotnego wpływu glikemii na czczo u ciężarnej na zmianę wielkości wątroby płodu [103].

Z uwagi na fakt, że publikacja Mirghaniego i wsp. jest jedyną tego typu analizą oceny wielkości wątroby płodu w ciąży z cukrzycą ciążową oraz na jej uproszczonej konstrukcji nie wyczerpuje ona odpowiedzi na szereg pytań, może jedynie zapoczątkować rozwój dalszych randomizowanych badań w tym zakresie. Pomimo, że autorzy powyższych dwóch prac poświęconych badaniom ciężarnych z cukrzycą przedciążową i ciążową opowiadali się za ogromną potrzebą kontynuowania rozpoczętych badań, z danych dostępnych autorce tekstu wynika, że nie opublikowano następowych doniesień w tym temacie [102,103].

Roberts AB. i wsp. po 1994 roku zajęli się badaniami nad oceną ultrasonograficzną wątroby płodu w ciąży powikłanej SGA, TTTS, jak również w przebiegu izoimmunizacji płodowej [99, 169, 170]. Dalsze zainteresowania naukowe Mirghaniego H. i wsp. nie były związane z oceną ultrasonograficzną wielkości wątroby płodu [99,169,170].

Dwa lata po ukazaniu się pracy Mirghaniego H. i wsp. pojawiła się publikacja pod kierownictwem Andersona NG, która jest zbliżona tematycznie do powyższych [171]. Analizuje ona powtarzalność i dokładność pomiarów ultrasonograficznych wielkości wątroby płodu dla 44 ciężarnych z cukrzycą. Autorzy uzyskali odchylenie standardowe $SD \leq 3$ mm dla oceny długości prawego płata wątroby zarówno w przypadku wykonywania kolejnych pomiarów przez tego samego jak i przez różnych ultrasonografistów. Dokładność pomiarów wzrastała wraz ze wzrostem ilości przeprowadzonych tego typu badań, a więc wraz z doświadczeniem ultrasonografisty. Niestety praca nie przedstawia analizy wartości długości wątroby w ciąży z cukrzycą, celem jej była jedynie ocena zmienności mierzonego parametru ultrasonograficznego [171].

Zgodnie z wynikami mojej pracy porównanie średnich wartości długości wątroby płodu w poszczególnych tygodniach ciąży pomiędzy pacjentkami chorującymi na cukrzycę oraz ciężarnymi z ciąż fizjologicznych wykazuje wyraźny

trend związany z występowaniem wyższych wartości w grupie ciężarnych z cukrzycą ciążową i przedciążową, choć nie zawiera istotnych statystycznie różnic ($p = 0.05$).

W mojej pracy oceniałam długość wątroby płodu w ciąży powikłanej LGA i makrosomią cukrzycową. Dla pacjentek ciężarnych chorujących na cukrzycę przedciążową ($n = 164$) makrosomię stwierdzono u 17.6 % ($n = 29$), przy czym w tej grupie 29 ciężarnych w 33-35 tygodniach ciąży stwierdzono istotne powiększenie wymiarów wątroby płodu w porównaniu do pozostałych 135 pacjentek, u których nie obserwowano makrosomii ($LD = 56$ vs 42.3) [mm], ($p = 0.0017$).

Określiłam, że powiększona ultrasonograficznie wątroba płodu w tym okresie ciąży (IV okres: 33-35 tygodnie) powikłanej cukrzycą przedciążową ($LD \geq 2$ SD według norm ustalonych przez Vintzileosa i wsp. jest związana z 9.5 razy zwiększonym ryzykiem makrosomii. Pacjentki w grupie kontrolnej w moim badaniu mieściły się w zakresie wartości referencyjnych uznanych przez Vintzileosa i wsp. [98].

Powiększoną wątrobę ≥ 2 SD od wartości referencyjnych Vintzileosa stwierdziłam u 16.4% ($n = 27$) kobiet w 33-35 tygodniach ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową [83]. Na podstawie tej analizy mogę wnioskować, że powiększenie wątroby płodu w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową może być uznane jako ultrasonograficzny parametr (marker) makrosomii.

Kolejnym spostrzeżeniem w mojej pracy jest stwierdzenie powiększonej istotnie wątroby płodu w 36-40 tygodniach ciąży u 17 pacjentek z cukrzycą przedciążową i LGA oraz u 29 pacjentek z cukrzycą przedciążową i makrosomią w odniesieniu do pozostałych pacjentek z cukrzycą przedciążową ($p = 0.0001$).

Powiększenie wątroby płodu ($LD \geq 2$ SD) w ciąży z cukrzycą przedciążową w 36-40 tygodniach ciąży według mojej analizy jest związane z 39- krotnie zwiększonym ryzykiem makrosomii i 12.5- krotnie zwiększonym ryzykiem LGA. Według kryteriów referencyjnych przyjętych przez Vintzileosa [83] powiększona wątroba płodowa w 36-40 tygodniach ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową była obecna w moim badaniu u 10 pacjentek (27%).

Natomiast powiększenie wątroby płodu ocenione ultrasonograficznie niezależnie od założenia kryterium czasowego wykonania pomiaru

ultrasonograficznego w ciąży z cukrzycą przedciążową stanowi według mojej oceny 4- krotnie zwiększone ryzyko LGA i 3.6- krotnie zwiększone ryzyko makrosomii.

W pracy nie stwierdzono występowania istotnych różnic pomiędzy częstością występowania LGA i makrosomii u pacjentek z cukrzycą ciążową i przedciążową ($p=0.05$). Powiększenie wielkości wątroby płodowej $\geq 2SD$ od wartości referencyjnych ustalonych przez Vintzileosa i wsp. [83] stwierdzono u 27 ciężarnych z cukrzycą przedciążową (16.4%).

W mojej analizie nie stwierdziłam występowania analogicznych zależności dla powiększenia wielkości wątroby płodowej w ciąży z towarzyszącą cukrzycą ciążową z towarzyszącym LGA i makrosomią. Może to być związane z małą liczebnością grupy badanych pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową ($n=99$), przy liczniejszej grupie chorującej na cukrzycę przedciążową ($n=164$). Te populacyjne różnice liczebne mogą wydawać się zadziwiające, wobec obserwowanej w Polsce znacznie wyższej częstości występowania cukrzycy ciążowej (4-5%) i mniejszej częstości cukrzycy przedciążowej (0.4%) [16,17]. Jest to jednak związane nie tyle ze zmniejszoną częstością występowania pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową hospitalizowanych w Poznaniu, co z logistycznymi trudnościami przeprowadzania metodologicznych założeń powyższej pracy.

W badaniu wstępnie założono pięciokrotną konieczność oceny ultrasonograficznej wzrastania płodu w ciąży; w I (23-24), II (25-29), III (25-29), IV (30-32) i V okresie (36-40 tygodniach ciąży). O ile analiza taka była możliwa do przeprowadzenia u kobiet ciężarnych chorujących na cukrzycę przedciążową, z uwagi na ich liczne, planowe i nieplanowe hospitalizacje związane z koniecznością monitorowania leczenia i eliminowania ryzyka występowania powikłań naczyniowych w szpitalu o trzecim stopniu referencyjności, o tyle taka częstotliwość nie była łatwa do egzekwowania u kobiet z cukrzycą ciążową, które niejednokrotnie były leczone ambulatoryjnie w trakcie trwania ciąży.

W efekcie z badania trzeba było wyeliminować pacjentki ciężarne z cukrzycą ciążową, u których nie udało się przeprowadzić pełnego zestawu wymaganych pięciu badań, a ostatecznie w pracy uzgodniono włączenie do badania wszystkich pacjentek chorujących na cukrzycę, u których co najmniej dwukrotnie wykonywano

analizę ultrasonograficzną wzrastania płodu oraz na krótko przed porodem ocenę masy płodu.

Pacjentki chorujące na cukrzycę przedciążową prawie zawsze pozostawały pod kontrolą Kliniki Położnictwa i Chorób Kobietych aż do terminu porodu, który odbywał się w GPSK w Poznaniu. Z grupy pacjentek z cukrzycą ciążową wyeliminowano przypadki, w których poród nie odbywał się w naszym szpitalu i gdy nie posiadano wiedzy na temat dalszych losów kobiet oraz ich potomstwa.

Te kwestie znacząco obniżały możliwości analizy ultrasonograficznej pacjentek i stanowiły przeszkodę w kompletowaniu dogodnej liczebnie grupy badanej. Ograniczenia czasowe trwania badań od 11. 2009 do 07. 2011 także nie pozwalały na poszerzenie liczby chorych z cukrzycą ciążową.

Pomimo, że w badaniu występowała również odpowiednio mniejsza grupa ciężarnych nie chorujących na cukrzycę ($n= 66$) w grupie kontrolnej, to z uwagi na jej jednorodność i powtarzalność, zgodność badanych parametrów płodowych z wartościami referencyjnymi dla ciąż fizjologicznych, zwielokrotnienie tej liczby badanych kobiet przewidywalnie przyniosłoby porównywalne wyniki końcowe.

Z uwagi na udokumentowane spostrzeżenia dotyczące wysokiej pozytywnej wartości predykcyjnej LGA i makrosomii dla powiększonej wielkości obwodu brzucha płodu ($AC \geq 90$ percentyla) [92] w mojej pracy wykonałam również ocenę statystyczną ryzyka występowania LGA i makrosomii dla powiększonego AC płodu. Stwierdziłam, że ($AC \geq 90$ percentyla) w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową jest związane z prawie czterokrotnie podwyższonym ryzykiem makrosomii. Dla ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową uzyskałam ponad dwukrotnie wyższe ryzyko makrosomii przy powiększonym obwodzie brzucha płodu w porównaniu do powiększonej wielkości wątroby płodu ($LD \geq 2SD$): $OR= 10$ vs $OR= 3.6$. Ryzyko występowania LGA w przebiegu cukrzycy przedciążowej dla powiększonego obwodu brzucha płodu było również dwukrotnie wyższe w stosunku do powiększenia wątroby płodu: $OR= 9$ vs $OR= 4$, (95% CI >1).

Dla oceny ryzyka LGA i makrosomii w poszczególnych okresach czasu trwania ciąży w zależności od występowania powiększenia obwodu brzucha lub wątroby płodowej stwierdzono istotne zależności towarzyszące końcowym tygodniom ciąży,

po 30 tygodniu dla obu parametrów ultrasonograficznych, choć z wyraźną przewagą wartości powiększonego obwodu brzucha w wyrażaniu silniejszego wpływu na wzrost ryzyka LGA i makrosomii.

W mojej pracy oceniałam wpływ wyrównania metabolicznego na wielkość wątroby płodu w ciąży z cukrzycą ciążową i przedciążową, natomiast nie stwierdziłam istotnego wpływu odsetka HbA_{1c}, otyłości na długość wątroby w ciąży z cukrzycą ($p = 0.05$). Mogę jedynie zauważyć trend wynikający z obserwacji powiększenia wielkości wątroby płodowej dla pacjentek cechujących się odsetkami hemoglobiny glikowanej: $> 6.1\%$, $\geq 6.5\%$, $\geq 7.0\%$, jak również otyłością ($BMI > 30\text{kg/m}^2$) w grupie ciężarnych z cukrzycą ciążową oraz przedciążową.

W pracy zaobserwowałam występującą zależność o charakterze korelacji rosnącej pomiędzy wzrostem wątroby płodu w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową i przedciążową a wzrostem obwodu brzucha, szerokości tkanki tłuszczowej wokół brzucha, wielkości łożyska i pępowiny ($p = 0.000$).

Podobne spostrzeżenia opisał Vintzileos i wsp. w pracy oceniającej wzrost wielkości wątroby w ciąży fizjologicznej [98]. Stwierdzili występowanie zależności pomiędzy wzrostem wielkości wątroby płodu a obwodem brzucha utrzymującej się w trakcie czasu trwania ciąży. Autorzy przedstawili wzór służący do oszacowania prawidłowej wartości wielkości wątroby płodu przy znanej wielkości obwodu brzucha: $LD = (6.32 + 34 \times AC)$; (LD [mm], AC [mm]). Na podstawie własnej analizy stwierdzili, że wątroba płodu w ciąży fizjologicznej wzrasta o 1.2 mm na tydzień od 20 do 30 tygodnia ciąży i następnie o 1.7 mm na tydzień od 31 do 41 tygodnia [98].

W mojej ocenie nie stwierdziłam istotnych różnic pomiędzy średnimi wartościami długości prawego płata wątroby, obwodu brzucha płodu, szerokości tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu, szerokości pępowiny i łożyska pomiędzy grupami badanymi pacjentek ciężarnych z cukrzycą przedciążową, ciążową oraz kontrolną ($p = 0.05$). Natomiast po bliższym przeanalizowaniu wartości powyższych parametrów ultrasonograficznych mogę zauważyć występującą tendencję do prezentowania wyższych wartości w grupie ciężarnych z cukrzycą w odniesieniu do kobiet w ciążach fizjologicznych.

Sądzę, że należy zwrócić uwagę na związek obserwowanych wyników ze znaczącą przewagą ilościową pacjentek ciężarnych z cukrzycą cechujących się prawidłowym długoterminowym wyrównaniem metabolicznym, ocenianym na podstawie stężenia hemoglobiny glikowanej (wartości $Hb_{1C} \leq 6.1\%$ dotyczyły 97% ciężarnych z cukrzycą przedciążową i 71% ciężarnych z cukrzycą ciążową). Wartość średnia stężenia HbA_{1C} u pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM) wynosiła: 5.8%, natomiast u pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM): 6.0%. Badane pacjentki ciężarne z cukrzycą były więc w znacznej większości odpowiednio kontrolowane.

W podsumowaniu otrzymanych przeze mnie wyników mogę stwierdzić, że większość uzyskanych zależności dotyczących parametru ultrasonograficznego oceny wielkości wątroby płodu dotyczyła pacjentek z cukrzycą przedciążową. Pacjentki chorujące na cukrzycę ciążową i przedciążową nie różniły się znacząco stopniem wyrównania metabolicznego, w obu grupach obserwowano również podobną częstość LGA i makrosomii na poziomie około 10%.

Należy jedynie zauważyć niższą częstość występowania otyłości u pacjentek z cukrzycą przedciążową w odniesieniu do pacjentek z cukrzycą ciążową. Wśród ciężarnych z cukrzycą ciążową były 24 pacjentki otyłe (24.2%), natomiast otyłość dotyczyła 9 pacjentek z cukrzycą przedciążową (5.4%).

Pomimo, że w pracy stwierdzono istotnie powiększone wartości wątroby płodowej u kobiet ciężarnych z cukrzycą przedciążową oraz makrosomią i LGA w końcowych okresach badań, po 33 tygodniu ciąży oraz udowodniono, że powiększona wątroba płodu jest przydatnym markerem makrosomii i LGA w przebiegu cukrzycy przedciążowej, należy zwrócić uwagę na przewagę wartości powiększonego obwodu brzucha płodu ($AC \geq 90$ percentyla) jako markera makrosomii i LGA w ciąży powikłanej cukrzycą.

