

Klinika Położnictwa i Chorób Kobiecth
Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Przebieg ciąży i wyniki położnicze u kobiet
z cukrzycą typu 1 leczonych za pomocą
funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii przy
użyciu wstrzykiwaczy typu PEN (MDI) oraz za
pomocą osobistych pomp insulinowych (CSII)**

mgr Urszula Mantaj

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Promotor: prof. dr hab. Ewa Wender-Ożegowska

Poznań 2015

Nie jest łatwo odnaleźć człowieka, który będzie nam
Przewodnikiem i rozpali chęć przejścia od marzeń do efektów.
Jednak Ci, którzy uświadomią sobie znaczenie potrzeby spotkania
na swojej drodze Mentora, będą potrafić wykorzystać
jego doświadczenie do pracy nad samym sobą.

Dziękuję Pani Profesor, Ewie Wender-Ożegowskiej za to,
że wzbudziła we mnie fascynację pracą kliniczną,
że zawsze potrafi inspirować i dodawać skrzydeł,
że jest niedoścignionym Mistrzem,
dzięki którego wiedzy i doświadczeniu,
jako uczeń czuję, że wybrałam właściwą drogę.

Rozprawę doktorską dedykuję dwojgu
wspaniałych i najważniejszych
ludzi w moim życiu: Bartkowi i Oli.
Dziękując za to, że pozwalają mi być szczęśliwą
mamą i żoną oraz spełnioną zawodowo położną.

Spis treści

Wykaz skrótów	5
I. Wstęp	6
II. Teoretyczne podstawy pracy	8
1. Charakterystyka cukrzycy	8
1.1. Definicja	8
1.2. Klasyfikacja	8
1.3. Klasyfikacja cukrzycy przedciężowej	9
1.4. Epidemiologia cukrzycy przedciężowej	10
1.5. Kryteria wyrównania metabolicznego	10
2. Wpływ cukrzycy przedciężowej na stan kobiety ciężarnej i płodu	11
2.1. Przeciwwskazania do ciąży u kobiet chorujących na cukrzycę	11
2.2. Wpływ ciąży na przebieg cukrzycy	13
2.3. Cukrzyca przedciężowa jako czynnik pogarszający płodność	14
2.4. Cięża powikłana cukrzycą jako cięża wysokiego ryzyka	15
2.4.1. Zagrożenia dla płodu	15
2.4.2. Odległy wpływ matczynej cukrzycy na zdrowie potomstwa	17
2.4.3. Powikłania naczyniowe u ciężarnej	18
2.4.3.1. Retinopatia cukrzycowa	18
2.4.3.2. Nefropatia cukrzycowa	19
2.4.3.3. Neuropatia cukrzycowa	20
3. Prowadzenie ciąży u pacjentki chorującej na cukrzycę	22
3.1. Planowanie ciąży	22
3.2. Nadzorowanie ciąży	23
3.3. Opieka okołoporodowa	24
3.4. Postępowanie po porodzie	25
4. Insulinoterapia w czasie ciąży	26
4.1. Zasady prowadzenia insulinoterapii w ciąży	26
4.2. Algorytm wielokrotnych wstrzyknień	27

4.3	Algorytm leczenia osobistą pompą insulinową	27
4.4	Różnice w leczeniu osobistą pompą insulinową a wstrzykiwaczem typu pen	29
5.	Metody monitorowania wyrównania metabolicznego	31
III.	Cel i założenia pracy	34
IV.	Material i metodyka	35
V.	Wyniki	41
VI.	Dyskusja	57
VII.	Podsumowanie wyników	68
VIII.	Wnioski	69
IX.	Streszczenie	70
X.	Abstract	72
XI.	Piśmiennictwo	74
	Spis tabel	85
	Spis rycin	86

Wykaz skrótów

AC – (abdominal circumference) – obwód brzucha płodu
BMI – (body mass index) – wskaźnik masy ciała
CGMS – (continuous glucose monitoring system) – system ciągłego monitorowania glikemii
CSII – (continous subcutaneus insulin infusion) – insulinoterapia ciągłym podskórnym wlewem insuliny
DCCT – (Diabetes Control and Complication Trial)
DM1 – (diabetes mellitus type 1) – cukrzyca typu 1
DM2 – (diabetes mellitus type 2) – cukrzyca typu 2
DUB – dobową utrata białka
eGFR – (estimated glomerular filtration rate) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
FIT – (functional intensive insulin therapy) – funkcjonalna intensywna insulinoterapia
GDM – (gestational diabetes) – cukrzyca ciążowa
HbA1c – (glycated hemoglobin) - hemoglobina glikowana
HC – (head circumference) – obwód główki płodu
HDL – (high density lipoprotein) – lipoproteina wysokiej gęstości
IGF-1 – (insulin-like growth factor-1) - insulinopodobny czynnik wzrostu-1
IGT – (impaired glucose tolerance) – upośledzona tolerancja glukozy
KTG – (fetal cardiotocography) – kardiokografia płodowa
LDL – (low density lipoprotein) – lipoproteina niskiej gęstości
LGA – (large for gestational age) – nadmierna dla danego tygodnia ciąży masa płodu
MDI – (multiple daily injections) - insulinoterapia wstrzykiwaczami typu pen
MGB – (mean daily glycemia) – średnia dobową glikemia
NT – nadciśnienie tętnicze
OPI – osobista pompa insulinowa
PGDM – (pregestational diabetes) – cukrzyca przedciążowa
PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
SGA – (small for gestational age) – za mała dla danego tygodnia ciąży masa płodu
TG – (triglycerides) – triglicerydy
TPU – (total protein in urine) – stężenie białka w moczu
TSH – (thyroid stimulating hormone) – hormon tyreotropowy
VLDL – (very low density lipoprotein) – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości
WHO – (World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia

I. Wstęp

Ciążą u kobiety z cukrzycą pozostaje nadal ciążą wysokiego ryzyka. Mimo znacznego rozwoju opieki diabetologiczno-położniczej nie udaje się w tej grupie ciężarnych uzyskać, w myśl deklaracji z St. Vincent, wyniku położniczego zbliżonego do zdrowej populacji kobiet. Nadal wśród ciężarnych z cukrzycą mamy do czynienia z większym odsetkiem poronień, obumarć wewnątrzmacicznych, wad wrodzonych i powikłań okołoporodowych. Podstawą bezpiecznego przeprowadzenia kobiety z cukrzycą przez ciążę, zminimalizowania ryzyka pojawienia się i progresji powikłań naczyniowych, a także zwiększenia szans na urodzenie zdrowego dziecka jest planowanie ciąży i koncepcja w momencie uzyskania stabilnej normoglikemii.

Rozpoczęcie nadzoru nad ciążą u kobiety z cukrzycą powinno rozpocząć się jak najwcześniej po zapłodnieniu i objąć swym zakresem monitorowanie stanu płodu jak i matki, gdyż zmiany hormonalne, jakie zachodzą w organizmie kobiety nie pozostają bez znaczenia dla jej stanu zdrowia. Postępujący wzrost zapotrzebowania na insulinę wymaga ścisłej samokontroli pacjentki i w razie potrzeb korekty dawki przyjmowanej insuliny. Rekomendowaną metodą leczenia wśród pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 jest funkcjonalna intensywna insulinoterapia (FIT), która pozwala pacjentowi na dostosowywanie przyjmowania insuliny, w zależności od aktualnego poziomu glikemii, kaloryczności posiłku i poziomu aktywności fizycznej [1]. Prowadzenie intensywnej insulinoterapii wymaga dużego zaangażowania chorego w proces leczniczy, ale jednocześnie jest metodą leczenia, która daje najmniejszy odsetek powikłań [2,3].

Wybór rodzaju intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii zależy od zespołu terapeutycznego, nie można jednak pominąć preferencji chorego, gdyż brak akceptacji dla proponowanej metody może wiązać się z niechęcią i nieprawidłowym jej prowadzeniem. Wybór ten to terapia za pomocą wielokrotnych wstrzyknień insuliny przy pomocy wstrzykiwaczy typu pen (MDI) lub ciągły podskórny wlew insuliny z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej (CSII). Obie metody stanowią narzędzie, którego celem jest uzyskanie i utrzymanie wyrównania metabolicznego, a tym samym zabezpieczenie matki i dziecka przed niepożądanym oddziaływaniem hipo- i hiperglikemii.

Każda z przedstawionych metod wiąże się z konkretnymi korzyściami i wymogami, jakie nakładane są na pacjenta i zespół terapeutyczny. Rodzaj terapii musi być zatem dobrany

indywidualnie dla każdego pacjenta z uwzględnieniem aktualnego stanu klinicznego, jak również z oceną predyspozycji intelektualnych i edukacyjnych.

Ciężarne chorujące na cukrzycę są grupą bardzo zmotywowanych pacjentek. Zdają sobie na ogół sprawę, że dobre wyrównanie zapewni bezpieczeństwo zarówno im samym, ale przede wszystkim ich dzieciom. Dlatego spodziewać się można, że bez względu na rodzaj zastosowanej insulinoterapii będzie ona prowadzona w sposób w pełni odpowiedzialny.

W niniejszej rozprawie doktorskiej porównywany jest przebieg ciąży i uzyskane wyniki położnicze u ciężarnych z cukrzycą typu 1 leczonych za pomocą funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii z podziałem na pacjentki prowadzone na wielokrotnych podskórnych wstrzyknięciach insuliny oraz za pomocą ciągłego podskórnego wlewu insuliny.

II. Teoretyczne podstawy pracy

1. Charakterystyka cukrzycy

1.1. Definicja

Cukrzyca jest schorzeniem metabolicznym o różnorodnej etiologii, charakteryzującym się stanami przewlekłej hiperglikemii powiązanej z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek, co spowodowane jest zaburzeniem działania i (lub) wydzielania insuliny. Za progresję zmian cukrzycowych odpowiedzialne są procesy patogenetyczne, które prowadzą do zniszczenia komórek beta w trzustce z następowym niedoborem insuliny lub prowadzące do rozwoju oporności na insulinę. Przewlekła hiperglikemia doprowadza do uszkodzenia, zaburzenia funkcjonowania i niewydolności wielu narządów i układów w organizmie. Szczególne na te powikłania narażone są nerki, mięsień sercowy, narząd wzroku, układ krwionośny i nerwowy [4-7].

1.2. Klasyfikacja

Światowa Organizacja Zdrowia pierwszą szeroko przyjętą klasyfikację cukrzycy opublikowała w 1980 roku i poddała niewielkim modyfikacjom w 1985 roku.

Tabela I. Klasyfikacja cukrzycy [8,9]
typ 1 (zniszczenie komórek beta, zwykle prowadzące do bezwzględnego niedoboru insuliny) • autoimmunologiczny • idiopatyczny
typ 2 (zaburzenie działania i/lub wydzielania insuliny, z możliwością dominacji każdego ze zjawisk)
inne określone typy • defekty genetyczne czynności komórek beta • defekty genetyczne działania insuliny • choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki • endokrynopatie • cukrzyca wywołana przez leki lub inne substancje chemiczne • cukrzyca wywołana przez zakażenia • rzadkie postaci cukrzycy wywołane przez proces immunologiczny • inne zespoły genetyczne niekiedy związane z cukrzycą
cukrzyca ciążowa (obejmuje upośledzoną tolerancję glukozy w ciąży i cukrzycę ciążową) • G1 – do uzyskania normoglikemii wystarczy leczenie dietą • G2 – konieczne jest zastosowanie dodatkowego leczenia hipoglikemizującego (aktualnie leczeniem z wyboru jest insulinoterapia)

Zaproponowano dwa główne typy cukrzycy: cukrzyca typ 1 (DMT1) i cukrzyca typu 2 (DTM2). Pozostałe schorzenia węglowodanowe umieszczono w grupie: inne typy i upośledzona tolerancja glukozy (IGT), wyodrębniając cukrzycę ciążową (GDM) [8,9] (Tab. I).

Nowa klasyfikacja opiera się nie tylko na stadium klinicznym choroby, uwzględnia również etiologię schorzenia i inne procesy chorobowe, które mogą do niego doprowadzić [4,10,11].

1.3. Klasyfikacja cukrzycy przedciążowej

Mianem cukrzycy przedciążowej określamy istnienie tej choroby u kobiety przed zajściem w ciążę, niezależnie od tego czy jest to typ 1 czy typ 2. Okres ciąży u pacjentki chorującej na cukrzycę wymaga szczególnego nadzoru i systemu kwalifikacji, który pozwala na dokładne precyzowanie stopnia zaawansowania choroby. Stworzona w 1949 roku przez Priscillę White klasyfikacja cukrzycy przedciążowej pozwala na uwzględnienie kryteriów takich jak: wiek zachorowania, czas trwania choroby oraz obecność, bądź brak przewlekłych powikłań cukrzycowych [12] (Tab. II).

Tabela II. Klasyfikacja cukrzycy przedciążowej wg P. White [12]	
klasa A	Dowolny czas trwania nietolerancji glukozy; wystarcza leczenie dietetyczne
klasa B	Wystąpienie cukrzycy po 20 roku życia i/lub czas trwania cukrzycy do 10 lat
klasa C	Wystąpienie cukrzycy między 10-19 rokiem życia i/lub czas trwania cukrzycy 10-19 lat
klasa D	Zachorowanie na cukrzycę przed 10 rokiem życia i/lub czas trwania cukrzycy > 20 lat i/lub obecna retinopatia prosta lub nadciśnienie tętnicze
klasa F	Obecna nefropatia; białkomocz dobowy > 0,5 g/d
klasa R	Obecna retinopatia proliferacyjna lub wylewy do ciała szklistego
klasa RF	Kryteria klasy F i R
klasa H	Obecna choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatia
klasa T	Stan po transplantacji nerki

Klasyfikacja wg White pozwala na dokładne ukierunkowanie zespołu terapeutycznego i sprecyzowane celów opieki podczas ciąży, jak i w okresie okołoporodowym. Jest niezbędnym elementem diagnostycznym i prognostycznym zmian, do jakich może dojść w przebiegu ciąży. W interdyscyplinarnym podejściu do pacjentki nie można sugerować się

wyłącznie czasem trwania choroby, musimy także posiadać wiedzę na temat ewentualnych powikłań.

1.4. Epidemiologia cukrzycy przedciążowej

Cukrzyca w dzisiejszym świecie zdobyła miano epidemii globalnej. Pozostając nadal chorobą nieuleczalną, stawia medycynie nie lada wyzwanie. W myśl założeń Deklaracji z St. Vincent z 1989 roku chorujący na cukrzycę ludzie mieliby osiągnąć podobny stan zdrowia i jakość życia, jak zdrowa część społeczeństwa [13,14]. Prognoza Światowej Organizacji Zdrowia przewiduje, że w 2030 roku liczba pacjentów z cukrzycą na świecie sięgnie 522 mln, a w Polsce 3,41 mln [15]. Tym samym z każdym dniem zwiększa się liczba kobiet chorujących na cukrzycę, które w momencie osiągnięcia dojrzałości będą planowały macierzyństwo. Na dzień dzisiejszy ocenia się, że w ogólnej populacji kobiet 2-3% choruje na cukrzycę typu 1, a około 6% na cukrzycę typu 2 [16].

Mimo faktu, że cukrzyca jest czynnikiem niekorzystnie wpływającym na płodność i prokreacja u chorujących na nią kobiet nie zawsze kończy się sukcesem, schorzenie to komplikuje 0,3-0,5% wszystkich ciąż. Pod koniec lat trzydziestych śmiertelność okołoporodowa noworodków wśród matek z typem 1 cukrzycy (PGDM) sięgała 40%, podczas gdy w latach osiemdziesiątych dzięki nowoczesnym metodom leczenia w najlepszych ośrodkach spadła do 5%, a obecnie wynosi 1-2% [17].

Następująca w ostatnich dekadach długotrwała poprawa wyrównania metabolicznego, uzyskana przez poprawę skuteczności leczenia i monitorowania cukrzycy sprawia, że wśród ciężarnych z tym schorzeniem znajdują się pacjentki zarówno z typem 1 i typem 2 cukrzycy, a celem zespołu terapeutycznego jest uzyskanie w grupie ciężarnych z cukrzycą takich samych wyników położniczych, jak w grupach zdrowych ciężarnych.

1.5. Kryteria wyrównania metabolicznego

Kobieta chorująca na cukrzycę powinna planować prokreację i zgodnie z obowiązującymi standardami uzyskać prawidłowe wyrównanie parametrów węglowodanowych na sześć miesięcy przed poczęciem. Zaburzenia metaboliczne wywołane cukrzycą u ciężarnej wpływają nie tylko na stan zdrowia matki, ale również na rozwijający się płód. Rodzaj tych powikłań zależy od czasu trwania choroby, obecności powikłań towarzyszących cukrzycy oraz stopnia hiperglikemii i okresu ciąży, w którym ona występuje [18-19]. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne i Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

określiło parametry metabolicznego wyrównania cukrzycy, które powinny być osiągane przez chorujące na cukrzycę kobiety już przed zajściem w ciążę i utrzymywane przez cały czas jej trwania [6,7] (Tab.III).

Tabela III. Docelowe wartości glikemii i HbA1c dla ciężarnych chorujących na cukrzycę [6,7]	
na czczo	60–90 mg/dl (3,3–5,0 mmol/l)
maksymalna glikemia 1 h po posiłku	< 120 mg/dl (6,7 mmol/l)
między godz. 2.00 a 4.00	> 60 mg/dl (3,3 mmol/l)
średnia dobową glikemia	95 mg/dl (5,3 mmol/l)
HbA1c	< 6,1%

Osiągnięcie dobrego wyrównania glikemii u kobiet z cukrzycą wymagających substytucji insuliny stało się możliwe dzięki zastosowaniu metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii (MDI) i doprowadziło do poprawy wyników położniczych w tej grupie pacjentek, jednak ciągle dalecy jesteśmy od spełnienia założeń deklaracji St. Vincent. U ciężarnych z PGDM nadal częściej dochodzi do wspomnianych wcześniej powikłań, jak również wiąże się ona często z progresją nefropatii i zmian na dnie oka szczególnie u pacjentek źle wyrównanych metabolicznie przed zajściem w ciążę [20-23].