Chciałabym jednak zauważyć, że pomiary obwodu brzucha płodu są związane z największą zmiennością w porównaniu do pozostałych parametrów biometrycznych płodu (BPD, HC, FL) [158, 159, 164, 166, 167], natomiast Anderson NG. i wsp. postulują o powtarzalności i dokładności pomiarów ultrasonograficznych wielkości wątroby w ciąży powikłanej cukrzycą [171]. Myślę, że badania porównawcze związane z oceną dokładności tych dwóch parametrów ultrasonograficznych przyniosłyby wiele interesujących wniosków.

Płodowa hiperglikemia i hiperinsulinemia w ciąży powikłanej cukrzycą są czynnikami wpływającymi również na nadmierny wzrost mięśnia sercowego poprzez jego hiperplazję i hipertrofię. Nie możemy jednak potwierdzić, że obserwowana w trzecim trymestrze ciąży kardiomiopatia przerostowa serca płodu ma bezpośredni związek z nieprawidłowym wyrównaniem glikemicznym u ciężarnej, gdyż jest ona również opisywana w przebiegu ciąż powikłanych cukrzycą właściwie leczoną i kontrolowaną [136, 139, 150, 172, 173].

Kardiomiopatia cukrzycowa serca płodu (dotycząca od 75 do 22% przypadków) jest najczęściej postacią bezobjawową i po urodzeniu obserwujemy normalizację szerokości ścian komór i/lub przegrody międzykomorowej serca płodu [136-138, 139-141, 152]. Obecnie największym zainteresowaniem naukowców cieszy się tematyka oceny patomechanizmu doprowadzającego do strukturalnego zaburzenia mięśnia serca płodu matki chorującej na cukrzycę. Świadczą o tym ostatnie prace Russella NE. z 2008 roku [152] oraz Turana S. z 2011 roku [174] i ich zespołów, które przedstawiają echokardiograficzne badania serca płodowego w pierwszym trymestrze ciąży [152, 174].

Autorzy za pomocą dopplerowskiej analizy przepływów przez zastawki przedsionkowo-komorowe serca, przewod żylny, tętnicę pępowinową oceniają obciążenie wstępne serca, funkcję skurczową i rozkurczową, obciążenie następcze. Do oceny służą następujące parametry pomiarowe: czas trwania skurczu izowolumetrycznego (ICT), czas trwania rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT), wskaźnik E/A (Early/Atrial ratio), MPI (Tei index) [152, 174].

Na podstawie swoich badań Russell NE. i wsp. stwierdzili występowanie zaburzonej funkcji rozkurczowej lewej komory serca płodu w grupie pacjentek chorujących na cukrzycę przedciążową w trzynastym tygodniu ciąży, zauważyli związek pomiędzy długoterminowym nieprawidłowym wyrównaniem glikemicznym ($HbA_{1c} \geq 7\%$) a pogarszaniem się czynności rozkurczowej lewej komory w drugim trymestrze. Na podłożu tych spostrzeżeń w 36 tygodniu ciąży autorzy odnotowali u 22% płodów z ciąż powikłanych cukrzycą przerost prawej komory wraz z upośledzeniem jej czynności (spadek MPI prawej komory) [152].

Turan S. i wsp. prowadzili badania echokardiograficzne serca płodu w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową niewyrównaną w 11- 14 tygodniach [174]. Średnia

wartość stężenia hemoglobiny glikowanej u badanych 63 pacjentek wynosiła 7.5%, $HbA_{1C} \geq 7\%$ obserwowano u 59% spośród wszystkich przypadków. W badanej grupie ciężarnych z cukrzycą autorzy obserwowali istotne wydłużenie czasu trwania rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT), obniżenie wskaźnika E/A i MPI dla prawej i lewej komory, które nie wykazywały znaczących korelacji z obciążeniem wstępnym i następczym serca oraz z częstością pracy serca, natomiast były wyraźnie zależne od wartości HbA_{1C} . Zaburzenia te świadczą o pogorszeniu funkcji rozkurczowej lewej i prawej komory serca oraz napełniania się głównie lewej komory serca płodów z ciąży powikłanych niewyrównaną cukrzycą przedciążową, przy braku obecności wad rozwojowych serca płodu[174].

Jaeggi ET. i wsp. opublikowali w 2001 pracę, której celem była analiza czynnościowa i strukturalna serca płodu z ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową prawidłowo wyrównaną metabolicznie, na podstawie pomiarów HbA_{1C} [139]. Wykonywano badania dopplerowskie oraz w prezentacji M - mode dwukrotnie; w czasie pomiędzy 19 a 23 oraz pomiędzy 33 a 36 tygodniami ciąży. Pierwsze badanie oceniało anatomię oraz funkcję skurczową i rozkurczową serca, drugie badanie służyło ostatecznemu wykluczeniu występowania patologicznego przerostu komorowego o etiologii cukrzycowej. Średnie wartości HbA_{1C} w 19- 23 tygodniach wynosiły 5.7%, w 33- 36 tygodniach: 5.9 % [139].

W pracy stwierdzono obecność znaczącego wzrostu szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu matek chorujących na cukrzycę w odniesieniu do ciąż fizjologicznych; (IVST-PGDM - Intraventricular Septal Thickness Pregestational Diabetes Mellitus- szerokość ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową, IVST-NDM - Intraventricular Septal Thickness-Non Diabetes Mellitus- szerokość ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w ciąży bez współistniejącej cukrzycy u ciężarnej) od 19-23 tygodnia ciąży: IVST- PGDM= 1.73 vs IVST- NDM= 1.52 mm ($p < 0.05$), w 33 36 tygodniach ciąży: IVST-PGDM= 3.57 vs IVST- NDM= 2.98 mm ($p < 0.0001$) [139].

Autorzy zauważyli występowanie istotnej zależności pomiędzy przerostem ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w przebiegu cukrzycy przedciążowej matki a makrosomią w 33-36 tygodniach ciąży: IVST – PGDM – macrosomia= 3.88 vs IVST- PGDM- nonmacrosomia= 3.46 mm ($p < 0.001$) [139].

Wartości wskaźników skracania lewej (SF- LK) [%] i prawej komory serca płodu (SF- PK) [%] nie wykazywały istotnych różnic pomiędzy grupami badanymi. Nie zależały także od obecności lub braku występowania przerostu ściany przegrody międzykomorowej serca płodu. Wskaźnik skracania prawej komory serca płodu zmniejszał się w czasie: (19-23 tygodnie): SF-PK- PGDM = 34.7%; (33-36 tygodnie): SF-PK-PGDM= 30.6 % ($p < 0.0001$), (19-23 tygodnie): SF- PK- NDM= 34.6% (33-36 tygodnie): SF-PK-NDM= 28.4% ($p < 0.002$). Zmniejszenie wartości wskaźnika skracania lewej komory serca płodu wykazywało mniejszą dynamikę i było znaczące tylko w grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową: (19-23 tygodnie): SF-LK-PGDM = 35.8% (33-36 tygodnie): SF-LK-PGDM = 33.9% ($p < 0.05$) [139].

Wraz z obserwowanym izolowanym przerostem ściany przegrody międzykomorowej serca płodu (przy braku przerostu ścian lewej i prawej komory) w ciąży powikłanej prawidłowo wyrównaną cukrzycą przedciążową Jaeggi ET. i wsp. nie odnotowali towarzyszącego upośledzenia funkcji skurczowo – rozkurczowej serca (na podstawie analizy wskaźników E/A, SF-LK, SF-PK) [123]. Autorzy pracy są zdania, że rutynowa ocena ultrasonograficzna serca płodu w ciąży z cukrzycą u matki cechującą się właściwym wyrównaniem metabolicznym w trzecim trymestrze ciąży nie jest badaniem koniecznym. U żadnego z analizowanych noworodków nie obserwowano niewydolności krążenia pourodzeniowo [139].

Gandhi JA. i wsp. w swojej pracy z 1995 roku przedstawili badania prowadzone w grupie 29 ciężarnych z cukrzycą ciążową i przedciążową w czasie pomiędzy 20 a 24, 28 a 31, 32 a 36 tygodniami ciąży [138]. Wartości średnie stężenia hemoglobiny glikowanej wynosiły: $HbA_{1c} \leq 6.8$ %, glikemii dobowej: < 120 mg/dl. Autorzy określili występowanie istotnego poszerzenia szerokości ściany lewej, prawej komory i przegrody międzykomorowej serca u płodów z ciąż powikłanych cukrzycą w odniesieniu do grupy kontrolnej rozpoczynającego się od 20 tygodnia ciąży: (20-24 tygodnie): IVST-DM = 2, 73 vs IVST-NDM = 2.23 (IVST- Interventricular Septum Thickness), RVWT-DM = 2.95 vs RVWT-NDM = 2.23 (RVWT – Right Ventricular Wall Thickness), LVWT-DM = 2.91 vs LVWT-NDM = 2.23 (LVWT – Left Ventricular Wall Thickness) [mm] ($p < 0.05$) [138].

Kardiomiopatia przerostowa serca płodu z ciąży powikłanej cukrzycą była obserwowana podczas każdej analizy ultrasonograficznej od 20 do 36 tygodnia,

jednocześnie wyliczono dla lewej i prawej komory serca wskaźniki skracania, których wartości były prawidłowe od 20 do 31 tygodnia i nie zawierały istotnych różnic. Jedynie w 32-36 tygodniach w grupie pacjentek z cukrzycą wiktającą ciążę stwierdzono istotnie wyższe wartości wskaźnika skracania prawej komory serca płodu (SF – PK) w odniesieniu do grupy kontrolnej: SF-PK-DM = 52 [%] vs SF-PK - ND = 33 [%] ($p = 0.005$). Na podstawie tych wyników autorzy opisali występowanie nadkurczliwości serca płodu w trzecim trymestrze ciąży powikłanej cukrzycą, współistniejącej z przerostem komorowym serca [138].

Hatem MA. i wsp. w swojej pracy do oceny funkcji rozkurczowej mięśnia sercowego wykorzystali tkankową echokardiografię dopplerowską (TDI - Tissue Doppler Imaging) [151]. Jest to metoda, która pozwala ocenić prędkość ruchu tkanki z wyeliminowaniem prędkości związanych z przepływem krwi. Autorzy analizowali zmiany wskaźnika E/A dla zastawek przedsionkowo- komorowych serca płodu matki z cukrzycą ciążową oraz przedciążową i stwierdzili występowanie znaczącego upośledzenia funkcji rozkurczowej dla lewej i prawej komory serca płodów z cukrzycą, niezależnego od obecności patologicznego przerostu mięśnia sercowego [151].

Zielinsky P. i wsp. w swoich dwóch pracach (2004, 2009) przedstawili, że analiza wartości wskaźnika skracania lewego przedsionka serca płodu (LASF- Left Atrial Shortening Fraction) u matki z cukrzycą ciążową i przedciążową może być dobrym wykładnikiem funkcji rozkurczowej lewej komory serca. LASF był istotnie niższy u płodów z ciąż powikłanych cukrzycą matki w odniesieniu do płodów z grupy kontrolnej i świadczył o nieprawidłowej funkcji rozkurczowej lewej komory serca płodu w ciąży z cukrzycą [175, 176].

W analizie strukturalnej szerokości ścian komór i przegrody międzykomorowej serca płodu wraz z oceną kurczliwości lewej i prawej komory w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową i ciążową wykonanej metodą M-mode stwierdziłam występowanie podwyższonej wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w ciąży z cukrzycą od 23 do 29 tygodnia ciąży w odniesieniu do grupy kontrolnej.

W mojej pracy zauważyłam również zależność polegającą na istotnym wzroście wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu w ciąży z cukrzycą przedciążową w 23-24 tygodniach w zależności od występowania LGA ($p=0.0256$), otyłości ($p= 0.0474$) oraz odsetka hemoglobiny glikowanej ($HbA_{1c} > 6.1\%$) ($p= 0.0448$).

Szerokość ściany lewej komory serca płodu była również istotnie wyższa w 25-29 tygodniach u kobiet ciężarnych z cukrzycą ciążową, u których odnotowano odsetek hemoglobiny glikowanej $\geq 6.5\%$ ($p=0.0050$), natomiast ściana przegrody międzykomorowej była poszerzona w 30-32 tygodniach przy $HbA_{1c} \geq 7.0\%$ ($p=0.0238$).

Nie stwierdziłam istotnych różnic pomiędzy średnimi wartościami szerokości ściany prawej komory serca płodu w grupie z cukrzycą ciążową, przedciążową i kontrolną, lecz zauważyłam, że w przypadku obserwowanego przerostu ściany prawej komory serca płodu w przebiegu cukrzycy przedciążowej (szerokość ściany prawej komory serca płodu ≥ 97.5 percentylowi według wartości referencyjnych określonych przez Firpo i wsp. [146]) może być on rozpatrywany jako marker makrosomii, gdyż trzykrotnie zwiększa ryzyko jej wystąpienia: OR= 3.95% CI > 1, (1.08 – 8.375), ($p= 0.0290$).

W badaniach obserwowałam obecność charakterystycznego trendu związanego ze wzrostem wartości szerokości ściany lewej, prawej komory i przegrody międzykomorowej w grupie ciężarnych z cukrzycą w odniesieniu do kontroli.

W wyniku analizy wartości wskaźników skracania lewej i prawej komory serca płodu w ciąży powikłanej cukrzycą mogę ocenić, że wskaźnik skracania dla prawej komory serca płodu w ciąży z cukrzycą przedciążową był wyraźnie zmniejszony w grupie z makrosomią ($p= 0.0464$) oraz odsetkiem hemoglobiny glikowanej $\geq 6.5\%$ ($p=0.0249$) w czasie od 30 do 32 tygodnia.

Moglibyśmy zatem mówić o występowaniu hipokinezy ściany prawej komory serca płodu w przebiegu cukrzycy przedciążowej obserwowanej w trzecim trymestrze dla przypadków z towarzyszącą makrosomią cukrzycową oraz $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ i tym samym opisywać występowanie zaburzonej funkcji rozkurczowej ściany prawej

komory serca płodu. Pomimo, że wskaźniki skracania prawej komory były istotnie obniżone, uważam jednak, że należy rozważyć to w kontekście doświadczenia i oceny naukowca DeVore G, który w swojej obszernej pracy przeglądowej przedstawiającej współczesne możliwości diagnostyczne funkcji rozkurczowej serca płodu stwierdził, na podstawie swoich własnych obserwacji, że obniżenie wskaźnika skracania prawej komory serca płodu poniżej 5 percentyla (jak to ma miejsce w mojej analizie) jest częste podczas rozkurczu prawej komory serca ocenianej w badaniu M-mode i może być również obecne w przebiegu fizjologicznej pracy serca [177].