2. Wpływ cukrzycy przedciążowej na stan kobiety ciężarnej i płodu

2.1. Przeciwwskazania do ciąży u kobiet chorujących na cukrzycę

Pacjentka chorująca na cukrzycę powinna decydować się na prokreację w momencie uzyskania stabilnego wyrównania metabolicznego. Jednak u kobiet, które chorują wiele lat i pojawiły się u nich poważne powikłania cukrzycowe, ciąża wiąże się z bardzo dużym ryzykiem progresji choroby. Ostateczna decyzja o podjęciu lub zaniechaniu prokreacji należy do samej pacjentki. Jednak Polskie Towarzystwo Diabetologiczne i Polskie Towarzystwo Ginekologiczne opracowały listę przeciwwskazań, w przypadku wystąpienia których

pacjentce odradza się zajście w ciążę (Tab. IV). Istnieje wtedy, bowiem zbyt duże ryzyko wystąpienia powikłań zarówno u matki, jak i płodu [6,7].

Tabela IV. Przeciwwskazania do prokreacji u kobiet chorujących na cukrzycę [6,7]
Ciężka nefropatia z klirensiem kreatyniny poniżej 40 ml/min
Niekontrolowane i oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze
Ciężka, niepoddająca się leczeniu retinopatia proliferacyjna
Aktywna, zaawansowana choroba niedokrwienna serca lub przebyty zawał serca
Neuropatia autonomiczna z zajęciem układu bódźco-przewodzącego serca lub przewodu pokarmowego

Występowanie u pacjentki nefropatii z klirensiem kreatyniny poniżej 40ml/min, jawnym białkomoczem (albuminuria powyżej 300 mg/dobę), stężeniem kreatyniny powyżej 2,5 mg/dl i utratą białka przekraczającą 1,5 g/dobę, stwarza bardzo duże ryzyko trwałego uszkodzenia nerek. Może dojść do wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą, a nawet stanu przedrzucawkowego. Gdy utrata białka przed ciążą jest powyżej 400 mg/dobę, gwałtownie wzrasta ryzyko pojawiania się zaburzeń wzrastania płodu w postaci hipotrofii [24].

Niekontrolowane i oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze wywiera niekorzystny wpływ na zmiany w naczyniach krwionośnych zarówno matki, jak i łożyska. W wyniku zaburzeń przepływu w łożysku może dojść do niedotlenienia, a w skrajnych przypadkach do niedostatecznego zaopatrzenia płodu w substancje odżywcze i obumarcia płodu. Na tle długo utrzymującego się nadciśnienia może rozwinąć się nefropatia, retinopatia, stan przedrzucawkowy i rzucawka [25].

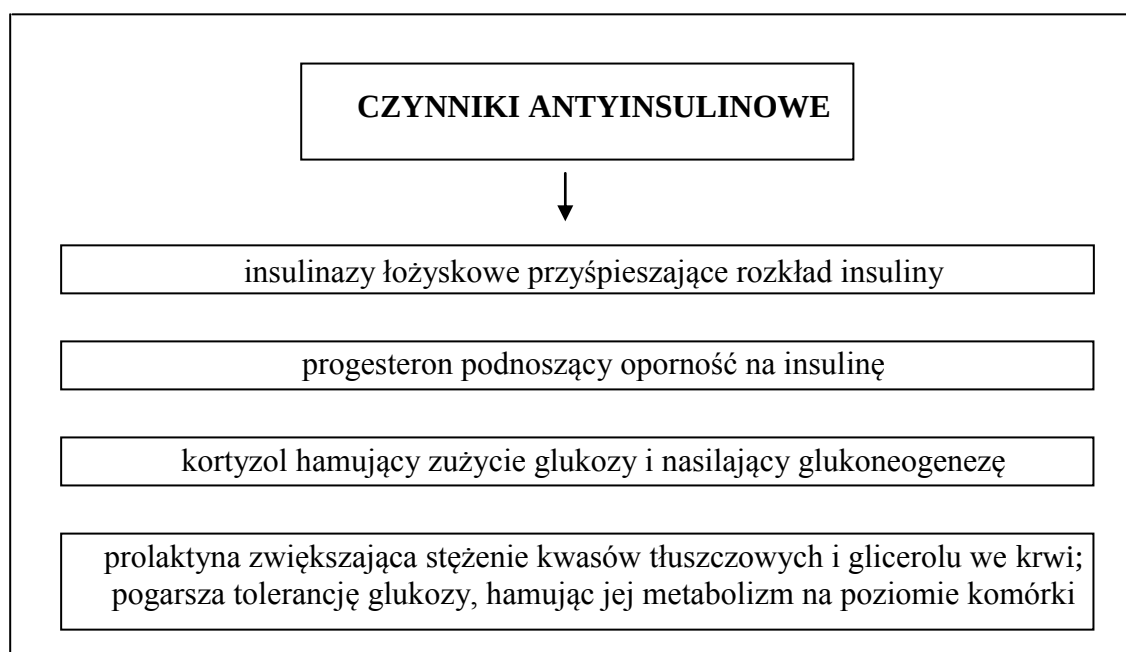
Kolejnym przeciwwskazaniem do prokreacji u chorej na cukrzycę kobiety jest neuropatia autonomiczna, w której dochodzi do uszkodzenia nerwów układu współczulnego i przywspółczulnego oraz do zaburzenia podstawowych procesów życiowych. W przypadku zajęcia mięśnia sercowego dochodzi do zaburzeń jego rytmu, a po objęciu chorobą układu pokarmowego pojawia się gastropareza, czyli upośledzenie opróżniania żołądka i perystaltyki jelit. Dogłównie przemieszczenie żołądka przez ciężarną macicę utrudnia dodatkowo jego prawidłowe opróżnianie, a tym samym zaburza proces trawienia. Jeśli nałoży się to na

istniejącą już przed ciążą gastroparezą, może dojść do znacznych trudności z trawieniem pokarmów, a nawet do niedrożności jelit. Gdy zmiany neuropatyczne nałożą się na wytężoną pracę układu krwionośnego ciężarnej (zwiększona objętość krwi krążącej i pojemności minutowej serca, przyspieszona czynność serca) może dojść do poważnych i nieodwracalnych zmian w mięśniu sercowym. Ciąża może okazać się czynnikiem indukującym dalszy rozwój szeregu patologii, a w efekcie prowadzącym nawet do zgonu płodu i matki [26].

Ostateczna decyzja o planowanej ciąży musi być pozostawiona przyszłej matce, pacjentka musi sama dokładnie rozważyć zagrożenia, jakie przyniesie jej podjęcie ryzyka zajścia w ciążę i urodzenia dziecka, wbrew rekomendowanym przeciwwskazaniom. Jednak by mogła w pełni świadomie podjąć decyzję, musi uzyskać dokładne i rzetelnie informacje o grożących jej powikłaniach. Jeśli kobieta podejmie ryzyko prokreacji musi być objęta intensywnym nadzorem, gdyż będzie to ciąża bardzo wysokiego ryzyka. Konieczne jest wprowadzenie swoistego monitoringu stanu ciężarnej i płodu, w celu minimalizacji ryzyka ciężkich powikłań i zagrożenia życia.

2.2. Wpływ ciąży na przebieg cukrzycy

W ciąży fizjologicznej zmiany metaboliczne są ściśle uwarunkowane stanem hormonalnym. Z uwagi na wzrastające znacznie w pierwszej połowie ciąży stężenie estrogenów i progesteronu, dochodzi do spadku stężenia glukozy na czczo i równocześnie wzrostu glikemii poposiłkowej, co powoduje stopniowy, reaktywny wzrost insulinemii u ciężarnej zarówno na czczo, jak i po posiłku, osiągając szczyt między 18 a 20 tygodniem ciąży. Wpływają na to zjawisko również zmiany hormonalne, jakie zachodzą w ciąży fizjologicznej prowadzące do zmniejszenia wrażliwości tkanek na działanie insuliny. Dzieje się to głównie za sprawą glikokortykosteroidów, progesteronu i prolaktyny, a po 20 tygodniu także laktogenu łożyskowego [27]. U większości ciężarnych dochodzi w związku z tym do hipertrofii i hiperplazji komórek beta wysp trzustki zapewniających kompensacyjny wzrost produkcji insuliny i pozwalający na utrzymanie normoglikemii. Metabolizm matki nastawiony jest bowiem na zapewnienie optymalnych warunków rozwoju płodu. Wzrost poposiłkowej glikemii i insulinemii ma na celu zwiększenie transportu glukozy do płodu. Matczyzna glukoza, przenikająca przez łożysko na drodze ułatwionej dyfuzji, stanowi podstawowe źródło energii dla płodu. Z punktu widzenia metabolicznego zjawisko insulinooporności indukowane ciążą pozwala, więc na wytworzenie optymalnego środowiska metabolicznego dla rozwijającego się płodu [28] (Ryc.1).



Rycina 1. Czynniki antyinsulinowe w ciąży[28].

U kobiet z cukrzycą niezależnie od jej typu, ciąża indukuje lub nasila zjawisko insulinooporności i należy to uwzględnić w leczeniu przeciwhiperglykemicznym. U kobiet z cukrzycą typu 1 wzrasta zapotrzebowanie na insulinę egzogenną, u kobiet z cukrzycą typu 2 zachodzi konieczność odstawienia doustnych leków przeciwcukrzycowych i rozpoczęcia leczenia insuliną. Nieuwzględnienie tej sytuacji wpływa niekorzystnie zarówno na matkę, zwiększając ryzyko progresji powikłań naczyniowych, jak i na dziecko, powodując nie tylko szereg komplikacji położniczych, ale także rokując niekorzystnie dla jego dalszego rozwoju. Dlatego tak ważne jest zapewnienie chorującej na cukrzycę kobiecie intensywnego nadzoru i prowadzenia insulinoterapii w sposób, który pozwoli jej na zminimalizowanie zagrożeń jakie towarzyszą jej i dziecku [29-32].

2.3. Cukrzyca przedciążowa jako czynnik pogarszający płodność

Przed odkryciem insuliny, kobiety nie dożywały wieku prokreacyjnego. Historia zmieniła się w 1922 roku wraz z odkryciem insuliny przez Frederica Bantinga i Charlesa Besta. Wraz z rozwojem medycyny i intensyfikacją leczenia obserwuje się coraz więcej pacjentek, które zachodzą w ciążę nawet po trwającej już wiele lat chorobie. Jednak sama choroba nie pozostaje bez znaczenia dla płodności tych kobiet. Rozwijające się wraz z wydłużeniem wywiadu chorobowego powikłania naczyniowe mogą utrudniać proces koncepcji. Analiza płodności kobiet, w latach 1965-2004, z cukrzycą typu 1 przeprowadzona przez szwedzkich badaczy wykazała, że istnienie przed ciążą zaburzeń mikroangiopatycznych, znacznie obniża wskaźnik płodności. Istniejąca cukrzyca bez

powikłań naczyniowych daje największe szanse na powodzenie prokreacji i wskaźnik płodności pacjentek wynosi 0,8. Powikłania naczyniowe znacznie zmniejszają odsetek ciąż rzeczywiście odnotowanych do oczekiwanych dla danej populacji i dla retinopatii odsetek ten wynosi 0,63, nefropatii 0,54, a powikłań sercowo-naczyniowych 0,34 [33].

2.4. Ciąża powikłana cukrzycą jako ciąża wysokiego ryzyka

2.4.1. Zagrożenia dla płodu

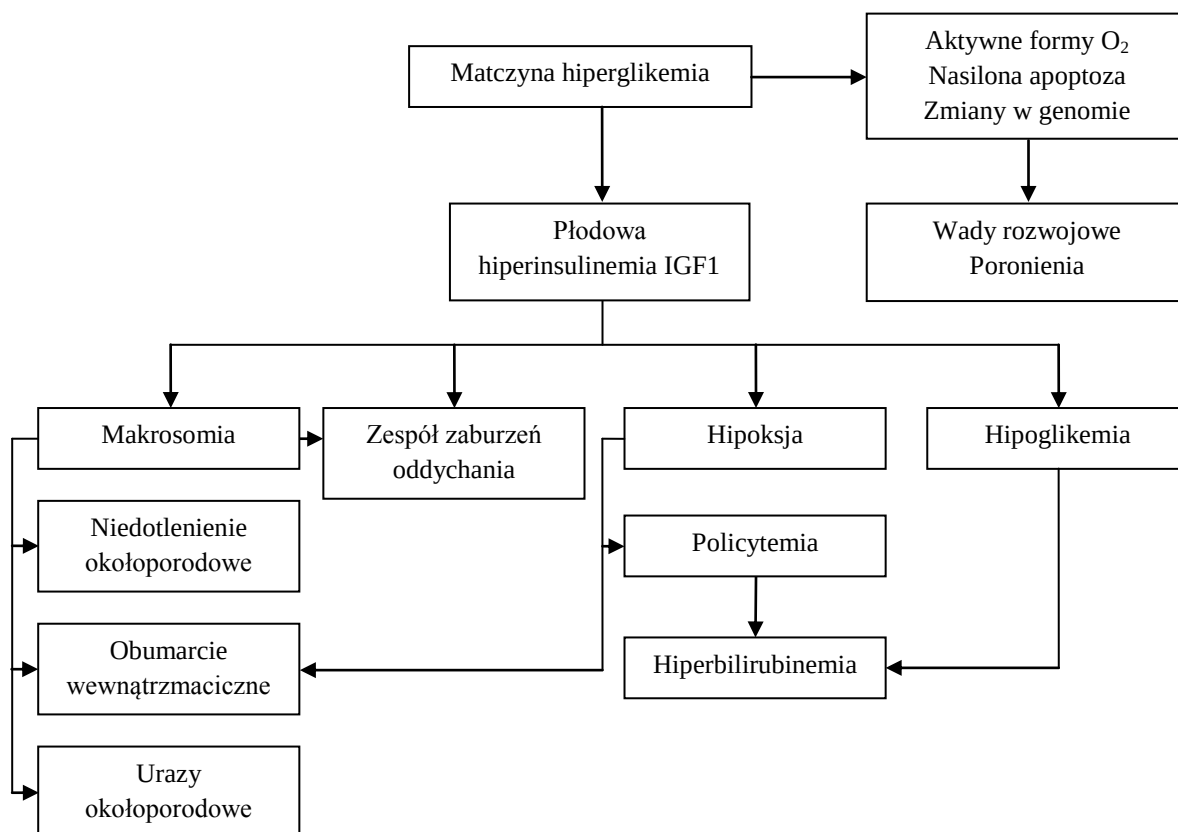
Pomimo znacznego rozwoju opieki diabetologiczno-położniczej i poprawy rokowania dla chorujących na cukrzycę kobiet, ciąża powikłana cukrzycą nadal pozostaje ciążą wysokiego ryzyka. Powikłania wywołane przez brak wyrównania cukrzycy, powtarzające się naprzemiennie stany hipo- i hiperglikemii grożą zarówno matce jak i dziecku (Tab. V).

Tabela V.
Powikłania występujące u płodów/norodków matek chorujących na cukrzycę [9,10]

- Wady rozwojowe
- Organomegalia
- Zaburzenia wzrastania: makrosomia, hipotrofia
- Polycytemia
- Niedotlenienie
- Obumarcia wewnątrzmaciczne
- Urazy okołoporodowe
- Zaburzenia oddychania
- Hiperbilirubinemia
- Hipoglikemia
- Hipomagnezemia
- Hipokalcemia
- Zaburzenia neurologiczne
- Przejściowy krwinkomocz

Matczyna hiperglikemia zarówno w typie 1 jak i 2 cukrzycy prowadzi do zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia glukozy i aktywuje szlaki prowadzące do apoptozy komórek embrionu [16]. Mechanizm ten jest przypuszczalnie przyczyną zwiększonego odsetka wad rozwojowych płodu i wczesnych poronień u kobiet z cukrzycą. Ilość niepowodzeń położniczych i wad wrodzonych jest w tej grupie 2 do 4-krotnie wyższa w porównaniu z populacją zdrowych ciężarnych [33-35]. Kolejnym powikłaniem charakterystycznym dla hiperglikemii są wewnątrzmaciczne obumarcia płodu, których częstość jest 2 do 5-krotnie wyższa w porównaniu z resztą populacji. W długoletniej cukrzycy przedciążowej częstszy jest mechanizm waskulopatii naczyń łożyska i do obumarcia dochodzi na skutek

niewydolności tego narządu, natomiast w typie 2 cukrzycy do obumarć dochodzi często u płodów ze zbyt nadmiernym wewnątrzmacicznym wzrastaniem [36].



Rycina 2. Patomechanizm powikłań płodowych w ciąży powikłanej cukrzycą [16].

Makrosomia płodu występująca u 25-42% noworodków matek z cukrzycą, jest konsekwencją zwiększonego transferu glukozy, lipidów i selektywnego transportu aminokwasów przez łożysko. Pojawiająca się w następstwie hiperinsulinemia płodowa powoduje nadmierną proliferację, hipertrofię i hiperplazję komórek płodu [37]. Dziecko makrosomiczne jest narażone na wystąpienie powikłań okołoporodowych. Masa płodu powyżej 4500g niesie 43% prawdopodobieństwo dystocji barkowej, czego skutkiem może być złamanie obojczyka i uszkodzenie splotu barkowego [36]. Zwiększona podaż insuliny egzogennej u ciężarnej z cukrzycą hamuje działanie kortyzolu i obniża stężenie lecytyny, czego efektem jest zahamowanie wytwarzania surfaktantu i spowolnienie dojrzewania płuc. Zespół zaburzeń oddychania jest powikłaniem występującym 4-6 razy częściej u dzieci urodzonych przez kobiety chorujące na cukrzycę i bardzo często współwystępuje u noworodka z zaburzeniami metabolicznymi o charakterze hipoglikemii, polycytemii i hiperbilirubinemii [38]. Zaburzenia te określa się wspólnym mianem fetopatii cukrzycowej.