Dodatkowym spostrzeżeniem w pracy jest występowanie korelacji pomiędzy wzrostem obwodu brzucha płodu w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową a spadkiem wskaźnika skracania ściany prawej komory ($r = -0.199$, $p = 0.048$), co sugeruje pogarszanie się funkcji rozkurczowej prawej komory serca płodu w przebiegu cukrzycy ciążowej wraz z występowaniem nadmiernego wzrastania płodu o charakterze LGA i makrosomii.

W podsumowaniu wyników części pracy dotyczącej oceny wielkości oraz funkcji rozkurczowej serca płodu w ciąży powikłanej cukrzycą mogę zauważyć wpływ parametrów: (HbA_{1c} , BMI, LGA) na wartość szerokości lewej komory i przegrody międzykomorowej płodu.

Chciałabym również zauważyć przydatność oceny ultrasonograficznej szerokości ściany prawej komory serca płodu do oceny ryzyka występowania makrosomii oraz zwrócić uwagę na związek pomiędzy pogarszaniem się funkcji rozkurczowej prawej komory serca płodu w ciąży powikłanej cukrzycą matki a występowaniem nadmiernego wzrastania płodu o podłożu cukrzycowym.

Ocena ultrasonograficzna masy płodu w ciąży powikłanej makrosomią i LGA o etiologii cukrzycowej, pomimo dotychczasowego skonstruowania ponad pięćdziesięciu formuł biometrycznych, które bardzo dobrze sprawdzają się do szacowania masy płodowej w ciążach fizjologicznych, może być obarczona błędem pomiarowym sięgającym 20% dla ciąż z towarzyszącym nadmiernym wzrastaniem [26]. Najważniejszą konsekwencją nie rozpoznania masy płodu $\geq 4000g$ lub nie stwierdzenia ultrasonograficznie różnicy pomiędzy obwodem brzucha a obwodem głowy płodu wynoszącej > 4 cm [27,69] jest pominięcie znacznie podwyższonego

towarzyszącego im ryzyka okołoporodowego (9.2- 24%) związanego z dystocją barkową [50-51].

Metoda logarytmiczna opracowana przez Harta i wsp. została opublikowana w 2010 roku w czasopiśmie *Ultrasound Obstet Gynecol* [88]. Głównym elementem różnicującym ją z pozostałymi popularnie stosowanymi formułami jest załączenie elementów charakterystyki ciąży (aktualnej masy ciała kobiety ciężarnej ≤ 7 dni przed porodem) do danych biometrycznych płodu, które w sumie tworzą wzór logarytmiczny liczący przewidywaną masę. Ta innowacja wiąże się jednak z wyspecjalizowanym przeznaczeniem metody Harta w przewidywaniu masy płodu, która może być wykorzystywana tylko w czasie ≤ 7 dni przed porodem, a więc jest metodą oceny masy jedynie na krótko przed przewidywanym terminem porodu.

Zarówno praca przedstawiona przez Harta i wsp, jak i nasza analiza, które wykazały i potwierdziły najwyższą skuteczność oraz dokładność metody Harta w odniesieniu do pozostałych metod ultrasonograficznych były badaniami retrospektywnymi i oceniały ultrasonograficzną masę płodu dla przypadków, u których masa poporodowa wynosiła $\geq 4000\text{g}$ [87,88]. Na podstawie tak skonstruowanych analiz stwierdzono, że metoda Harta cechowała się najniższym spośród pozostałych ocenianych metod (Hadlock 1, Hadlock 2, Hadlock 3, Hadlock 4, Warsof, Campbell, Merz) średnim względnym błędem procentowym wynoszącym: $- 0.03 \pm 4.6\%$, średnim bezwzględnym błędem procentowym wynoszącym: 3.69% , co udowodnił Hart i wsp. oraz potwierdziliśmy w naszym badaniu: (średni względny błąd procentowy= $- 0.74\%$, średni bezwzględny błąd procentowy= 3.38 ($p < 0.001$)) [87,88].

Jest to więc bardzo dokładna metoda, która pozwala jedynie z niewielkim niedoszacowaniem ocenić masę płodu dla przypadków, gdy podejrzewamy makrosomię [87,88] i jak stwierdziliśmy w naszej analizie w największej grupie ciężarnych ($n=84$) spośród wszystkich objętych badaniem ($n=113$) umożliwiła ona oszacowanie masy płodu różniące się w stosunku do masy urodzeniowej noworodka na poziomie rozbieżności wynoszącym $\pm 5\%$ (w porównaniu do pozostałych formuł ultrasonograficznych: Sheparda, Campbella, Hadlocka1, Hadlocka 2, Hadlocka 3) [106]. Podobne wyniki przedstawił Hart: u 77.9 kobiet na 140 uzyskano rozbieżność szacowanej masy z rzeczywistą masą noworodka na poziomie $\pm 5\%$, co stanowiło

najlepszy wynik w odniesieniu do pozostałych metod (dla których średnio 27.5 na 140 kobiet mieściło się na poziomie $\pm 5\%$) [88].

W dalszym etapie pracy wyzwaniem była próba oceny przydatności ultrasonograficznej metody Harta do szacowania masy płodu w ciąży powikłanej LGA i makrosomią o etiologii cukrzycowej, gdyż prezentowane wyniki dwóch cytowanych prac pochodzą z populacji ciężarnych cechujących się fizjologicznym przebiegiem ciąży [87,88]. Moje przypuszczenia związane z wybiórczym i wyspecjalizowanym wykorzystaniem praktycznym metody Harta do oceny masy płodowej jedynie dla ciąż powikłanych nadmiernym wzrastaniem (o podłożu cukrzycowym lub związane z czynnikami konstytucjonalnymi) zostały w pełni potwierdzone. Chciałabym szczególnie podkreślić, że formuła Harta nie powinna być stosowana do standardowej analizy masy płodowej w ciążach powikłanych cukrzycą lub fizjologicznych cechujących się eutroficznym wzrastaniem płodu.

Jak pokazują wyniki mojej pracy, w grupie ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), przedciążową (PGDM), w grupie wszystkich kobiet ciężarnych z cukrzycą (GDM, PGDM) oraz u kobiet z ciąż prawidłowych, nie powikłanych cukrzycą metoda Harta cechuje się najwyższym względnym i bezwzględnym błędem procentowym oceny masy wynoszącym średnio: $PE = (+ 20.4\%)$ i $APE = (21.3\%)$. Błąd związany z około 20% nadszacowaniem masy płodowej jest niemożliwy do zaakceptowania, natomiast należy zwrócić szczególną uwagę na najwyższą dokładność metod Sheparda i Hadlocka 2 ($PE = \leq - 2.2 \%$, $APE = \leq 10.2\%$) oceny masy płodu w populacji pacjentek chorujących na cukrzycę i u kobiet z grupy kontrolnej.

Natomiast pozytywnym zaskoczeniem jest dla mnie prezentowana w mojej pracy wyższa dokładność i skuteczność metody Harta do oceny masy płodu powikłanego LGA o etiologii cukrzycowej (GDM, PGDM), przewyższająca dokładność oznaczania masy płodu w ciąży z makrosomią cukrzycową (GDM, PGDM): $PE \text{ Hart LGA} = - 0.6\%$ vs $PE \text{ Hart makrosomia} = - 2.1 \%$. Pozostałe badane metody ultrasonograficzne (Shepard, Campbell, Hadlock1, Hadlock2, Hadlock3) zawierały znacznie wyższy średni błąd procentowy względny: $PE = -13.7\%$, bezwzględny: $APE = 14\%$ związany z oceną masy płodu powikłanego LGA i makrosomią o etiologii cukrzycowej.

W moim badaniu stwierdzono, że dla metody Harta w najliczniejszej grupie ciężarnych z cukrzycą (GDM, PGDM) i LGA (u 69.8% spośród 28, u których stwierdzono LGA) poziom rozbieżności pomiędzy masą szacowaną ultrasonograficznie a masą urodzeniową noworodków był zachowany na poziomie $\pm 5\%$, podobnie jak dla przypadków z makrosomią cukrzycową (poziom rozbieżności $\pm 5\%$ stwierdzono dla 50% badanych spośród 43 ciężarnych z makrosomią i cukrzycą (GDM, PGDM)), w odniesieniu do pozostałych popularnie stosowanych metod ultrasonograficznych.

Ostatecznie mogę powiedzieć, że logarytmiczna formuła Harta jest sprawdzoną i dokładną metodą oceny masy ciała płodu w okresie ≤ 7 dni przed porodem w przypadku podejrzenia nadmiernej masy płodu $\geq 4000\text{g}$, zaburzenia o charakterze LGA, podwyższonego obwodu brzucha płodu AC ≥ 90 percentyla, stwierdzanej różnicy pomiędzy obwodem brzucha płodu a obwodem główki płodu (AC - HC > 4 cm) za pomocą rutynowo stosowanych metod (Sheparda, Campbella, Hadlocka 1, Hadlocka 2, Hadlocka 3) i z uwagi na wyższą częstość prezentowania tego typu przypadków w ciążach powikłanych cukrzycą sądzę, że jest to bardzo przydatna formuła diagnostyczna, która powinna zostać włączona do praktycznego wykorzystania.

W podsumowaniu wyników powyższej pracy chciałabym stwierdzić, że ultrasonograficznie oceniana wielkość wątroby płodu powinna być rozpatrywana jako marker makrosomii i LGA w ciąży powikłanej cukrzycą. Pomiar szerokości ściany prawej komory serca płodu u kobiety ciężarnej z cukrzycą sugerują występowanie związku pomiędzy nadmiernym wzrastaniem płodu a zaburzeniem funkcji rozkurczowej obserwowanej nawet w przypadku braku stwierdzanego przerostu komorowego. Chciałabym podkreślić rolę właściwego wyrównania metabolicznego ciężarnej wpływającego na zmniejszenie częstości występowania kardiomiopatii cukrzycowej, co w pracy było głównie wyrażone dla ściany lewej komory serca płodu. Na zakończenie moich rozważań pragnę zauważyć bardzo korzystną i przydatną rolę metody ultrasonograficznej Harta oceny masy płodu w okresie na krótko przed planowanym porodem w ciążach powikłanych nadmiernym wzrastaniem, a zwłaszcza o charakterze LGA o etiologii cukrzycowej.

7. WNIOSKI

7.1. W ciąży powikłanej cukrzycą przedciężową powiększona wątroba płodu w prenatalnym badaniu ultrasonograficznym jest markerem LGA i makrosomii.

7.2. Przerost ściany lewej komory, przegrody międzykomorowej oraz zaburzenia kurczliwości ściany prawej komory serca płodu są zależne od wyrównania metabolicznego ciężarnej.

7.3. Formuła ultrasonograficzna Harta jest najdokładniejszą metodą oceny masy płodu z LGA i makrosomią o etiologii cukrzycowej.

8. SŁOWNIK

- **AC** Abdominal Circumference (obwód brzucha płodu)
- **ACOG** American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerykański Kongres Położników i Ginekologów)
- **ALAT** Alanine Aminotransferase (aminotransferaza alaninowa)
- **ASD** Atrial Septum Defect (ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej)
- **BMI** Body Mass Index (wskaźnik masy ciała)
- **BPD** Biparietal Diameter (wymiar dwuciemienny głowy płodu)
- **CGMS** Continuous Glucose Monitoring System (system ciągłego monitorowania glikemii)
- **CI** Confidence Interval (przedział ufności)
- **CoA** Coarctation of the Aorta (koarktacja aorty)
- **CRL** Crown Rump Length (wymiar ciemienu-siedzeniowy płodu)
- **3D USG** Three Dimensional Ultrasonography (ultrasonografia trójwymiarowa)
- **EDD** End Diastolic Diameter (wymiar końcoworozkurczowy ściany komór, przegrody międzykomorowej serca płodu)
- **ESD** End Systolic Diameter (wymiar końcowoskurczowy ściany komór, przegrody międzykomorowej serca płodu)
- **FL** Femur Length (długość kości udowej)
- **GCT** Glucose Challenge Test (doustny test przesiewowy obciążenia glukozą)
- **GDM** Gestational Diabetes Mellitus (cukrzyca ciążowa)
- **GGT** Gamma Glutamyl Transferase (gamma-glutamylotransferaza)
- **HAPO** Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (program badawczy dotyczący wpływu hiperglikemii u ciężarnych na występowanie powikłań u noworodków)
- **HbA_{1c}** glycated Haemoglobin (hemoglobina glikowana)
- **HC** Head Circumference (obwód głowy płodu)
- **HL** Humerus Length (długość kości ramiennej)
- **HOMA-IR** Homeostasis Mathematical Model Assessment-Insulin Resistance (wskaźnik insulinooporności)
- **hPGH** human Placental Growth Hormone (łożyskowy czynnik wzrostu)
- **ICT** Isovolumic Contraction Time (czas trwania skurczu izowolumetrycznego)
- **IGF-I** Insulin like Growth Factor-I (insulinopodobny czynnik wzrostu-I)
- **IGF-II** Insulin like Growth Factor-II (insulinopodobny czynnik wzrostu-II)
- **IGFBP1** Insulin like Growth Factor Binding Protein 1 (insulinopodobny czynnik wzrostu wiążący białko P1)
- **IGFBP3** Insulin like Growth Factor Binding Protein 3 (insulinopodobny czynnik wzrostu wiążący białko P3)
- **ISI** Insulin Sensitivity Index (wskaźnik insulinooporności)
- **IUGR** Intrauterine Growth Retardation (wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu)
- **IVRT** Isovolumetric Relaxation Time (czas trwania rozkurczu izowolumetrycznego)
- **IVST** Intraventricular Wall Thickness (szerokość ściany przegrody międzykomorowej serca)
- **KTG** (kardiotokografia)
- **LADA** Latent Autoimmune Diabetes in Adults (cukrzyca typu LADA)