2.4.2. Odległy wpływ matczynej cukrzycy na zdrowie potomstwa

Niepokojący klinicznie jest fakt, że coraz częściej obserwujemy zależność między złym wyrównaniem glikemii u ciężarnej w czasie ciąży, przewlekłą hiperglikemią, a skłonnością do występowania u potomstwa tych matek odległych zaburzeń gospodarki węglowodanowej, zwiększonego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i otyłości. Środowisko, w jakim rozwija się płód i uwarunkowania w nim panujące mają bardzo duży wpływ na jego dalsze życie zarówno w dzieciństwie, jak i w życiu dorosłym [39]. Dochodzi do tzw. „programowania płodowego”, podczas którego choroby matki, jej styl życia, palenie tytoniu czy nieprawidłowe odżywianie indukuje w rozwijającym się płodzie predyspozycje metaboliczne, które będą miały konsekwencje w dorosłym życiu. Związek między zaburzeniami rozwoju płodu a podwyższonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i chorób sercowo-naczyniowych opisywał już w latach 80-tych XX wieku Barker, a kolejne badania potwierdziły postawioną tezę [40-44]. Wiemy, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej u chorych na cukrzycę powodują nieprawidłowe wzrastanie płodu zarówno w postaci hipotrofii, jak i makrosomii. Epizody matczynej hiperglikemii pobudzają komórki beta trzustki płodu do produkcji insuliny, dodatkowo dochodzi do zwiększonego stężenia IGF-1, a oba czynniki mogą powodować nadmierne wewnątrzmaciczne wzrastanie płodu. Natomiast, jeśli w życiu płodowym rozwinię się już oporność na insulinę, dochodzi do opóźnienia wzrastania i hipotrofii. Wykazano, że adaptacja płodu do niekorzystnego środowiska wewnątrzmacicznego pociąga za sobą zwiększone ryzyko nadwagi i otyłości u potomków matek z cukrzycą, które może być wynikiem nieprawidłowego zaprogramowania osi neuroendokrynej, odpowiadającej za pobieranie żywności. Zwiększone stężenie insuliny w podwzgórzu płodu powoduje dysplazję jądra nerwowego, które odpowiada za regulowanie metabolizmu, odczuwanie sytości i głodu, a tym samym masy ciała [45]. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że nieprawidłowa, wysokotłuszczowa dieta matki w czasie ciąży koreluje z podwyższonym ryzykiem otyłości, dysfunkcji śródbłonna, nadciśnieniem tętniczym, hyperleptinemią, hipertriglicydemią, insulinoopornością i zespołem metabolicznym u potomstwa [46-48].

Cukrzyca jest problemem międzypokoleniowym, niezależnym od dziedziczenia genetycznego. Jeśli choruje matka, jej dziecko przez adaptację do wszystkich zaburzeń metabolicznych towarzyszących cukrzycy samo ulega „nieprawidłowemu programowaniu”. Córkę matek z cukrzycą, niezależnie od tego czy zostały urodzone, jako noworodki hipotroficzne czy makrosomiczne, są predysponowane do manifestowania nietolerancji glukozy, jak i samej cukrzycy. W konsekwencji ich potomstwo będzie się rozwijało

w warunkach identycznych do nich samych i ryzyko będzie przekazywane przez żeńskie osobniki na następne pokolenia [49].

2.4.3. Powikłania naczyniowe u ciężarnej

Wraz z wydłużaniem się życia chorujących na cukrzycę, a jednocześnie przesunięciem się czasu prokreacji, w ciążę mogą zachodzić pacjentki z wieloletnim wywiadem chorobowym. W opiece nad kobietą ciężarną uwaga zespołu terapeutycznego musi skupiać się na obecności powikłań naczyniowych, które manifestują się jako retinopatia, nefropatia i neuropatia cukrzycowa. Mimo intensywnych badań nad tym zagadnieniem, nadal brak jest jednoznacznych danych, co do wpływu ciąży na rozwój i progresję tych powikłań.

2.4.3.1. Retinopatia cukrzycowa

Ryzyko wystąpienia retinopatii cukrzycowej u pacjentki z cukrzycą typu 1 zaczyna wzrastać już po 5 latach trwania choroby, a po 20 latach od zachorowania u blisko 100% pacjentów w badaniu okulistycznym stwierdzamy zmiany na dnie oka o różnym nasileniu [50]. Obecność retinopatii na początku ciąży jest głównie wynikiem zmian, które powstały przed okresem ciąży i mogą ulec progresji w trakcie jej trwania. Siatkówka jest narażona na czynniki hemodynamiczne i hormonalne, które działają niekorzystnie na jej unaczynienie. Zestawienie tych czynników przedstawia Tabela VI.

Tabela VI. Czynniki sprzyjające rozwojowi retinopatii związane z ciążą [51]	
Czynniki hormonalne	• Wzrost stężenia progesteronu powoduje zwiększoną syntezę czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, który nasila proces rewaskularyzacji (VEGF) • Estrogeny zwiększają retencję wody w tkankach rogówki i twardówki • Łożyskowy czynnik wzrostowy PLGF stymuluje syntezę IGF-1
Czynniki hemodynamiczne	• Zwiększenie objętości krwi krążącej • Zwiększenie pojemności wyrzutowej serca • Zmniejszenie oporu naczyniowego • Upośledzenie autoregulacji przepływu naczyniowego w siatkówce, uszkodzenie jej naczyń i zwiększenie ich przepuszczalności
Gwałtowne spadki poziomów glikemii	• Apoptoza i zaburzenia perfuzji w kapilarach siatkówki
Gwałtowny wysiłek fizyczny (poród)	• Krwotok do ciała szklistego • Odwarstwienie siatkówki

Dotychczasowe badania pozwalają stwierdzić, że największy wpływ na wystąpienie progresji retinopatii ma czas trwania choroby. Chew i wsp. zaobserwowali progresję retinopatii do postaci retinopatii proliferacyjnej u 39% kobiet, które chorują dłużej niż 15 lat, w porównaniu z 18% pacjentek z krótszym niż 15 lat wywiadem chorobowym [52]. Podobne dane otrzymała również Temple i wsp. (10% vs. 0% dla kobiet chorujących krócej niż 10 lat) [53]. Również Wender-Ożegowska i wsp. wykazała w badaniu 227 kobiet, że jedynym czynnikiem odpowiadającym za progresję zmian naczyniowych był czas trwania choroby [54]. Rozwój nowoczesnej insulinoterapii doprowadził do zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji na dnie oka. Dzięki intensyfikacji leczenia insuliną i zastąpieniu konwencjonalnej insulinoterapii, metodą intensywnej insulinoterapii, zmniejsza się dwukrotnie częstość progresji zmian na dnie oka [55]. Todorowa i wsp. wykazali, jak ważna jest kontrola poziomów glukozy i stabilizacja tego parametru. W grupie kobiet, która została objęta programem edukacyjnym i uzyskała odsetek HbA1c na poziomie 7,5%, w przebiegu całej ciąży nie doszło do progresji retinopatii, natomiast wśród pacjentek bardzo źle wyrównanych z odsetkiem HbA1c 8,4% zmiany o charakterze proliferacji manifestowało 11% grupy [56]. Dlatego niezmiernie ważna jest edukacja pacjentek zarówno pod kątem utrzymywania normoglikemii, jak i regularnej kontroli stanu dna oka.

2.4.3.2. Nefropatia cukrzycowa

Nefropatia cukrzycowa jest jednym z powikłań pojawiającym się w przebiegu cukrzycy. Mogensen i wsp. szacują, że między 5 a 15 rokiem chorowania na cukrzycę u 35% pacjentów rozpoczyna się wczesna faza nefropatii, często na tym etapie utajona, która między 15 a 25 rokiem zachorowania przechodzi w postać jawną [57].

Tabela VII. Zmiany wywołane w nerkach w przebiegu cukrzycy [58]
Śródwłośniczkowe stwardnienie kłębuszków nerkowych
Stwardnienie tętnic i tętniczek nerkowych
Odmiedniczkowe zapalenie nerek
Martwica brodawek nerkowych
Złogi w cewkach nerkowych
Martwica i ostre złuszczenie cewek w przebiegu ketozy cukrzycowej

W przebiegu nefropatii dochodzi do stopniowego pogarszania się funkcji nerek, manifestującego się białkomoczem (>300mg na dobę), obniżonym klirensiem kreatyniny, zmniejszaniem filtracji kłębuszkowej i nadciśnieniem tętniczym. W ciągu 20 lat od zdiagnozowania nefropatii u pacjenta z cukrzycą, u 75% pacjentów chorujących na typ 1 i 20% pacjentów z typem 2 cukrzycy dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek [59]. W Tabeli VII przedstawiono zestawienie zmian cukrzycowych w nerkach [58].

W początkowej fazie choroby dochodzi do hiperfiltracji kłębuszkowej, która jest wynikiem utrzymujących się stanów hiperglikemii i hiperketonemii. Błona podstawowa naczyń włosowatych kłębuszków ulega pogrubieniu, dochodzi do zaburzenia elektroujemności błony filtracyjnej, a jednocześnie do swobodnego przenikania przez nią albumin. Mikroalbuminuria jest najwcześniej wykrywalnym objawem rozwijającej się nefropatii [60-61]. Stopień nasilenia zmian o charakterze nefropatii determinuje postępowanie przedkoncepcyjne w czasie ciąży i porodu u pacjentki. Opieka w czasie ciąży powinna być sprawowana przez wielodyscyplinarny zespół, który będzie monitorował zarówno dobrostan płodu, jaki i pacjentki. Mimo tego, że Miodownik i wsp. w przypadku niewielkiego nasilenia zmian chorobowych nie obserwowali negatywnego wpływu nefropatii na przebieg ciąży oraz stan matki, ciąża u takiej pacjentki jest ciążą podwyższonego ryzyka, gdyż w jej przebiegu poza pogorszeniem funkcji nerek, może dojść do rozwoju nadciśnienia tętniczego, co wiąże się z częstszym występowaniem porodów przedwczesnych oraz opóźnianiem wzrastania wewnątrzmacicznego płodu [62-64].

Badanie DCCT wykazało, że poprawa wyrównania metabolicznego u ciężarnej pozwala zarówno na opóźnienie rozwinięcia się zmian o charakterze nefropatii jak i spowalnia tempo progresji tych zaburzeń. Nie wykazano natomiast aby fakt przebycia ciąży, był czynnikiem predysponującym do powstania nefropatii [65].

2.4.3.3. Neuropatia cukrzycowa

Wysokie stężenia glukozy wpływają niekorzystnie również na układ nerwowy pacjenta. Długotrwałe i częste stany hiperglikemii nasilają aktywację szlaku poliolowego, czego wynikiem jest zwiększone gromadzenie się sorbitolu w komórkach tkanki nerwowej. Oprócz uszkodzenia samego aksonu przez krystalizację sorbitolu, dochodzi do obrzęku i uszkodzenia komórek Schwanna, które tworzą osłonę mielinową dla nerwu [66-70].

Każdy wzrost stężenia HbA1c o 1% zwiększa ryzyko rozwoju neuropatii o 10-15% [71]. Wynikiem końcowym postępującej neuropatii jest osłabienie tempa przewodzenia bodźców, a tym samym upośledzenie działania układu nerwowego. U ciężarnej chorującej na

cukrzycę najczęstsze powikłania neuropatyczne obserwujemy ze strony upośledzenia układu autonomicznego. Zmiany, które wywołuje ciąża w organizmie matki predysponują ją do zaburzeń czynności przewodu pokarmowego. U ciężarnej może dojść do nasilenia takich objawów jak: nudności, wymioty, zbyt szybkie odczuwanie sytości, jadłowstręt, wzdęcia, ataki kolki, nietrzymanie moczu, biegunki. Ponadto, zaburzenia o charakterze gastroparezy cukrzycowej cechują zaburzenia wchłaniania, co znacznie utrudnia uzyskanie właściwego wyrównania metabolicznego u ciężarnej [26].

3. Prowadzenie ciąży u pacjentki chorującej na cukrzycę

3.1 Planowanie ciąży

Ciąża u pacjentki z cukrzycą nadal pozostaje ciążą wysokiego ryzyka. Mimo znacznego rozwoju opieki położniczo-diabetologicznej, intensyfikacji leczenia i samokontroli, w tej grupie ciężarnych większy jest odsetek powikłań okołoporodowych niż w populacji zdrowy kobiet. Kluczowym elementem jest zatem planowanie ciąży i koncepcja w warunkach prawidłowej i stabilnej normoglikemii. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca uzyskanie takiego wyrównania na 3-6 miesięcy przed zapłodnieniem [6,7]. Planowanie ciąży pozostaje na dzień dzisiejszy jedną z podstawowych metod, które pozwalają zmniejszyć ryzyko wstąpienia poronień, wad wrodzonych, zgonów wewnątrzmacicznych, makrosomii i progresji zmian naczyniowych [72-76].

Przygotowania kobiety z cukrzycą do ciąży powinien dokonać interdyscyplinarny zespół, w którego skład wchodzi specjaliści zapewniający zabezpieczenie zarówno sfery somatycznej, jak i psychologiczno-edukacyjnej pacjentki. W Tabeli VIII zawarto zestawienie parametrów klinicznych, których badanie jest wskazane w ramach planowania ciąży u kobiety chorującej na cukrzycę [6,7].

Tabela VIII. Parametry podlegające ocenie przed ciążą u kobiety z cukrzycą [6,7]	
Wydolność nerek	Przy jawnym białkomoczu z mikroalbuminurią powyżej 300mg/24h, poszerzenie diagnostyki o ocenę dobowej utraty białka i klirens kreatyniny. Wykonanie badania ogólnego moczu i posiewu moczu w celu wykluczenia zakażenia układu moczowego, które może nasilać nefropatię cukrzycową - w razie potrzeby rozpocząć celowaną antybiotykoterapię
Regularna kontrola ciśnienia tętniczego	Nie przekraczanie wartości docelowych < 135/85mmHg. W razie konieczności modyfikacja leczenia
Układ krążenia	Wykonanie elektrokardiografii, a w razie jakichkolwiek zaburzeń echokardiografii i ewentualnej próby wysiłkowej. W przypadku stwierdzenia choroby wieńcowej odradzenie zajścia w ciążę z uwagi na zagrożenie życia matki
Narząd wzroku	Wykonanie badania okulistycznego z oceną stopnia zmian w naczyniach siatkówki. W przypadku retinopatii – laseroterapia.
Funkcjonowanie tarczycy	Oznaczenia hormonu tyreotropowego (TSH) – wartość zalecana przed ciążą < 2,5ng/ml
Wiedza o cukrzycy/samokontroli	W zależności od potrzeb przeprowadzenie edukacji lub reedukacji pod względem utrzymania diety, przyrostu masy ciała, zasad samokontroli, podawania insuliny

3.2 Nadzorowanie ciąży

Ciąża pacjentki chorującej na cukrzycę powinna być prowadzona w ośrodku o najwyższym stopniu referencji [7]. Bardzo ważne jest jak najwcześniejsze rozpoznanie ciąży i rozpoczęcie tym samym bezwzględnie przestrzegania zalecanych poziomów glikemii. Program opieki położniczo-diabetologicznej powinien rozpocząć się od kilkudniowej hospitalizacji, która obejmie ocenę stopnia wyrównania cukrzycy, a w razie konieczności modyfikację dotychczasowego leczenia. Prowadzenie ciąży pacjentki z cukrzycą wymaga ścisłego monitorowania zarówno stanu matki, jak i płodu.

Aby zminimalizować ryzyko powikłań u płodu i matki chorującej na cukrzycę, należy zoptymalizować leczenie i uzyskać parametry wyrównania metabolicznego zbliżone do populacji zdrowych kobiet. Standardem leczenia chorujących na cukrzycę typu 1 jest stosowanie funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii. Jest to metoda wymagająca bardzo dobrego wyedukowania pacjenta i jego samodyscypliny w prowadzeniu diety i samokontroli [1]. Prawidłowo prowadzona samokontrola pozwala po pierwsze obserwować stan wyrównania metabolicznego, po drugie podejmować decyzje korygujące poziom glikemii jeszcze przed osiągnięciem stanu hiper i hipoglikemii. Obecna diagnostyka laboratoryjna oferuje lekarzom szerokie spektrum badań, które pozwalają poszerzyć obraz uzyskany z dzienniczka samokontroli.

Pierwsze doniesienia o zastosowaniu insuliny u kobiet ciężarnych pochodzą z lat 1923-1924 [77]. Od tego czasu widoczny zaczął być spadek powikłań matczyńskich, płodowych, jak również poprawił się stan noworodków matek z cukrzycą. Mimo tego do dziś nie osiągnięto u chorych na cukrzycę kobiet wyniku położniczego porównywalnego ze zdrową populacją. Dziś zespół terapeutyczny, po ocenie stanu wyedukowania pacjenta, może wybrać między stosowaniem intensywnej insulinoterapii za pomocą wstrzykiwaczy typu pen lub za pomocą pompy insulinowej. Narzędziem ułatwiającym leczenie chorujących na cukrzycę jest obecny w Polsce od 1999 roku system ciągłego monitorowania glikemii (CGMS), który pozwala na precyzyjne obserwowanie poziomów glukozy w przebiegu całej doby i wraz z danymi z pompy insulinowej umożliwia analizę poprawności przepływu insuliny bazalnej i bolusów doposiłkowych. W wielu badaniach naukowych wykazano, że dostęp pacjenta do CGMS stabilizuje przebieg glikemii i obniża stężenie HbA_{1c} [78].

Oprócz obserwacji parametrów wyrównania metabolicznego pacjentki, należy zwrócić uwagę na badania biofizyczne: kontrolę ciśnienia tętniczego krwi, przyrost masy ciała i jego zgodność z zalecaną normą uzależnioną od wyjściowego BMI. Systematyczności wymaga również monitorowanie wystąpienia lub progresji zmian naczyniowych.

3.3 Opieka okołoporodowa

Zakończenie ciąży u pacjentki chorującej na cukrzycę jest momentem, który wyznaczony jest przez kalkulację dojrzałości płodu i zagrożeń, jakie może nieść za sobą dalsze utrzymanie ciąży. Przy prawidłowym wyrównaniu cukrzycy i braku wskazań do wcześniejszego rozwiązania ciąży wyczekuje się do wyznaczonego terminu. Jednak w przypadku braku stabilnej normoglikemii, z średnią dobową glikemią przekraczającą 100 mg/dl, ryzyko zgonu wewnątrzmacicznego wzrasta kilkukrotnie w porównaniu z populacją zdrowych kobiet i konieczne staje się rozważenie wcześniejszego ukończenia ciąży [16].