- **LASF** Left Atrial Shortening Fraction (wskaźnik skracania lewego przedsionka serca)
- **LBW** Low Birth Weight (niska masa urodzeniowa noworodków)
- **LD** Liver Diameter (długość wątroby)
- **LGA** Large for Gestational Age (nadmierne wzrastanie płodu)
- **LVWT** Left Ventricular Wall Thickness (szerokość ściany lewej komory serca)
- **MAPE** Mean Absolute Percentage Error (średni bezwzględny błąd procentowy)
- **M-mode** (sonograficzna metoda oceny serca płodu w trakcie fazy rozkurczowej i skurczowej)
- **MODY** Maturity Onset Diabetes in the Young (cukrzyca typu MODY)
- **MPE** Mean Percentage Error (średni względny błąd procentowy)
- **MPI** Myocardial Performance Index (wskaźnik sprawności mięśnia sercowego)
- **NAFL** Nonalcoholic Fatty Liver (niealkoholowe stłuszczenie wątroby bez współistniejącego zapalenia i uszkodzenia tkanki wątrobowej)
- **NASH** Nonalcoholic Steatohepatitis (niealkoholowe stłuszczenie wątroby z progresywnym włóknieniem)
- **NB** Nasal Bones (kości nosowe płodu)
- **NT** Nuchal Translucency (przezierność karku płodu)
- **OGTT** Oral Glucose Tolerance Test (doustny test diagnostyczny tolerancji glukozy)
- **OPI** (osobista pompa insulinowa)
- **OR** Odds Ratio (iloraz szans)
- **PA** Pulmonary Atresia (atrezja tętnicy płucnej)
- **PA/IVS** Pulmonary Atresia/Intraventricular Septum (atrezja tętnicy płucnej z ciągłą przegrodą międzykomorową)
- **PA/VSD** Pulmonary Atresia/Ventricular Septum Defect (atrezja tętnicy płucnej z ubytkiem międzykomorowym)
- **PCOS** Polycystic Ovary Syndrome (zespół policystycznych jajników)
- **PGDM** Pregestational Diabetes Mellitus (cukrzyca przedciążowa)
- **PTG** Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
- **PVH** Pathologic Ventricular Hypertrophy (patologiczny komorowy przerost mięśnia sercowego)
- **RVWT** Right Ventricular Wall Thickness (szerokość ściany prawej komory serca)
- **SD** Standard Deviation (odchylenie standardowe)
- **SF** Shortening Fraction (wskaźnik skracania ściany lewej i prawej komory serca płodu)
- **SGA** Small for Gestational Age (zmniejszone wzrastanie płodu)
- **SOGC** Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (Kanadyjskie Stowarzyszenie Położników i Ginekologów)
- **TAC** Truncus Arteriosus Communis (wspólny pień tętniczy)
- **TCD** Transverse Cerebellar Diameter (wymiar poprzeczny mózdzku płodu)
- **TDI** Tissue Doppler Imaging (tkankowa ultrasonografia dopplerowska)
- **TGA** Transposition of the Great Arteries (przełożenie wielkich naczyń)
- **TNF- α** Tumor Necrosis Factor- α (czynnik martwicy nowotworów- α)
- **TTTS** Twin to Twin Transfusion Syndrome (zespół przetoczenia krwi między płodami z ciąży mnogiej)

- **WHO** World Health Organization (Światowa Organizacja Zdrowia)
- **VSD** Ventricular Septum Defect (ubytek w przegrodzie międzykomorowej)

9. PIŚMIENNICTWO

1. Wender-Ożegowska E. Cukrzyca. W: Bręborowicz GH. Położnictwo i ginekologia. Warszawa: PZWL; 2007: 232- 242.
2. Wender-Ożegowska E. Zastosowanie insuliny ludzkiej Gensulin u kobiet w ciąży leczonych z powodu cukrzycy ciążyowej. Diabetologia Praktyczna. 2005; 6 (5): 223-229.
3. Mastorakos G, [et al]. The role of adipocytokines in insulin resistance in normal pregnancy: visfatin concentrations in early pregnancy predict insulin sensitivity. Clinical Chemistry. 2007; 53: 1477-1483.
4. Growińska-Olszewska B, [i wsp]. Adipocytokiny i markery zapalenia w zespole metabolicznym u młodzieży. Endokrynologia Pediatria. 2008; 2 (23): 33-43.
5. Szurkowska M, [i wsp]. Wskaźniki insulinooporności w badaniu populacyjnym i ich wartość predykcyjna w określeniu zespołu metabolicznego. Przegląd Epidemiologiczny. 2005; 59: 743-751.
6. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Praktyczna. 2011; 12 (supl. A).
7. White P, [et al]. Classification of obstetrics diabetes. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987; 130: 228- 230.
8. Litwinowicz M, [i wsp]. Cukrzyca typu LADA-co obecnie o niej wiadomo. Diabetologia Praktyczna. 2010; 11(3): 84- 88.
9. Wild S, [et al]. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004; 27(5): 1047-1053.
10. Kaaja R, [et al]. Gestational diabetes: pathogenesis and consequences to mother and offspring. The Review of Diabetic Studies. 2008; 5(4): 194- 202.
11. Linn T, [et al]. Diabetes in pregnancy. European Journal of Obstetrics and Gynecology. 1997; 75: 37- 41.
12. Malinowska-Polubiec A, [i wsp]. Zgony okołoporodowe i wady wrodzone w ciąży powikłanej cukrzycą ciążyową. Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia. 2008; 1(3): 169- 174.
13. Hod M, [et al]. Working Group on Diabetes and Pregnancy. Diabetes and Pregnancy Evidence Based Update and Guidelines. European Association of Perinatal Medicine. Prague; 2006.
14. Dabelea D, [et al]. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. Diabetes Care. 2007; 30: 169- 174.

15. Wróblewska-Seniuk K, [i wsp]. Long- term effects of diabetes during pregnancy on the offspring. *Pediatric Diabetes*. 2009; 10: 432- 440
16. Wender-Ożegowska E, [i wsp]. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą. Aktualne rekomendacje opracowane przez Zarząd Sekcji: "Cukrzyca, Otyłości i Innych Zaburzeń Metabolicznych w ciąży". *Ginekologia Polska*. 2011; 82: 474-479.
17. Gillman MW, [et al]. Maternal gestational diabetes birth weight and adolescent obesity. *Pediatrics*. 2003; 111(3): 221- 226.
18. Di Reno CG, [et al]. Does fetal sex affect pregnancy outcome. *Gender Medicine*. 2007; 4 (1): 19- 30.
19. Boomsma CM, [et al]. A meta analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006; 12 (6): 673- 683.
20. Brisson D, [et al]. The "hipertriglyceridemic" waist phenotype and glucose intolerance in pregnancy. *CMAJ*. 2010; 182 (15): 722-725.
21. Callaghan WM. Poród to nie koniec problemu. Obserwacja kobiet chorych na cukrzycę ciążową. *Ginekologia po Dyplomie*. 2010; 12, 3 (67): 13-16.
22. Obesity In Pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010; 32 (2): 165- 173.
23. Bemer-Trąbska M, [i wsp]. Wpływ nadwagi lub otyłości u ciężarnych na przebieg ciąży i okresu okołoporodowego z uwzględnieniem stanu urodzeniowego noworodka w oparciu o materiał kliniczny. *Ginekologia Polska*. 2009; 80: 845- 850.
24. Kaźmierczak J, [i wsp]. Znaczenie masy ciała matek dla przebiegu porodu oraz adaptacji okołoporodowej noworodków. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia*. 2009; 2 (4): 266- 273.
25. Higgins M, [et al]. A review of maternal and fetal growth factors in diabetic pregnancy. *Current Diabetes Review*. 2010; 6: 116- 125.
26. Pundir J, [et al]. Non diabetic macrosomia: An obstetric dilemma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009; 29 (3): 200- 205.
27. Hillier T, [et al]. Excess gestational weight gain modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. *Obstetrics and Gynecology*. 2008; 112 (5): 1007-1014.
28. Macfarlane CM, [et al]. The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem*. 1988; 6 (2): 68-73.
29. Jovanovic-Peterson L, [et al]. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1991: 103- 111

30. Kitzmiller J, [et al]. Managing preexisting diabetes for pregnancy. Summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. 2008; 31(5): 1060- 1079.
31. Schaefer-Graf UM, [et al]. Determining of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2003; 26: 193- 198.
32. Greco P, [et al]. Timing of fetal growth acceleration in women with insulin-dependent diabetes. *Fetal Diagn Ther*. 2003; 18: 437- 41.
33. Wong SF, [et al]. Fetal growth spurt and pregestational diabetic pregnancy. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1681-4.
34. Lacroix M, [et al]. Human placental growth hormone. A review. *Placenta*. 2002; 23: 87-94.
35. Patel N, [et al]. Glucose inhibits placental GH secretion in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 1743-6.
36. Alsat E, [et al]. Physiological role of human placental growth hormone. *Mol Cell Endocrinol*. 1998; 140: 121-7.
37. Mc Intyre HD, [et al]. Placental growth hormone (PGH), GH binding protein, and insulin like growth factor axis in normal, growth-retarded and diabetic pregnancies: Correlation with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1143-50.
38. Lee PD, [et al]. Insulin like growth factor binding protein 1: recent findings and new directions. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997; 216: 319-57.
39. Gibson M, [et al]. Regulation of IGF bioavailability in pregnancy. *Mol Hum Reprod*. 2001; 7: 79-87.
40. Yan-Jun L, [et al]. Insulin Like Growth Factors (IGFs) and IGF-binding proteins (IGFBP-1, -2 and -3) in diabetic pregnancy: relationship to macrosomia. *J Endocrinol*. 1996; 43: 221-31.
41. Lindsay R, [et al]. Inverse changes in fetal insulin; like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein-1 in association with higher birth weight in maternal diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66: 322-8.
42. Suikkari AM, [et al]. Dose response characteristics for suppression of low molecular weight insulin like growth factor binding protein by insulin. *J Clin Endocrinol Met*. 1989; 68: 135-40.
43. Holly JM, [et al]. Circadian variation of GH independent IGF binding protein in diabetes and its relationship to insulin: a new role for insulin? *Clin Endocrinol*. 1988; 29: 667-75.
44. Gibson JM, [et al]. P-glycosylated insulin like growth factor 1 is increased in pregnant diabetic subjects. *Diabetes Care*. 1999; 48: 321-6.

45. Ranheim T, [et al]. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83: 341-7.
46. Cortelazzi D, [et al]. Maternal and fetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endo*. 2007; 66: 447-53.
47. Retnakaran R, [et al]. Reduced Adiponectin Concentration in Women with Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 799-800.
48. Le Percq J, [et al]. Over expression of placental leptin in diabetic pregnancy. *Diabetes Care*. 1998; 47: 847-50.
49. Maffei M, [et al]. Plasma leptin levels in newborns from normal and diabetic pregnancies. *Horm Metab Res*. 1998; 30: 575-80.
50. Ben-Haroush A, [et al]. Fetal weight estimation in diabetic pregnancies and suspected fetal macrosomia. *J Perinat Med*. 2004; 32: 113- 121.
51. Orskou J, [et al]. An increased proportion of infants weigh more than 4000 grams at birth. *Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80: 931-936.
52. Kamiński K, [i wsp]. Nieprawidłowe wzrastanie płodu (hipotrofia i hipertrofia). W: Bręborowicz GH. *Położnictwo i ginekologia*. Warszawa: PZWL; 2007: 162- 169.
53. Haeri S, [et al]. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008; 199, 3, (278):1-5.
54. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174: 1343- 53.
55. Kitzmiller JL, [et al]. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA*. 1991; 265: 731- 6.
56. Rosenn B, [et al]. Minor congenital malformations in infants of insulin dependent diabetic women: association with poor glycemic control. *Obstet Gynecol*. 1990; 76: 745-9.
57. Fuhrmann K, [et al]. Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care*. 1983; 6: 219-23.
58. Suhonen L, [et al]. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000; 43: 79-82.
59. Pietryga M, [i wsp]. Ocena ultrasonograficzna rozwoju ciąży od 5. do 10. tygodnia ciąży. W: Pietryga M, Brazert J. *Podstawy praktyczne ultrasonografii w ginekologii i położnictwie*. Poznań: Exempulum; 2009: 235-304.
60. Malone FD, [et al.]. Badanie przesiewowe w kierunku aneuploidii. W: Dębski R. *Ultrasonografia w położnictwie i ginekologii*. Wrocław: Urban i Partner; 2010: 65-74.
61. Wapner R, [et al]. First trimester screening for trisomias 21 and 18. *N Eng J Med*. 2003; 349: 1405.

62. Cicero S, [et al]. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 week of gestation. *Lancet*. 2001; 358: 1665-7.
63. Cicero S, [et al]. Absent nasal bone at 11-14 week of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 22: 31-35.
64. Faiola S, [et al]. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13+ 6 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 26: 22-27.
65. Pietryga M, [i wsp]. Praktyczne podstawy oceny prenatalnej serca. W: Pietryga M, Brązert J. *Podstawy praktycznej ultrasonografii w ginekologii i położnictwie*. Poznań: Exemplum; 2009: 419-490.
66. Filly RA, [et al]. Ultrasonographic evaluation of normal fetal anatomy. In: Sanders RC, James AE. *The Principles and Practice of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 2nd ed. New York: Appleton Century Crofts; 1980: 132-144.
67. Filly RA. Sonographic anatomy of the normal fetus. In: Harrison MR, [et al.]. *The Unborn Patient: Prenatal Diagnosis and Treatment*, 2nd ed. Philadelphia: WB. Saunders; 1991: 24-45.
68. Respondek-Liberska M. Wskazania do badania serca płodu. W: Respondek-Liberska M. *Kardiologia prenatalna dla położników i kardiologów dziecięcych*. Lublin: Czelej; 2006: 65-68.
69. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego 2003-2007. *Ginekologia po Dyplomie*, wydanie specjalne. 2008; 2 (01): 183- 190.
70. Bomba DA, [i wsp]. Wady wrodzone płodu w ciąży powikłanej cukrzycą. *Nowa Medycyna*. Borgis. 1999; 6, 7-8.
71. Davies MW, [et al]. Measurement of the transverse cerebellar diameter in preterm neonates and its use in assessment of gestational age. *Australian Radiology*. 2001; 45: 309-312.
72. Vinkensteijn ASM, [et al]. Fetal transverse cerebellar diameter measurements in normal and reduced fetal growth. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000; 15 (1): 47-51.
73. Hill M, [et al]. The transverse cerebellar diameter In estimating gestational age in the large for gestational age fetus. *Obstet Gynecol*. 1990; 75 (6): 981-5.
74. Parretti E, [et al]. Sonographic evaluation of fetal growth and body composition in women with different degree of normal glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2741-8.
75. Higgins MF, [et al]. Fetal anterior abdominal wall thickness in diabetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 140 (1): 43- 7.
76. Honda M, [et al]. Quantitative investigations of placenta terminal villi in Materna diabetes mellitus by scanning and transmission elektron microscopy. *Tohoku J. Exp. Med*. 1992; 167(4): 247-257.

77. Weissman A, [et al]. Sonographic measurements of the umbilical cord and vessels during normal pregnancies. *J Ultrasound Med.* 1994; 13 (1): 11-14.
78. Bruch JF, [et al]. Large umbilical cord : a normal finding in some fetuses. *Radiology.* 1985; 156: 181-2.
79. Barbieri C, [et al]. Inter- and intra-observer variability in sonographic measurements of the cross- sectional diameters and area of the umbilical cord and its vessels during pregnancy. *Reproductive Health.* 2008; 5: 5-8.
80. Inan S, [et al]. Morphological differences between umbilical cords from chronic hypertensive and preeclamptic pregnancies. *Acta Med Okayama.* 2002; 56: 177-186.
81. Weissman A, [et al]. Sonographic measurement of the umbilical cord in pregnancies complicated by gestational diabetes. *J Ultrasound Med.* 1997; 16: 691-694.
82. ACOG Practice Bulletin No. 58. Ultrasonography in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 1449- 1458.
83. Benacerraf BR, [et al]. Sonographically estimated fetal weights: accuracy and limitation. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159: 1118- 1121.
84. Deter RL, [et al]. Use of ultrasound in the detection of macrosomia: a review. *J Clin Ultrasound.* 1985; 13: 519- 524.
85. Miller JM Jr, [et al], Estimated fetal weight: applicability to small - and large – for-gestational – age fetus. *J Clin Ultrasound.* 1988; 16: 95- 97.
86. Weinberger E, [et al]. Estimating fetal weights less than 2000g: an accurate and simple method. *AJR Am J Roentgenol.* 1984; 142: 973- 977.
87. Murlewska J, [i wsp]. Ultrasonograficzne prognozowanie makrosomii płodu z zastosowaniem oceny masy ciała ciężarnej. *Ginekol. Pol.* 2011; 82: 114-118.
88. Hart NC, [et al]. Macrosomia: a new formula for optimized fetal weight estimation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35: 42- 47.
89. Dubiel M. Zastosowanie badań dopplerowskich w położnictwie. W: Bręborowicz GH. *Położnictwo i ginekologia.* Warszawa: PZWL; 2007:
90. Dzierżkowska J, [i wsp]. Układ trawienny. Wątroba. W: Maśliński S, Ryżewski J. *Patofizjologia.* Warszawa: PZWL; 2002: 719 – 777.
91. Michalopoulos GK, [et al]. Liver regeneration, *Science.* 1997; 276: 60-67.
92. Ganong WF. Regulacja funkcji układu trawiennego. W: Ganong WF. *Podstawy fizjologii lekarskiej.* Warszawa: PZWL; 1994: 565- 615.
93. Traczyk W. Układ trawienny. Czynność wątroby. W: Traczyk W. *Fizjologia człowieka w zarysie.* Warszawa: PZWL; 1989: 438- 440.

94. Sylwanowicz W, [i wsp]. Wątroba. W: Sylwanowicz W, Michajlik A. Anatomia i fizjologia człowieka. Warszawa: PZWL; 1980: 197- 202.
95. Ghazle H, [et al]. Wątroba. W: Dogra V, Rubens DJ. Sekrety ultrasonografii. Warszawa: Urban and Partner; 2004: 138- 157.
96. Reicher M, [i wsp]. Wątroba. W: Bochenek A, Reicher M. Anatomia człowieka. Warszawa: PZWL; 1992: 268-297.
97. Pietryga M, [i wsp]. Płodowe krążenie żyłne. W: Pietryga M, Brązert J. Podstawy praktycznej ultrasonografii w ginekologii i położnictwie. Poznań: Exemplum; 2009: 381-418.
98. Vintzileos AM, [et al], 1985, Fetal liver ultrasound measurements during normal pregnancy, *Obstet. and Gynec*, 66 , 477-480.
99. Roberts AM, [et al]. Fetal liver length in normal and isoimmunized pregnancies. *Amer J Obstet Gynecol*. 1985; 161: 42- 46.
100. Murao F, [et al]. Fetal liver measurements by ultrasonography. *Int J Gynecol Obstet*. 1987; 25: 381- 385.
101. Merz E. Biometria płodu w II i III trymestrze. W: Zalewski J, Florjański J. Diagnostyka ultrasonograficzna w ginekologii i położnictwie. Podręcznik i atlas w dwóch tomach. Tom 2, Położnictwo. Warszawa: Urban and Partner; 2002: 137- 158.
102. Roberts AB, [et al]. Fetal liver length in diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 1-5.
103. Mirghani H, [et al]. Gestational diabetes mellitus: Fetal liver length measurements between 21 and 24 weeks gestation. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2007; 35: 34- 37.
104. Groenenberg IA, [et al]. Fetal cardiac and peripheral arterial flow velocity waveforms in intrauterine growth retardation. *Circulation*. 1989; 80: 1711- 1717.
105. Boito SME, [et al]. Three-dimensional US assessment of hepatic volume, head circumference, and abdominal circumference in healthy and growth- restricted fetuses. *Radiology*. 2002; 223 (3): 661-665.
106. Chang CH, [et al]. Predicting fetal growth restriction with liver volume by three-dimensional ultrasound: Efficacy evaluation. 2006; 32 (1): 13-17.
107. Laudy JAM, [et al]. Fetal liver volume measurement by three- dimensional ultrasonography: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998; 12: 93- 96.
108. Susa JB, [et al]. Chronic hyperinsulinemia in the fetal Rhesus monkey : effects of physiologic hyperinsulinemia on fetal growth and composition. *Diabetes*. 1984; 33: 656- 660.

109. Hyatt MA, [et al]. Early developmental influences on hepatic organogenesis. *Organogenesis*. 2008; 4(3): 170- 175.
110. Anand P, [et al]. Insulin signaling during perinatal liver development in the rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 283: 844- E852.
111. Cowett RM, [et al]. Insulin counterregulatory hormones are ineffective in neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia. *Metabolism*. 1995; 48 (5): 568-574.
112. Cornblath M, [et al]. Disorders of Carbohydrate Metabolism in Infancy. *Major Probl. Clin. Pediatr*. 1976; 3: 1-483.
113. Gruppuso PA, [et al]. Chronic maternal hyperinsulinemia and hypoglycemia. A model for experimental intrauterine growth retardation. *Biol Neonate*. 1981; 40: 113-120.
114. Bruce KD, [et al]. Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology*. 2009; 50, 1796- 1808.
115. [http: // www.ustransplant.org/](http://www.ustransplant.org/)
116. Patel MS, [et al]. Metabolic programming by nutrition during early development. *Indian J Exp Biol*. 2000; 38: 849- 855.
117. Nassima A, [et al]. Modulation of lipid metabolism by n- 3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetic rats and their macrosomic offspring, *Clinical Science*. 2005; 109: 287- 295.
118. Fraser A, [et al]. The association between birthweight and adult markers of liver damage and function. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2007; 22: 12- 21.
119. Respondek-Liberska M. Zasady badania serca płodu przez położnika oraz badanie serca płodu przez echokardiografistę w ośrodku referencyjnym. W: Respondek-Liberska M. *Kardiologia prenatalna dla położników i kardiologów dziecięcych*. Lublin: Czelej; 2006: 27-136.
120. Yoo Shi-Joon, [et al.]. Obraz trzech naczyń i ich otoczenia. W: Respondek-Liberska M. *Kardiologia prenatalna dla położników i kardiologów dziecięcych*. Lublin: Czelej; 2006: 83-91.
121. Szymkiewicz-Dangel J. *Kardiologia płodu, Zasady diagnostyki i terapii*. Poznań: OWN; 2007: 29-169.
122. Allan L, [et al]. *Color atlas of fetal cardiology*. London: Mosby-Wolfe; 1994: 32-91.
123. Merz E. *Diagnostyka ultrasonograficzna w ginekologii i położnictwie, tom 2*. Wrocław: Urban i Partner; 2002: 269-296.
124. Nyberg D, [et al]. 2003, *Diagnostic imaging of fetal anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams i Wilkins ; 2003: 129-191.

125. Fleisher A, [et al.], 2006, Sonography in obstetrics and gynecology, Principles and Practice, McGraw-Hill, 157-194.
126. Goldberg B, [et al.]. Atlas of Ultrasound Measurements. Philadelphia: Mosby; 2006: 119-176.
127. Gembruch U, [et al.]. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. Prenatal Diagnosis. 1997; 17 (13): 1283-1298.
128. Benacerraf BR. Sonographic detection of fetal anomalies of the aorti and pulmonary arteries: value of four-chamber view vs direct images. AJR Am J Roentgenol. 1994; 163 (6): 1483-9.
129. Ioudina EV, [et al.]. Should the three vessels view be the part of routine scanning for congenital heart defects. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2001; 18: 1-6.
130. Population based birth defects surveillance data from selected states. 2002-2006. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009; 85 (12): 939-1055.
131. DeVore GR, [et al.]. Fetal echocardiography. IV. M-mode assessment of ventricular size and contractility during the second and third trimesters of pregnancy in the normal fetus. Am J Obstet Gynecol. 1984: 150- 981.
132. Friedman D, [et al.]. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei index). Ultrasound Obstet Gynecol. 2003: 21-33.
133. Eidem BW, [et al.]. Quantitative assessment of fetal ventricular function: Establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. Echocardiography. 2001: (18) 9-13.
134. Tsutsumi T, [et al.]. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. Pediatr Int. 1999; 41: 722-727.
135. Falkensammer CB, [et al.]. Fetal congestive heart failure: Correlation of Tei-index and Cardiovascular-score. J Perinat Med. 2001; 29: 390.
136. Veille JC, [et al.]. Fetal cardiac size in normal, intrauterine growth retarded and diabetic pregnancies. Am J Perinatol. 1993; 10: 275- 279.
137. Ullmo S, [et al.]. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. European Heart Journal. 2007; 28: 1319- 1325.
138. Gandhi JA, [et al.]. Fetal cardiac hypertrophy and cardiac function in diabetic pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1995; 173 (4): 1132-1136.
139. Jaeggi ET, [et al.]. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type 1 diabetes. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001; (17): 311-5.

140. Pedra SR, [et al]. Fetal cardiomyopathies: pathogenic mechanisms, hemodynamic findings, and clinical outcome. *Circulation*. 2002; 100: 585-91.
141. Tyrala EE. The infant of the diabetic mother. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1996; 23: 221-41.
142. Macklon NS, [et al]. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: A controlled observational and reproductibility study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105: 661-6.
143. Rizzo G, [et al]. Analysis of factors influencing ventricular filling patterns in fetuses of type 1 diabetic mothers. *J Perinat Med*. 1994; 22 (2): 149-157.
144. Rizzo G, [et al]. Echocardiographic studies of the fetal heart. *J Perinat Med*. 1994; 22(1): 46-50.
145. Reece EA, [et al]. Infant of the diabetic mother. *Semin Perinatol*. 1994; 18 (5): 459-469.
146. Vela-Huerta MM, [et al]. Asymmetrical septal hypertrophy in newborn infants of diabetic mothers. *Am J Perinatol*. 2000; 17 (2): 89-94.
147. Weintrop N, [et al]. Short- and long- range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complicat*. 1996; 10 (5): 294-301.
148. Rizzo G, [et al]. Accelerated cardiac growth and abnormal cardiac flow in fetuses of type 1 diabetic mothers. *Obstet Gynecol*. 1992; 80 (3): 369-376.
149. Weber HS, [et al]. Sequential longitudinal evaluation of cardiac growth and ventricular diastolic filling in fetuses of well controlled diabetic mothers. *Pediatr Cardiol*. 1994; 15 (4): 184-189.
150. Rizzo G, [et al]. Cardiac function in fetuses of type 1 diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 1 (164): 837-843.
151. Hatem MA, [et al]. Assesment of diastolic function in fetuses of diabetic mothers using tissue Doppler. *Cardiol Young*. 2008; 18 (3): 297- 302.
152. Russell NE, [et al]. Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199: 312e1-312.e7.
153. Łagoda K, [i wsp]. Wpływ cukrzycy ciążowej na rozwój płodu i noworodka. *Endokrynologia , Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*. 2008; 4: 168-173.
154. Szejniuk W, [i wsp]. Makrosomia i inne zaburzenia występujące u noworodka matki z cukrzycą. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia*. 2008; 4: 253-259.
155. Shepard MJ, [et al]. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 142: 47.

156. Campbell S, [et al]. Ultrasonic measurements of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975; 82: 689-697.
157. Hadlock FP, [et al]. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and foot measurements-a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 151: 333-337.
158. Hadlock FP, [et al]. Estimating fetal age: Computer assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology.* 1984; 152: 497-501.
159. Hadlock FP, [et al]. Estimating fetal age using multiple parameters: A prospective evaluation in a racially mixed population. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156: 955-7.
160. Major CA. Stosowanie doustnych leków hipoglikemizujących u ciężarnych chorych na cukrzycę ciążową lub cukrzycę typu 2. *Ginekologia po Dyplomie.* 2010; 12, 3 (67): 21- 23.
161. Wender- Ożegowska E. Komentarz do artykułu: Callaghan WM, Poród to nie koniec problemu. Obserwacja kobiet chorych na cukrzycę ciążową. Major CA. Stosowanie doustnych leków hipoglikemizujących u ciężarnych chorych na cukrzycę ciążową lub cukrzycę typu 2. *Ginekologia po Dyplomie.* 2010; 12, 3 (67): 16- 19.
162. Dubiel M, [i wsp]. Fetal biometry between 20- 42 weeks of gestation for Polish population. *Ginekologia Polska.* 2008; 79: 746-753.
163. Firpo C, [et al]. Evaluation of fetal heart dimensions from 12 weeks to term. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 594.
164. Galon HL, [et al]. Ultrasonograficzna ocena biometrii płodu oraz prawidłowego i nieprawidłowego wzrostu płodu. W: Dębski R. *Ultrasonografia w położnictwie i ginekologii.* Wrocław: Urban and Partner; 2010: 235-278.
165. Shi-Joon Yoo, [et al.]. Badanie ultrasonograficzne serca płodu. W: Dębski R. *Ultrasonografia w położnictwie i ginekologii.* Wrocław: Elsevier, Urban and Partner; 2011: 3-80.
166. Benson CB, [et al]. Sonographic prediction of gestational age: Accuracy of second and third trimester fetal measurements. *AJR Am J Roentgenol.* 1991; 157: 1275.
167. Hill LM, [et al]. Composite assessment of gestational age: A comparison of institutionally derived and published regression equations. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167: 551.
168. Tatoń J, [et al]. Gorące problemy monitorowania jakości leczenia cukrzycy: nowe cele i metody w świetle własnych doświadczeń. *Medycyna metaboliczna.* 1992; 1-5.
169. Roberts AB, [et al]. Ultrasonographic measurements of liver length in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180 (3Pt 1): 634- 8.

170. Roberts AB, [et al]. Fetal liver length in twin- twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 9 (1): 30-4.
171. Anderson NG, [et al]. Reproducibility of sonographic assessment of fetal liver length in diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 529-534.
172. Weber HS, [et al]. Cardiac growth in fetuses of diabetic mothers with good metabolic control. *J Pediatr.* 1991; 118: 103-7.
173. Pedersen J, [et al]. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol.* 1954; 16: 330- 43.
174. Turan S, [et al]. Decreased fetal cardiac performance in the first trimester correlates with hyperglycemia in pregestational maternal diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38: 325-331.
175. Zielinsky P, [et al]. Study of global left atrial shortening in fetuses of diabetic mothers. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2004; 83 (6): 473-475.
176. Zielinsky P, [et al]. Left atrial shortening fraction in fetuses with and without myocardial hypertrophy in diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33: 182- 187.
177. DeVore GR, [et al]. 2005, Assessing fetal cardiac ventricular function. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2005; 10: 515-541.