Sposób rozwiązania zależy jest od decyzji zespołu prowadzącego ciążarną, monitorującego stan zdrowia matki i płodu, gdyż cukrzyca sama w sobie nie jest wskazaniem do ukończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego. Elektywne cięcie cesarskie należy rozważyć gdy:

1. masa płodu oceniana jest na 4200g lub więcej;
2. różnica między obwodem brzucha (AC - abdominal circumference) a obwodem głowy (HC - head circumference) płodu oceniana za pomocą badania usg w dowolnym tygodniu ciąży przekracza 4 cm;
3. cukrzyca jest powikłana nefropatią i/lub retinopatią proliferacyjną (należy ustalić wskazania w porozumieniu z nefrologiem/okulistą) [10].

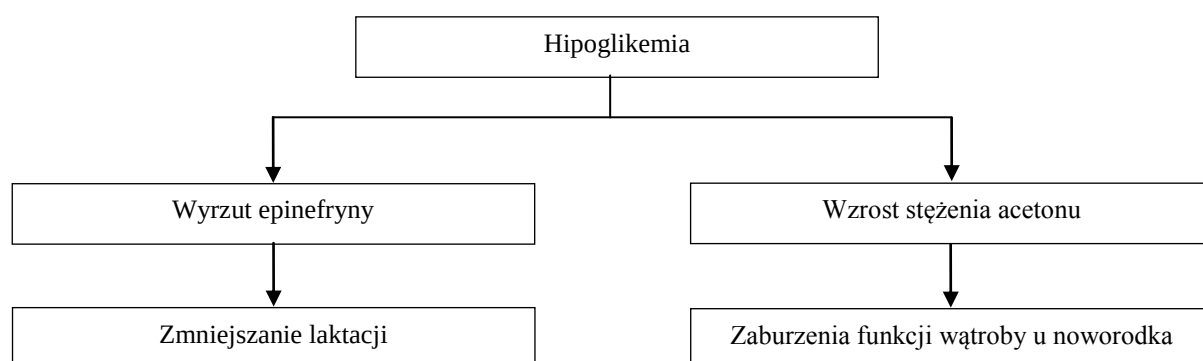
Makrosomia płodu niesie ze sobą duże ryzyko powikłań okołoporodowych. Wielkość płodu przekraczająca 4200g może nieść ze sobą trudności w przejściu płodu przez kanał rodny, może wiązać się z częstszymi urazami (dystocją barkową i złamaniem obojczyka) oraz niedotlenieniem [79]. Noworodki obarczone makrosomią wykazują również większy odsetek incydentów hipoglikemii w stosunku do noworodków z prawidłową masą ciała: 2,6% vs. 5,5% [80]. Dlatego też, większość autorów podejmujących problem rozwiązania ciąży ze stwierdzoną makrosomią podkreśla, że należy rozważyć indukcję porodu po zakończeniu 38 tygodnia ciąży. Prawidłowa kwalifikacja do indukcji porodu powinna, przy niepewnym wieku ciążowym obejmować również ocenę dojrzałości układu oddechowego płodu. Jeżeli stosunek lecytyny do sfingomieliny w płynie owodniowym jest większy od 2, to ryzyko wystąpienia zespołu zaburzeń oddychania (ZZO) wynosi 3%, jeśli obecny jest w nim fosfatydyloglicerol wykluczenie wystąpienia ZZO sięga 99% [16].

Prowadzenie porodu u pacjentki chorującej na cukrzycę wymaga ścisłego monitorowania stanu glikemii. American College of Obstetrics and Gynecology oraz the

American College of Endocrinology zaleca utrzymanie go na poziomie 70-110 mg/dl, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne 60-120 mg/dl, jednak funkcjonują również zalecenia, które podnoszą dolną granicę do 100 mg/dl w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii u noworodka [6,81,82]. W razie odstępów od zalecanych wartości zaleca się również monitorowanie wartości poziomu elektrolitów i równowagi kwasowo-zasadowej [7]. Wlew dożylny uzależniony jest od wartości glukozy w surowicy krwi i zgodnie z zaleceniami jest to roztwór 5% glukozy albo 0,9% soli fizjologicznej z insuliną krótkodziałającą. W razie konieczności zaleca się uzupełnienie niedoboru potasu.

3.4 Postępowanie po porodzie

Położnica z cukrzycą wymaga nadal intensywnej kontroli, z uwagi na gwałtowne zmiany hormonalne. Po urodzeniu dziecka w organizmie matki spada poziom hormonów, które miały działanie antyinsulinowe, co powoduje, że zapotrzebowanie na insulinę spada o 30-50% w stosunku do dawki przyjmowanej w ciąży. W związku z powyższym należy zmniejszyć odpowiednio dawkę podawanej insuliny. Zaleca się dalsze regularne monitorowanie poziomów glikemii, a u pacjentek z powikłaniami naczyniowymi kontrolę ciśnienia tętniczego oraz diurezy. Rozpoczęcie i utrzymanie laktacji stanowi dodatkowy wysiłek energetyczny. Należy przeszkolić pacjentkę w zakresie odpowiedniej diety, która uwzględnia wzrost zapotrzebowania kalorycznego o około 500kcal/dobę [83]. Niezwykle ważna jest prawidłowa korekta dawek insuliny po porodzie, gdyż normoglikemia jest stanem pożądanym podczas karmienia piersią i pozwalającym uniknąć zjawisk zaburzających laktację (Ryc. 3).



Rycina 3. Oddziaływanie hipoglikemii na proces laktacji [84].

4. Insulinoterapia w czasie ciąży

4.1 Zasady prowadzenia insulinoterapii w ciąży

Ciąża powikłana cukrzycą jest wskazaniem do insulinoterapii. Zalecanym modelem leczenia u pacjentki ciężarnej z cukrzycą jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia (FIT). Można ją prowadzić przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych wstrzyknień insuliny przy pomocy wstrzykiwacza typu pen (MID) lub za pomocą ciągłego podskórnego wlewu insuliny dawkowanego osobistą pompą insulinową (CSII). Warunkiem skutecznego leczenia jest wysoki poziom wyedukowania pacjentki, który umożliwia jej dokonywanie samodzielnej modyfikacji dawek insuliny na podstawie systematycznie i rzetelnie prowadzonej samokontroli stężenia glukozy we krwi. Intensywna funkcjonalna insulinoterapia jest modelem optymalnym w trakcie ciąży. Pacjentka i zespół terapeutyczny mogą modyfikować dawkę bazową, przeliczniki doposiłkowe i reagować na zmieniające się zapotrzebowanie na insulinę w trakcie ciąży. Narastająca insulinooporność i pojawiające się dolegliwości (wymioty, zaparcia) zmieniają bowiem poziom insulinooporności, a sztywne dawki insuliny nie sprawdzają się w tej sytuacji klinicznej. Należy mieć na uwadze iż FIT wymaga przestrzegania konkretnych zasad [1,85]:

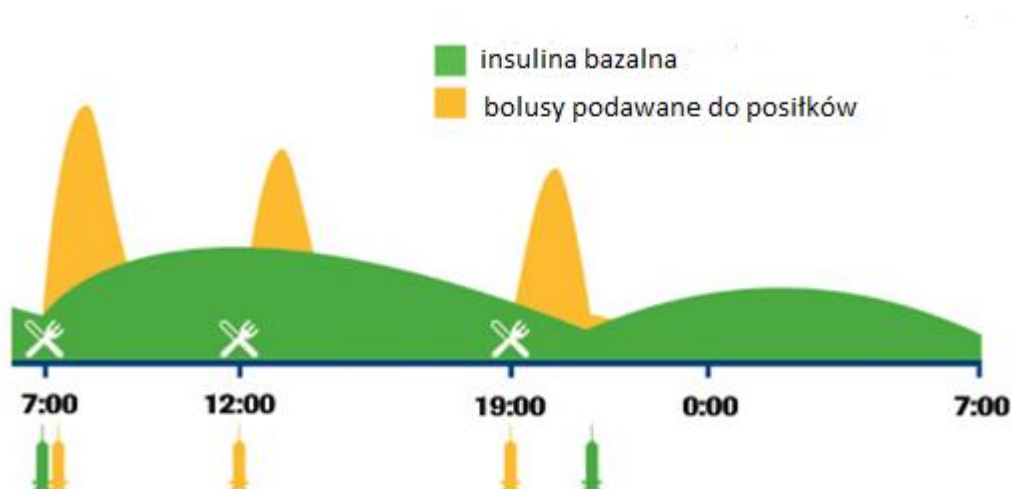
- codziennej, dokładnej samokontroli;
- samodzielnego podejmowania przez chorego decyzji o modyfikacji dawki insuliny i ewentualnych bolusach korygujących, w zależności od wartości oznaczonej glikemii, zapotrzebowania energetycznego i aktywności fizycznej;
- precyzyjnie określonych docelowych wartości glikemii;
- odpowiedniego poziomu wyedukowania oraz motywacji chorego;
- możliwości szybkiego kontaktu z zespołem prowadzącym leczenie.