STRESZCZENIE

Tytuł: Ultrasonograficzna ocena wielkości wątroby i serca płodu jako markerów wzrastania w ciąży powikłanej cukrzycą

Cele: Celem badania była prenatalna ocena ultrasonograficzna wątroby i serca płodu jako markerów LGA i makrosomii w ciąży powikłanej cukrzycą, badanie ultrasonograficzne wielkości wątroby i parametrów oceny serca płodu w zależności od wyrównania metabolicznego oraz wielkości obwodu brzucha płodu, tkanki tłuszczowej, łożyska, pępowiny u ciężarnej chorującej na cukrzycę, jak również analiza przydatności ultrasonograficznych formuł biometrycznych oceny masy płodu w ciąży powikłanej LGA i makrosomią o etiologii cukrzycowej.

Materiał: Badania ultrasonograficzne wykonano u 326 pacjentek ciężarnych: 164 (50.3%) z cukrzycą przedciążową (PGDM), 99 (30.3%) z cukrzycą ciążową (GDM) oraz u 63 (19.3%) pacjentek nie chorujących na cukrzycę, z grupy kontrolnej (K). Badania ultrasonograficzne wykonane u każdej pacjentki ciężarnej oceniały wzrastanie oraz masę ciała płodu.

Ultrasonograficzna ocena wzrastania płodu została wykonana w określonych pięciu okresach ciąży: okres I (23-24 tygodnie), okres II (25-29 tygodnie), okres III (30-32 tygodnie), okres IV (33-35 tygodnie), okres V (36-40 tygodnie). U każdej pacjentki ciężarnej wykonano badania oceniające wzrastanie płodu co najmniej w dwóch wybranych okresach ciąży.

W skład ultrasonograficznej oceny wzrastania płodu wchodziły pomiary następujących parametrów płodowych: pomiar wielkości wątroby i serca płodu, ocena wielkości obwodu brzucha wraz z analizą szerokości podskórnej tkanki tłuszczowej wokół brzucha oraz pomiar wielkości łożyska i pępowiny. Po zakończeniu ultrasonograficznej analizy wzrastania płodu u każdej pacjentki ciężarnej wykonywano badanie ultrasonograficzne oceniające masę płodu ≤ 7 dni przed porodem za pomocą metod biometrycznych: Sheparda, Campbella, Hadlocka1, Hadlocka2, Hadlocka3, Harta.

W pracy analizowano następujące parametry wyrównania metabolicznego: HbA_{1c} [%], średnią glikemię dobową [mg/dl], BMI [kg/m²], przyrost masy ciała w ciąży [kg]. Pacjentki chorujące na cukrzycę: 99 z cukrzycą ciążową (GDM), 164 z cukrzycą przedciążową (PGDM) podzielono w zależności od odsetka HbA_{1c}: $\leq 6.1\%$, $> 6.1\%$, $\geq 6.5\%$, $< 6.5\%$, $\geq 7.0\%$, $< 7.0\%$ oraz BMI: ≥ 30 , < 30 kg/m².

W celu zdiagnozowania LGA korzystano z referencyjnych wartości masy ciała płodu ujednoczonych dla obu płci. Wszystkie noworodki urodzone z masą > 4000 g zostały zakwalifikowane jako makrosomiczne.

Metody: Badanie ultrasonograficzne oceniało następujące parametry wzrastania płodu: wielkość wątroby i serca, wielkość popłodu: łożyska i pępowiny, jak również obwodu brzucha i szerokości podskórnej tkanki tłuszczowej zlokalizowanej wokół brzucha płodu. Po przeprowadzeniu diagnostyki ultrasonograficznej wzrastania płodu wykonywano u każdej pacjentki ciężarnej analizę masy ciała płodu ≤ 7 dni przed porodem. Po porodzie analizowano dane dotyczące masy urodzeniowej noworodków oraz kwalifikowano je według siatek centylowych.

Badania ultrasonograficzne wykonano za pomocą aparatu ultrasonograficznego ALOKA ProSound Alpha 10 wyprodukowanego przez japońską firmę ALOKA CO. Ltd. przy użyciu sondy przezbrzuszej o częstotliwości 3.5 MHz.

Warunkiem włączenia pacjentki ciężarnej do ostatecznej analizy było przeprowadzenie u niej badań ultrasonograficznych oceniających wzrastanie płodu w dowolnych, co najmniej dwóch z pięciu okresów (I – V) oraz wykonanie badania ultrasonograficznego analizującego masę ciała płodu ≤ 7 dni przed porodem.

Ocena wielkości wątroby płodu została wykonana poprzez pomiar ultrasonograficzny długości jej prawego płata. Do uzyskania właściwego pomiaru należało w pierwszej kolejności zastosować odpowiednie ustawienia ostrości oraz powiększenie obrazu w celu dokładnego określenia granic echogenicznych pomiędzy poszczególnymi strukturami płodowymi sąsiadującymi z wątrobą. Prawy płąt wątrobowy był obrazowany w płaszczyźnie strzałkowej brzucha płodu.

Celem ultrasonograficznego badania prenatalnego serca w analizowanych grupach ciężarnych z cukrzycą było poszukiwanie przypadków patologicznej hipertrofii (kardiomiopatii przerostowej) o etiologii cukrzycowej i ocena kurczliwości serca. Cel ten został przeprowadzany przez ocenę ultrasonograficzną szerokości ściany komory lewej, prawej i przegrody międzykomorowej serca płodu wykonanej w czasie rzeczywistym, w prezentacji M-mode podczas fazy skurczowej i rozkurczowej serca.

Do uzyskania dokładnych pomiarów ustawiano obraz na przekroju strzałkowym klatki piersiowej płodu uwidaczniając jednocześnie serce w osi krótkiej w odpowiednim powiększeniu. Do oceny szczegółowej serca wymagano ustawienia poziomego przegrody międzykomorowej oraz komór lewej i prawej. Docelowo w badaniu wykonywano następujące obliczenia: wymiar końcowo-skurczowy (ESD - End Systolic Diameter) i wymiar końcowo-rozkurczowy (EDD - End Diastolic Diameter) odpowiednio dla każdej z komór serca i dla przegrody międzykomorowej. Parametry te oceniają maksymalne i minimalne rozciągnięcie ścian komór i przegrody międzykomorowej serca płodu. Dla lewej, prawej komory obliczano wskaźniki skracania SF (Shortening Fraction) według wzoru: $SF (\%) = ([EDD - ESD] \times 100 / EDD)$. Do analizy ostatecznej wielkości serca płodu wyeliminowano przypadki występowania kardiomegalii, na podstawie oceny wskaźnika H^A / Th^A .

Obwód brzucha płodu został zmierzony, zgodnie z obowiązującymi zasadami w ultrasonografii płodowej, w miejscu największej poprzecznej średnicy wątroby. Miejsce to odpowiada płaszczyźnie przekroju brzucha, na wysokości której dochodzi do połączenia prawej i lewej żyły wrotnej. Prawidłowy poprzeczny przekrój brzucha płodu powinien zostać wykonany przy uwidocznionym żołądku oraz bocznie zlokalizowanych żebrach. Po uzyskaniu odpowiedniego obrazu i unieruchomieniu go należy dopasować elipsę do brzegu skóry brzucha, a nie jak to ma miejsce przy pomiarach głowy płodu, do struktur kostnych.

Sposób pomiaru szerokości podskórnej tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu został wykonany na przekroju poprzecznym brzucha, w okolicy około 2-3 cm oddalonej od miejsca przyczepu brzusznego pępownicy.

Ocena wielkości pępownicy została wykonana na jej przekroju podłużnym przy przyczepie brzusznym. Ocena wielkości łożyska została wykonana w najszerszej

części jego wymiaru podłużnego, przy wykluczeniu z analizy łożysk nieprawidłowo umiejscowionych, przodujących, nisko schodzących, przypadków przedwczesnego oddzielania się łożyska, niewydolności łożyskowej stwierdzanej w badaniu dopplerowskim czy też nieprawidłowych zwapnień oraz torbieli łożyska.

Ocena ultrasonograficzna masy płodu była wykonana dzięki użyciu logarytmicznych formuł biometrycznych: Sheparda, Campbella, Hadlocka 1, Hadlocka 2, Hadlocka 3 i Harta. Pomiary masy płodu wykonywano ≤ 7 dni przed porodem.

Każda pacjentka z cukrzycą wiktającą ciążę miała wykonywane oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} w hemolizacie krwi pełnej za pomocą turbimetrycznej metody immunoinhibicyjnej.

U pacjentek z grupy kontrolnej nie chorujących na cukrzycę wykluczono przypadki z otyłością oraz nadmiernym przyrostem masy ciała w ciąży.

W celu zdiagnozowania LGA korzystano z referencyjnych wartości masy ciała płodu ujednoczonych dla obu płci. Nadmierne wzrastanie zostało ocenione w poniższym badaniu w pierwszej dobie życia u noworodków, na podstawie danych mas porodzeniowych. Wszystkie noworodki urodzone z masą $>4000\text{g}$ zostały zakwalifikowane jako makrosomiczne.

Analizowane dane pochodziły z dwóch skal pomiarowych: interwałowej i nominalnej. Porównanie dwóch grup w skali interwałowej wykonano przy pomocy testu t-Studenta. W przypadku porównywania więcej niż dwóch grup jednocześnie zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA). W przypadku wykazania istotnych różnic, zastosowano testy post-hoc Tukey'a w celu wyznaczenia grup jednorodnych.

Przed zastosowaniem powyższych analiz sprawdzono, czy analizowane dane spełniają wymagane założenia, to znaczy zgodności danych z rozkładem normalnym za pomocą testu Shapiro-Wilka oraz testu jednorodności wariancji. Jednorodność wariancji w przypadku porównywania dwóch grup sprawdzano za pomocą testu Fishera-Snedecora, a w przypadku porównywania więcej niż dwóch grup jednocześnie zastosowano test Levene'a.

Wyniki danych ilościowych przedstawiono przy pomocy średniej i odchylenia standardowego (SD). Dane pochodzące ze skali nominalnej analizowano przy pomocy testu niezależności Chi-kwadrat lub, w przypadku małych licznosci obserwowanych, dokładnego testu Fishera. Dane jakościowe zostały przedstawione za pomocą procentów.

Dla istotnych predyktorów wystąpienia makrosomii lub LGA wyznaczano dodatkowo iloraz szans wraz z 95% przedziałem ufności. Analizując istotność różnic w odsetkach błędów analizowanych modeli regresyjnych (Shepard, Campbell, Hadlock1, Hadlock2, Hadlock3) przewidujących wagę płodu w określonych procentowych przedziałach błędu z modelem HART zastosowano test McNemary.

Badanie zależności pomiędzy analizowanymi zmiennymi ilościowymi dokonano przy pomocy współczynnika korelacji Pearsona. Istotność współczynników analizowano przy pomocy testu t-Studenta. Analizy statystycznej dokonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 8.0 (StatSoft) oraz pakietu GraphPad 3.06

(GraphPad Software). Wszystkie testy były analizowane na poziomie istotności $p = 0.05$.

Wyniki: W badaniu nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy średnimi wartościami długości wątroby płodowej mierzonej ultrasonograficznie w poszczególnych tygodniach (okresach ciąży) dla trzech grup badanych pacjentek: GDM ($n=99$), PGDM ($n=164$), K ($n=63$), natomiast zwraca uwagę trend związany z występowaniem wyższych wartości w grupie ciężarnych chorujących na cukrzycę w odniesieniu do grupy kontrolnej.

W badaniu uzyskano istotne powiększenie wartości długości wątroby płodu LD [mm] w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (PGDM): wraz z współistniejącym LGA w 36-40 tygodniach oraz wraz z współwystępującą makrosomią w 33-35 i 36-40 tygodniach, ($p=0.05$).

Stwierdzono, że powiększenie wątroby płodu ($LD \geq 2SD$) od wartości referencyjnej u pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM) zwiększa 4 razy ryzyko wystąpienia LGA: OR=4.95% CI: (1.51- 13) oraz 3.6 razy ryzyko makrosomii: OR= 3.6, 95% CI: (1.45- 9.1).

W ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (PGDM) przy stwierdzeniu powiększenia wątroby płodowej w IV Okresie ciąży (33-35 tygodnie) wyliczono 9.5 razy zwiększone ryzyko wystąpienia makrosomii: OR= 9.5; 95% CI: (1.090- 82.769), natomiast w V Okresie ciąży (36-40 tygodnie) 39 razy zwiększone ryzyko makrosomii: OR= 39; 95% CI: (3.665- 415.06) i 12,5 razy zwiększone ryzyko LGA: OR= 12.5; 95% CI: (1.868- 83.634).

W celu odniesienia się do powyższych wyników dotyczących oceny wielkości wątroby płodu jako parametru (markera) ultrasonograficznego nadmiernego wzrastania płodu wykonano również ocenę ryzyka występowania LGA i makrosomii w zależności od powiększonego obwodu brzucha płodu (AC).

Powiększony obwód brzucha oceniony ultrasonograficznie ($AC \geq 90$ percentyla według wartości referencyjnych) w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową (GDM) jest związany z: 3.8 razy podwyższonym ryzykiem makrosomii: OR = 3.8 (95% CI: 1.141 – 12.679), w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową jest związany z: 9 razy podwyższonym ryzykiem LGA: OR = 9 (95% CI: 3.096 – 26.582) i 10 razy podwyższonym ryzykiem makrosomii: OR = 10 (95% CI: 4.249 – 26.630).

W ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (PGDM) powiększony obwód brzucha płodu w 30-32 tygodniach ciąży stanowi o 42 razy podwyższonym ryzyku LGA: OR = 42 (95% CI: 1.662 – 1068.6) oraz o 20 krotnie podwyższonym ryzyku makrosomii: OR = 20 (95% CI: 2.041 – 200.96). Powiększony obwód brzucha płodu w 33-35 tygodniach w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (PGDM) jest związany z 50 razy podwyższonym ryzykiem makrosomii: OR = 50 (95% CI: 2.375 – 1076.1). Powiększony obwód brzucha płodu w 36-40 tygodniach w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (PGDM) jest związany z 6.6 razy wyższym ryzykiem LGA: OR = 6.6 (95% CI: 1.126 – 39.488) i 54 razy wyższym ryzykiem makrosomii: OR = 54 (95% CI: 4.752 – 613.69).

Wyrównanie metaboliczne ocenione na podstawie wartości: HbA_{1C} ($\leq 6.1\%$, $> 6.1\%$, $\geq 6.5\%$, $< 6.5\%$, $\geq 7.0\%$, $< 7.0\%$), BMI ($30 \text{ kg/m}^2 > \text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ nie

wpływało istotnie na ultrasonograficznie mierzoną wielkość wątroby płodu w grupie pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową i przedciążową (GDM, PGDM), lecz obserwowano trend związany z występowaniem wyższych wartości wielkości wątroby płodowej w grupie pacjentek cechujących się odsetkiem HbA_{1c} > 6.1%, ≥ 6.5%, ≥ 7.0% oraz BMI ≥ 30 kg/m².

Dla pacjentek chorujących na cukrzycę ciążową (GDM) oraz przedciążową (PGDM) stwierdzono istotne korelacje rosnące pomiędzy wielkością wątroby płodu a: obwodem brzucha płodu (AC) (GDM: $r = 0.69$; $p < 0.0001$), (PGDM: $r = 0.76$; $p < 0.0001$), szerokością tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu (GDM: $r = 0.38$; $p < 0.0001$), (PGDM: $r = 0.68$; $p < 0.0001$), szerokością łożyska (GDM: $r = 0.26$; $p = 0.007$), (PGDM: $r = 0.56$; $p < 0.0001$) i pępowiny (GDM: $r = 0.30$, $p = 0.002$), (PGDM: $r = 0.57$; $p < 0.0001$).

W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wartości obwodu brzucha płodu w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży dla ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), przedciążową (PGDM) i ciężarnych z ciąż fizjologicznych (K), choć zwracał uwagę trend związany z występowaniem wyższych wartości w grupie kobiet z cukrzycą w odniesieniu do kontroli.

W badaniu nie udowodniono istotnych statystycznie różnic wartości szerokości tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu (AAW-Anterior Abdominal Wall) w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży dla ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), przedciążową (PGDM) i ciężarnych z ciąż fizjologicznych (K), choć zwracała uwagę tendencja do prezentowania wyższych wartości w grupie kobiet ciężarnych z cukrzycą.

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic wartości szerokości pępowiny w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży dla ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), przedciążową (PGDM) i ciężarnych z ciąż fizjologicznych (K), chociaż trend zachowanych podwyższonych wartości w grupie z cukrzycą pozostał widoczny.

W pracy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wartości szerokości łożyska w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży dla ciężarnych z cukrzycą ciążową (GDM), przedciążową (PGDM) i ciężarnych z ciąż fizjologicznych (K), lecz trend związany z obecnością wyższych wartości w grupie chorującej na cukrzycę został zachowany.

Nie uzyskano istotnych różnic wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu podczas fazy rozkurczowej (LK – R) [mm] pomiędzy pacjentkami chorującymi na cukrzycę (PGDM, GDM) a pacjentkami zdrowymi, z grupy kontrolnej (K), chociaż można było obserwować tendencję związaną z występowaniem wyższych wartości u kobiet z cukrzycą. Istotne różnice szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK-R) zostały wykazane w grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PGDM) w zależności od: występowania LGA, otyłości oraz odsetka hemoglobiny glikowanej ≤ 6.1% i > 6.1% I okresie ciąży (w 23-24 tygodniach).

Nie stwierdzono istotnych różnic wartości szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK-R) w zależności od: występowania LGA, makrosomii, otyłości w I trymestrze ciąży dla pacjentek chorujących na cukrzycę

ciążową oraz w pozostałych okresach (tygodniach) pomiędzy pacjentkami ciężarnymi chorującymi na cukrzycę ciążową i przedciążową.

Wyniki badań wykazały, że wielkość szerokości ściany lewej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (LK- R) korelowała rosnąco z obwodem brzucha płodu ($r = 0.305$; $p = 0.000$), szerokością tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu ($r = 0.279$; $p = 0.000$), szerokością łożyska ($r = 0.216$; $p = 0.005$) i pępowiny ($r = 0.223$; $p = 0.004$) oraz z przyrostem masy ciała ciężarnej ($r = 0.172$; $p = 0.027$) w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (PGDM).

Wartości średnie wskaźników skracania lewej komory serca płodu (LK-SF) badane w grupach pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM), przedciążową (PGDM), u pacjentek bez występującej cukrzycy (K) były w zakresie wartości prawidłowych, nie różniły się znacząco między sobą, choć obserwowano trend związany z występowaniem niższych wartości LK-SF w grupie kobiet ciężarnych z cukrzycą. Podobnego charakteru trend zachodził dla LK-R-SF w grupie z cukrzycą (PGDM, GDM) oraz odsetkiem $HbA_{1c} > 6.1\%$, $\geq 6.5\%$, $\geq 7.0\%$, jak również z makrosomią i LGA o etiologii cukrzycowej.

W badaniu nie uzyskano istotnych różnic wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczu PK-R [mm] pomiędzy pacjentkami chorującymi na cukrzycę (GDM, PGDM) a pacjentkami z grupy kontrolnej (K), natomiast obserwowano trend związany z występowaniem wyższych wartości u pacjentek chorujących na cukrzycę.

Stwierdzono, że powiększenie szerokości ściany prawej komory serca płodu podczas fazy rozkurczowej ($PK-R \geq 97$, 5 percentyl dla danego tygodnia ciąży) u pacjentek z cukrzycą przedciążową (PGDM), niezależnie od czasu trwania ciąży, zwiększa 3 razy (trzykrotnie) ryzyko wystąpienia makrosomii płodu: $OR = 3.95\%$ $CI > 1$, (1.08- 8.375), $p = 0.0290$.

W badaniu obserwowano istotne korelacje pomiędzy: szerokością prawej ściany komory serca płodu (PK – R) a obwodem brzucha płodu ($r = 0.202$; $p = 0.045$) w ciąży z cukrzycą ciążową (GDM). Występowały także wzajemne korelacje pomiędzy szerokością ściany prawej komory serca płodu (PK – R) a obwodem brzucha płodu ($r = 0.438$; $p = 0.000$), szerokością tkanki tłuszczowej wokół brzucha płodu ($r = 0.479$; $p = 0.000$), szerokością łożyska ($r = 0.375$, $p = 0.000$) i pępowiny ($r = 0.348$; $p = 0.000$) u ciężarnych z cukrzycą przedciążową (PGDM).

Nie stwierdzono istotnych różnic wartości szerokości ściany prawej komory serca płodu w fazie rozkurczowej (PK-R) w zależności od: występowania LGA, makrosomii, otyłości oraz odsetka hemoglobiny glikowanej, w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży pomiędzy pacjentkami ciężarnymi chorującymi na cukrzycę ciążową (GDM) i przedciążową (PGDM).

Wartości średnie wskaźników skracania prawej komory serca płodu (PK – SF) badane w grupach pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM), przedciążową (PGDM), oraz u pacjentek bez występującej cukrzycy (K) nie różniły się znacząco, jednak trend związany z obecnością niższych wartości u pacjentek z cukrzycą został zachowany.

Zaobserwowano istotne zmniejszenie wartości wskaźnika skracania prawej komory serca płodu (PK-SF) w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową i makrosomią oraz z odsetkiem HbA_{1C} ≥ 6.5%.

W pracy obserwowano trend związany z występowaniem niższych wartości wskaźników skracania prawej komory serca płodu w grupie ciężarnych z cukrzycą, oraz towarzyszącą otyłością, makrosomią, jak również LGA.

W badaniu występowały istotne korelacje pomiędzy wartościami wskaźnika skracania prawej komory serca płodu (PK – SF) a obwodem brzucha płodu (AC) ($r = - 0.199$; $p = 0.048$) w ciąży z cukrzycą ciążową (GDM). Wraz ze spadkiem wskaźnika skracania dla prawej komory (PK – SF) rosła wartość obwodu brzucha płodu (AC).

U pacjentek chorujących na cukrzycę w ciąży (PGDM, GDM) stwierdzono występowanie istotnie wyższych wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczu (PKM-R) w porównaniu do grupy pacjentek bez cukrzycy (K) w 23-24 i 25-29 tygodniach ciąży. Pozostałe różnice były nieistotne (NS), lecz można obserwować trend związany z występowaniem wyższych wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w ciążach powikłanych cukrzycą.

Nie stwierdzono istotnych różnic wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu w fazie rozkurczowej (PMK – R) w zależności od: występowania LGA, makrosomii, otyłości w poszczególnych okresach (tygodniach) ciąży pomiędzy pacjentkami ciężarnymi chorującymi na cukrzycę ciążową (GDM) i przedciążową (PGDM).

Wartości szerokości ściany przegrody międzykomorowej serca płodu (PMK-R) w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową (PGDM) były dodatnio skorelowane z obwodem brzucha ($r = 0.361$; $p = 0.000$), szerokością tkanki tłuszczowej ($r = 0.267$; $p = 0.001$) oraz szerokością łożyska ($r = 0.194$; $p = 0.013$) i pępowiny ($r = 0.272$; $p = 0.000$).

Analiza statystyczna polegająca na wyznaczeniu średniego błędu względnego procentowego (PE- Percentage Error) dla każdej metody (Harta, Shepada, Campbella, Hadlocka 1, Hadlocka 2, Hadlocka 3), gdzie $PE = (EFW - BW) / BW \times 100$) oraz średniego błędu absolutnego (bezwzględnego) (APE- Absolute Percentage Error), gdzie $APE = [(EFW - BW) / BW \times 100]$ i BW- masa urodzeniowa płodu (BW- Birth Weight), EFW- szacowana ultrasonograficznie masa płodu (EFW- Estimated Fetal Weight) w populacji pacjentek ciężarnych z cukrzycą (GDM, PGDM) oraz współistniejącym LGA ($n=28$) wykazała występowanie najniższego względnego błędu procentowego dla metody Harta, wynoszącego: - 0.6%, podczas gdy w grupie pozostałych kobiet ciężarnych z cukrzycą, u których nie stwierdzono LGA błąd Harta wykazywał najwyższą wartość w odniesieniu do pozostałych metod: $PE = + 24.2\%$, $APE = 24.5\%$.

Podobnie dla analizy dokładności metod ultrasonograficznych w ciąży powikłanej makrosomią o podłożu cukrzycowym (GDM, PGDM) ($n= 43$) stwierdzono występowanie najniższego względnego błędu procentowego dla metody Harta, który wynosił: - 2.1%, natomiast odmienna sytuacja była obserwowana u pozostałych

pacjentek ciężarnych z cukrzycą (GDM, PGDM) bez współistniejącej makrosomii, gdzie metoda Harta wykazywała najwyższy względny błąd procentowy: + 26.2%.

Analiza statystyczna wykazała, że w grupie pacjentek ciężarnych z makrosomią o podłożu cukrzycowym (GDM, PGDM) najczęściej przypadków (u 50%) wśród których masa płodu szacowana ultrasonograficznie różniła się od masy rzeczywistej pourodzeniowej na poziomie rozbieżności wynoszącym $\pm 5\%$ obserwowano dla metody Harta. Podobnie w grupie pacjentek ciężarnych z LGA o podłożu cukrzycowym (GDM, PGDM) najczęściej przypadków (u 69.8%) wśród których masa płodu szacowana ultrasonograficznie różniła się od masy rzeczywistej pourodzeniowej na poziomie rozbieżności wynoszącym $\pm 5\%$ obserwowano dla metody Harta.

Wnioski: W ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową powiększona wątroba płodu w prenatalnym badaniu ultrasonograficznym jest markerem LGA i makrosomii.

Przerost ściany lewej komory i przegrody międzykomorowej serca płodu oraz zaburzenia kurczliwości ściany prawej komory serca płodu są zależne od wyrównania metabolicznego ciężarnej.

Formuła ultrasonograficzna Harta jest najdokładniejszą metodą oceny masy płodu z LGA i makrosomią o etiologii cukrzycowej.

ABSTRACT

Title: Ultrasound assessment of the fetal liver and heart size as LGA markers in diabetic pregnancy

Objectives: The aim of the study was a prenatal ultrasound assessment of the fetal liver and heart size as LGA markers in diabetic pregnancy, ultrasound examination of the liver size and parameters of the fetal heart assessment depending on the metabolic control and the size of fetal abdominal circumference (AC), thickness of subcutaneous fat tissue, width of placenta and umbilical cord of the patient with gestational diabetes, along with an analysis of usability of ultrasound biometric formulas for estimating fetal weight in diabetic LGA and macrosomia pregnancies.

Material: Sonographic evaluation was performed on 326 pregnant women: 164 (50.31%) with pregestational diabetes (PGDM), 99 (30.36%) with gestational diabetes (GDM) and on 63 (19.33%) non-diabetic patients from the control group (C). Ultrasound examination of each pregnant patient evaluated the fetal growth and body weight.

The ultrasound evaluation of the fetal growth was performed in five gestation periods: 1st (23-24 week), 2nd (25-29 week), 3rd (30-32 week), 4th (33-35 week), and 5th (36-40 week). Each pregnant woman had the fetal growth assessed at least twice in the selected pregnancy periods.

The sonographic fetal assessment comprised measuring the following fetal parameters: measurement of the fetal liver and heart size, assessment of AC with an analysis of the fetal subcutaneous fat tissue thickness in the abdomen, as well as the establishment of the placental and umbilical cord width. Once the ultrasound analysis of the fetal growth was complete, each pregnant patient underwent an ultrasound examination to establish the fetal weight ≤ 7 days before delivery using biometric methods developed by: Shepard, Campbell, Hadlock 1, Hadlock 2, Hadlock 3, and Hart.

The following parameters of metabolic control were analysed in the study: HbA_{1c} [%], BMI [kg/m²]. Diabetic patients: 99 with GDM and 164 with PGDM were divided into pregnant patients with percentage values of HbA_{1c} : $\leq 6.1\%$, $> 6.1\%$, $\geq 6.5\%$, $< 6.5\%$, $\geq 7.0\%$, $< 7.0\%$ and BMI: ≥ 30 , < 30 kg/m².

In order to diagnose LGA the fetal body weight reference values, uniform for both sexes, were used. All newborns with body weight >4000 g were qualified as macrosomic.

Methods: The objective of the sonographic study was to evaluate the following parameters of the fetal growth: the size of the liver and heart, size of the placental expulsion: placenta and umbilical cord, as well as fetal AC and subcutaneous fat tissue thickness in the fetal abdomen. After sonographic diagnostics of the fetal growth, the fetal body weight was analysed in every pregnant patient during the seven days before delivery. After delivery, the data on birth weight of the newborns was analysed and qualified according to the centile grids.

The ultrasonographic tests were carried out using the ALOKA ProSound Alpha 10 ultrasound unit produced by the Japanese company ALOKA CO. Ltd. using a 3.5 MHz transabdominal probe.

To qualify for the final analysis the pregnant patient had to undergo sonographic tests evaluating the fetal growth in at least two, randomly selected, out of five periods (1-5) and sonographic tests evaluating the fetal body weight ≤ 7 days before delivery.

The fetal liver length was evaluated by ultrasonographic measurement of the length of its right lobe. In order to obtain an appropriate measurement, it was expedient to first apply the appropriate sharpness settings and image magnification to precisely locate the echogenic lines between the individual fetal structures adjacent to the liver. The right lobe of the liver was viewed in the sagittal plane of the fetal abdomen.

The prenatal ultrasound heart test in the groups of diabetic pregnant women undergoing tests was to find cases of diabetes-related pathologic hypertrophy (hypertrophic cardiomyopathy) and evaluate myocardial contractility. To this end an ultrasound evaluation was performed of the thickness of the left and right ventricular wall and interventricular septum in the fetal heart in real time, in M-mode presentation during cardiac diastole and systole.

In order to obtain precise measurements, the image was centred on the transverse cross section of the fetal chest with short-axis imaging of the fetal heart, properly magnified. The detail-specific cardiac evaluation required the interventricular septum and left and right ventricles to be set horizontally. Ultimately, the following measurements were taken during the test: ESD – End Systolic Diameter and EDD – End Diastolic Diameter for each of the ventricles and interventricular septum, respectively. These parameters evaluate the maximal and minimal distension of the ventricular walls and the interventricular septum in the fetal heart. The SF (Shortening Fraction) was measured for the left and right ventricle according to the formula: $SF (\%) = ([EDD - ESD] \times 100 / EDD)$. The cases of cardiomegaly, based on the evaluation of H^A / Th^A rate, were not taken into consideration in the final analysis of the fetal heart size.

The fetal AC was measured in the area of the largest transverse diameter of the liver, thus complying with the fetal ultrasonography requirements. The location corresponds to the abdominal cross-section plane where the right and left portal veins conjoin. The correct transverse cross-section image of the fetal abdomen should be done with the stomach in view and the rib cage on both sides. Once the appropriate view has been obtained and immobilised, the ellipse should be adjusted to the edge of abdominal skin, and not to bony structures as it is done when measuring the fetal head.

The subcutaneous fat tissue thickness in fetal abdomen was measured in the transverse cross-section of the abdomen, approx. 2-3 cm from the area of the umbilical cord attachment.

The width of the umbilical cord was evaluated along its longisection by the abdominal attachment. The size of the placenta was evaluated along the widest part of its longitudinal dimension; however, the cases of: abnormally placed placenta, placenta praevia, low lying placenta, placental abruption, placental insufficiency

(diagnosed with Doppler's test) or the inappropriate calcifications and placenta cysts were excluded from the analysis.

The ultrasound evaluation of fetal body weight was based on logarithmic biometric formulas developed by: Shepard, Campbell, Hadlock¹, Hadlock 2, Hadlock 3 and Hart. The fetal weight measurement was taken ≤ 7 days before delivery.

Each patient with gestational diabetes had their glycated haemoglobin test HbA_{1C} done in whole blood hemolysates using the turbidimetric immunoinhibition method.

Depending on the BMI obese patients were separated out from the study group. In the non-diabetic control group the cases of obesity and excessive gestational weight gain were excluded.

In order to diagnose LGA, the fetal body weight reference values uniform for both sexes were used. In this test LGA was evaluated in the first 24h of the newborn's life, on the basis of birth weight. All newborns with body weight $>4000\text{g}$ were qualified as macrosomic.

The analysed data were based on two measurement scales: interval and nominal. The two groups were compared using the interval scale with the Student's t-test. Where there were more than two groups compared simultaneously, the one-way ANOVA was applied. In the case of significant differences, Tukey's post-hoc tests were carried out in order to specify the homogeneous groups.

Prior to the application of the aforementioned analyses, it had been verified whether the analysed data met the required assumptions, i.e., whether the data are compliant with the normal distribution, using the Shapiro-Wilk and homogeneity of variance tests. The homogeneity of variance, when comparing the two groups, was verified using the Fisher-Snedecor's distribution, while when comparing more than two groups simultaneously – the Levene's test was applied.

The results of the quantitative data were shown with the mean and standard deviation SD. The nominal scale data were analysed with the chi-squared test for independence or, in the case of small amounts observed with the Fisher's exact test. The qualitative data were represented in percent.

For significant predictors of macrosomia or LGA, the OR was also determined with a 95% confidence interval. While analysing the significance of the differences in the error rate of the analysed regression models (Shepard, Campbell, Hadlock 1, Hadlock 2, Hadlock 3) that estimate the fetal weight within specified error percentage ranges with the formula by Hart, the McNemar's test was applied.

The study of correlations between the analysed quantitative variables was carried out using the Pearson's correlation rate. The Student's t-test was used to analyse significance of the coefficients. The statistical analysis was carried out using the Statistica 8.0 (StatSoft) and GraphPad 3.06 (GraphPad Software) packages. All the tests were analysed at the level of significance $p = 0.05$.

Results: The study showed no significant differences between the average fetal liver length values in an ultrasound evaluation in particular gestation periods (weeks) for the three patient groups under study: GDM (n=99), PGDM (n=164), C (n=63), however a trend of higher values in the group of pregnant diabetic women was observed when compared with the control group.

The test showed a significant increase of the fetal liver length LD [mm] in the case of PGDM patients: with LGA in 36-40 weeks and macrosomia in 33-35 and 36-40 weeks ($p=0.05$).

It was established that in the case of PGDM patients the increase of the fetal liver length ($LD \geq 2SD$), in relation to the reference value, increases four times the risk of LGA: OR=4.95% CI: (1.51 - 13) and the risk of macrosomia: 3.6 times: OR= 3.6, 95% CI: (1.45 - 9.1).

In PGDM pregnancies, with confirmed enlargement of the fetal liver in the fourth gestation period (33-35 weeks) the risk of macrosomia was 9.5 times higher: OR= 9.5; 95% CI: (1.090 - 82.769), whilst in the fifth gestation period (36-40 weeks) the risk of macrosomia was 39 times higher: OR= 39; 95% CI: (3.665- 415.06), whilst the risk of LGA – 12.5 times higher: OR= 12.5; 95% CI: (1.868- 83.634).

To comment on these results of fetal liver length estimation as an ultrasound parameter (marker) of LGA, an analysis was carried out to determine the risk of LGA and macrosomia depending on the large abdominal circumference.

Large AC evaluated in an ultrasound examination ($AC \geq 90$ percentile acc. to reference values) in GDM pregnancy is related to: a 3.8 times higher risk of macrosomia: OR= 3.8 (95% CI: 1.141 – 12.679), while in PGDM pregnancy it is related to: a 9 times higher risk of LGA: OR= 9 (95% CI: 3.096 – 26.582) and a 10 times higher risk of macrosomia: OR= 10 (95% CI: 4.249 – 26.630).

In PGDM pregnancy a large fetal AC in 30-32 weeks of pregnancy means a 42 times higher risk of LGA: OR= 42 (95% CI: 1.662 – 1068.6) and a 20 times higher risk of macrosomia: OR= 20 (95% CI: 2.041 – 200.96). A larger fetal AC in 33-35 week of PGDM pregnancies is related with a 50 times higher risk of macrosomia: OR= 50 (95% CI: 2.375 – 1076.1). A larger fetal AC in 36-40 week of PGDM pregnancies is related with a 6.6 times higher risk of LGA: OR= 6 (95% CI: 1.126 – 39.488) and a 54 times higher risk of macrosomia: OR= 54 (95% CI: 4.752 – 613.69).

Metabolic control, assessed on the basis of the following values: HbA_{1C} ($\leq 6.1\%$, $> 6.1\%$, $\geq 6.5\%$, $< 6.5\%$, $\geq 7.0\%$, $< 7.0\%$) and BMI ($30 \text{ kg/m}^2 > \text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) did not affect the fetal liver length in the ultrasound measurement in the group of GDM and PGDM patients; however, a trend was observed of higher values of fetal liver length in the group of patients with HbA_{1C} values: $\geq 6.1\%$, $\geq 6.5\%$, $\geq 7.0\%$ and BMI: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

In the case of GDM and PGDM patients, significant growing correlations were observed between the fetal liver size and: fetal AC (GDM: $r = 0.69$; $p < 0.0001$), (PGDM: $r = 0.76$; $p < 0.0001$), thickness of fat tissue in fetal abdomen (GDM: $r = 0.38$; $p < 0.0001$), (PGDM: $r = 0.68$; $p < 0.0001$), placental width (GDM: $r = 0.26$; $p = 0.007$), (PGDM: $r = 0.56$; $p < 0.0001$) and umbilical cord width (GDM: $r = 0.30$, $p = 0.002$), (PGDM: $r = 0.57$; $p < 0.0001$).

The study did not show any statistically significant differences in the fetal abdominal circumference in particular gestation periods (weeks) for GDM and PGDM patients or physiological pregnancies (C), however a trend of higher values was observed in the group of diabetic patients in comparison to the control group.

The study did not show any statistically significant differences in the fetal subcutaneous fat tissue thickness on the anterior abdominal wall in particular gestation periods (weeks) for GDM and PGDM patients or physiological pregnancies (C), however a trend of higher values was visible in the group of diabetic patients.

Neither did the study show any statistically significant differences in the umbilical cord width in particular gestation periods (weeks) for GDM and PGDM patients or physiological pregnancies (C), however the trend of higher values in the group of diabetic patients was maintained.

The study did not show any statistically significant differences in the placental width in particular gestation periods (weeks) for GDM and PGDM patients or physiological pregnancies (C), however the trend of higher values in the group of diabetic patients was maintained.

No significant differences were recorded in the thickness of the fetal left ventricle wall during cardiac diastole [mm] between the diabetic patients (PGDM, GDM) and healthy patients from the control group (C), however a trend of higher values was observed in diabetic female patients. Significant differences in the thickness of the fetal left ventricle wall during cardiac diastole were observed in PGDM patients depending on: LGA, obesity and glycated haemoglobin concentration: $\leq 6.1\%$, $> 6.1\%$ in the first gestation period (23-24 weeks).

No significant differences in the thickness of the fetal left ventricle wall during cardiac diastole were observed depending on: LGA, macrosomia, obesity, glycated haemoglobin concentration in the first trimester for gestational diabetic patients and in the remaining periods (weeks) between the GDM and PGDM patients.

According to the test results, a growing correlation was shown between the thickness of the fetal left ventricle wall during cardiac diastole and the fetal AC ($r = 0.305$; $p = 0.000$), fetal subcutaneous fat tissue thickness ($r = 0.279$; $p = 0.000$), placental width ($r = 0.216$; $p = 0.005$), umbilical cord width ($r = 0.223$; $p = 0.004$) and body weight gain of the woman ($r = 0.172$; $p = 0.027$) in PGDM pregnancies.

Mean values of the fetal left ventricle shortening fraction (LVSF) tested in the group of GDM patients, PGDM patients and non-diabetic patients (C) were in the range of correct values; they did not differ significantly from one another, however a trend of lower values of LVSF was observed in the group of diabetic pregnancies. A similar trend was observed for the fetal left ventricle wall during cardiac diastole SF in the diabetic group (PGDM, GDM): with HbA_{1C} values: $> 6.1\%$, $\geq 6.5\%$, $\geq 7.0\%$, with obesity and coexistent diabetic macrosomia and LGA.

The test did not show any significant differences in the thickness of the fetal right ventricle wall during cardiac diastole [mm] between GDM and PGDM patients, and the patients from the control group (C), while a trend of lower values was observed in diabetic patients.

It was established that the increased thickness of the fetal right ventricle wall during cardiac diastole (≥ 97 , 5 percentile for a given pregnancy week) in PGDM patients, irrespective of how long the pregnancy lasts, increases the risk of fetal macrosomia 3 times: OR= 3.95% CI >1, (1.08- 8.375), $p= 0.0290$.

Significant correlations were observed in the study between: the thickness of the right fetal ventricle wall during cardiac diastole and the fetal AC ($r = 0.202$; $p = 0.045$) in GDM pregnancies. Mutual correlations were also observed between the thickness of the fetal right ventricle wall during cardiac diastole and the fetal AC ($r = 0.438$; $p = 0.000$), fetal subcutaneous fat tissue thickness ($r = 0.479$; $p = 0.000$), placental width ($r = 0.375$, $p = 0.000$) and umbilical cord width ($r = 0.348$; $p = 0.000$) in PGDM patients.

No significant differences in the thickness of the fetal right ventricle wall during cardiac diastole were observed depending on: LGA, macrosomia, obesity and glycated haemoglobin concentration in particular gestation periods (weeks) between GDM and PGDM patients.

Mean values of the fetal right ventricle SF assessed in the group of GDM, PGDM patients and non-diabetic patients (C) did not differ significantly, however the trend of lower values was maintained in diabetic patients.

A significant reduction of the fetal right ventricle SF was observed in PGDM and macrosomic pregnancies and with HbA_{1c} values: $\geq 6.5\%$.

The study reveal a trend of lower values of the fetal RVSF observed in the group of diabetes with obesity or LGA and macrosomia.

Significant correlations were observed in the study between: the fetal RVSF and the fetal AC ($r = 0.199$; $p = 0.048$) in GDM pregnancies: the lower the fetal RVSF, the higher the fetal AC.

The PGDM and GDM patients demonstrated significantly higher values of interventricular septal thickness during cardiac diastole when compared to the group of non-diabetic patients (C) in 23-24 and 25-29 weeks of pregnancy. Other differences were insignificant, however a trend of higher values of the interventricular septal thickness was observed in diabetic pregnancies.

No significant differences in the interventricular septal thickness during cardiac diastole were observed depending on: LGA, macrosomia, obesity in particular gestation periods (weeks) between GDM and PGDM patients.

The fetal interventricular septal thickness during cardiac diastole in PGDM pregnancies was positively correlated with abdominal circumference ($r = 0.361$; $p = 0.000$), fetal subcutaneous tissue thickness ($r = 0.267$; $p = 0.001$), placental width ($r = 0.194$; $p = 0.013$) and umbilical cord width ($r = 0.272$; $p = 0.000$).

The statistical analysis which comprises establishing of a mean relative percentage error for each formula (by Hart, Shepard, Campbell, Hadlock 1, Hadlock 2, Hadlock 3), where $PE = (EFW - BW) / BW \times 100$, and of a mean absolute percentage error, where $APE = (|EFW - BW| / BW \times 100)$, BW – birth weight, EFW – estimated fetal weight), in GDM and PGDM pregnancies and the coexistent LGA ($n=28$) demonstrated the lowest relative PE for the formula by Hart, i.e. - 0.6%, whilst

in the group of the remaining diabetic pregnancies, without LGA, Hart's error was the highest when compared to the rest of the methods: PE= + 24.2%, APE= 24.5%.

Similarly, in the analysis of accuracy of ultrasound methods in diabetes-related macrosomic pregnancies (GDM, PGDM) (n=43) the lowest relative PE was observed in the formula by Hart, i.e.: - 2.1%, whilst a different situation was observed in the remaining diabetic pregnancies (GDM, PGDM), without macrosomia, where Hart's formula showed the highest relative PE: + 26.2 %.

The statistical analysis demonstrated that in the group of GDM and PGDM patients the majority of cases (50%) where the fetal weight estimated by an ultrasonograph differed from the real birth weight, with the difference approximating $\pm 5\%$, were observed in the case of the Hart's formula. Similarly, in the group of pregnant patients with diabetic LGA (GDM and PGDM), the majority of cases (69.8%) where the fetal weight estimated by an ultrasonograph differed from the real birth weight, with the difference approximating $\pm 5\%$, was observed in the case of the Hart's formula.

Conclusions: In PGDM pregnancies a larger fetal liver detected during the prenatal ultrasound examination is a marker of LGA and macrosomia.

The thicker wall of the left ventricle and interventricular septum in the fetus and lower values of the fetal RVSF could be recorded dependently in diabetic pregnancy.

The Hart's ultrasonographic formula is the most accurate method for assessing fetal body weight with diabetic LGA and macrosomia.