Intensywna funkcjonalna insulinoterapia daje największe szanse na zminimalizowanie niepożądanych powikłań zarówno u matki jak i płodu. Nie jest ona jednak schematem możliwym do zastosowania u wszystkich pacjentek. Wymaga bowiem bardzo dobrej umiejętności przeliczania wymienników węglowodanowych i wykonywania korekt dawki insuliny z uwzględnieniem aktualnej glikemii, kaloryczności posiłku, wysiłku fizycznego i wartości docelowych, jakie ma osiągnąć po posiłku. Niezbędne jest również w okresie ciąży przestrzeganie godzin spożywania posiłków i w miarę możliwości stałych ilości wymienników węglowodanowych (WW) w posiłkach.

4.2 Algorytm wielokrotnych wstrzyknień

Wstrzykiwacze typu pen pozwalają na podanie do tkanki podskórnej określonego depozytu insuliny, która w zależności od swych właściwości będzie wchłaniała się z miejsca podania. Schemat FIT za pomocą wstrzykiwaczy obejmuje wprowadzenie insuliny bazowej i bolusów doposiłkowych [85]:

- Insulina krótko działająca lub analog szybko działający przed posiłkami;
- Insulina o przedłużonym działaniu lub długodziałający analog insuliny w celu zapewnienia stałego, podstawowego stężenia insuliny, podawany przed snem i w godzinach porannych.



Rycina 4. FIT z wykorzystaniem wstrzykiwaczy typu pen [85].

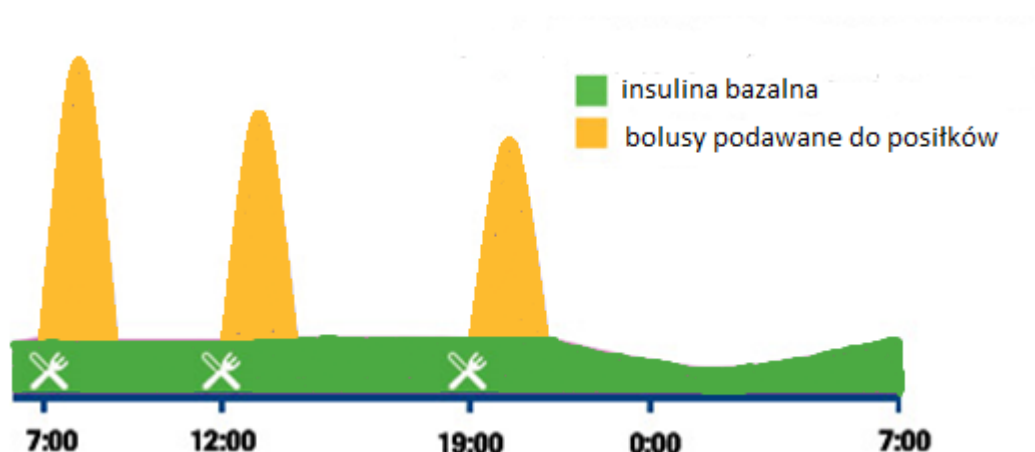
Aby insulinoterapia za pomocą MDI była prawidłowo prowadzona i przynosiła wymagany efekt terapeutyczny pacjentka musi przestrzegać zasad prawidłowego przechowywania i przygotowania pena do podania insuliny, prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknień, odpowiedniego wyboru i zmiany miejsca podawania insuliny.

4.3 Algorytm leczenia osobistą pompą insulinową

Osobista pompa insulinowa daje możliwość dozowania insuliny w sposób najbardziej przybliżony do fizjologicznej pracy trzustki. Współczesne pompy insulinowe zapewniają pacjentce pełną kontrolę nad wlewem insuliny. Pozwalają na zaprogramowanie indywidualnie dobranej bazy, okresowe zatrzymanie podawania insuliny, czasowe zmiany wlewu podstawowego, wykonywanie trzech rodzajów bolusów (w zależności od składu

procentowego w posiłku węglowodanów, białek i tłuszczów) oraz zawierają narzędzia pomagające w oszacowaniu dawki insuliny potrzebnej do zmetabolizowania posiłku z uwzględnieniem aktualnej glikemii i wartości docelowej (kalkulator bolusa). PTD zaleca wprowadzenie terapii CSII w przypadku [6,85]:

- konieczności zastosowania małych dawek insuliny;
- niemożności uzyskania dobrego wyrównania cukrzycy przy pomocy MDI;
- nawracających, nieprzewidywanych epizodów hipoglikemii;
- nieświadomości hipoglikemii;
- nieregularnego stylu życia i nieregularnego spożywania posiłków;
- hiperglikemii o brzasku.



Rycina 5. FIT z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej [85].

Niestety, terapia osobistą pompą insulinową wymaga dużej samodyscypliny i zaangażowania chorego, konieczna jest również biegłość w obsłudze sprzętu, gdyż pompa jest tylko narzędziem, które wykonuje polecenia. Odradza się zatem terapię pompową osobom z niskim poziomem intelektualnym, opornym na proces edukacji, nie wykazującym chęci współpracy z lekarzem prowadzącym i poradnią specjalistyczną [3, 85].

4.4 Różnice w leczeniu osobistą pompą insulinową a wstrzykiwaczem typu pen

Wybór rodzaju prowadzenia intensywnej funkcjonalnej terapii uzależniony jest od decyzji zespołu terapeutycznego i samej pacjentki. Przy braku akceptacji konkretnego rodzaju leczenia ze strony chorego nie uzyskamy z nim pełnej współpracy, a efekt terapeutyczny w postaci poprawy wyrównania metabolicznego nie zostanie osiągnięty. Niestety bariera intelektualna bądź niechęć są bardzo ważnymi współczynnikami, których nie da się pominąć w doborze terapii. Pogodzenie się z terapią i zadowolenie z niej nabiera szczególnego znaczenia w leczeniu choroby przewlekłej, jaką jest cukrzyca. Niezadowolenie z danej metody leczenia długoterminowego często powoduje spadek jego efektywności, a negatywne doświadczenia i niechęć do intensyfikacji leczenia mogą stworzyć barierę między lekarzem a pacjentem i opóźnić jego zgłoszenie się do jednostki leczącej w razie wystąpienia problemu.

Tabela IX. Porównanie MDI i CSII [86]	
Wstrzykiwacz insuliny - pen	Osobista pompa insulinowa
Podawanie stałych dawek insuliny o przedłużonym działaniu	Zaprogramowany wlew podstawowy analogu szybko działającego
Profil wchłaniania i działania insuliny jest zmienny	Profil wchłaniania i działania insuliny jest stabilny
Bolusy doposiłkowe dozowane z dokładnością 0,5-1j. Bolusy proste	Bolusy doposiłkowe dozowane z dokładnością 0,025-0,1j. Bolusy proste, przedłużone i złożone
Większy depozyt insuliny (większe ryzyko hipoglikemii)	Mniejszy depozyt insuliny (większe ryzyko kwasicy ketonowej)
Poziom stężenia glukozy odczytywany z pomiaru glukometrem	Możliwość współpracy w system ciągłego monitorowania glikemii

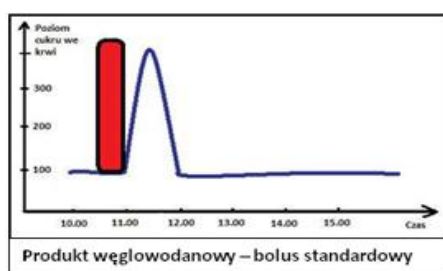
Tabela IX przedstawia porównanie terapii za pomocą MDI i CSII. Podstawową różnicą między terapią MDI a CSII jest sposób dawkowania i wchłaniania insuliny. Za pomocą wtryskiwacza pacjent podaje sobie podskórną insulinę w postaci depozytu, który stopniowo się aktywuje. Jednak w momencie samego podania traci on zdolność modyfikowania i oddziaływania na podaną insulinę. Natomiast jego organizm może poddany być dodatkowemu wysiłkowi, miejsce padania insuliny może ulec ociepleniu, bądź mechanicznemu uszkodzeniu, co może spowodować zmiany w aktywności podanej insuliny

i jedynym wyjściem jest podanie nowego wstrzyknięcia, a w przypadku hipoglikemii dostarczenia węglowodanów. Osobista pompa insulinowa daje pacjentowi możliwość modyfikowania wlewu podskórnego. Może on swobodnie dostosowywać podaż insuliny uwarunkowaną poziomem swojej glikemii. W zależności od potrzeb zwiększać lub zmniejszać przepływ insuliny bazalnej, a w razie silnej hipoglikemii zawiesić podawanie insuliny. Unikamy w ten sposób dodatkowej podaży węglowodanów, które pacjent musi sobie dostarczyć w przypadku podanej już bazy za pomocą pena, a tym samym przeciwdziałamy zjawisku insulinooporności. Wchłanianie insuliny z wkłucia podskórnego jest stałe i stabilne, mniejsze przepływy zabezpieczają przed powstaniem zwłóknień, zrostów, które w przyszłości mogą zaburzać działanie insuliny [86].

Tabela X.

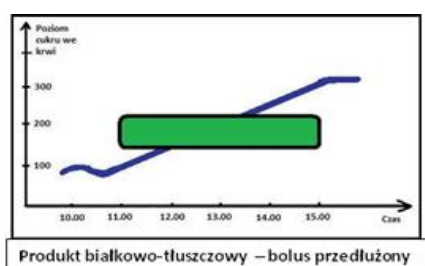
Rodzaje bolusów podawane za pomocą osobistej pompy insulinowej [85,87]

Bolus prosty



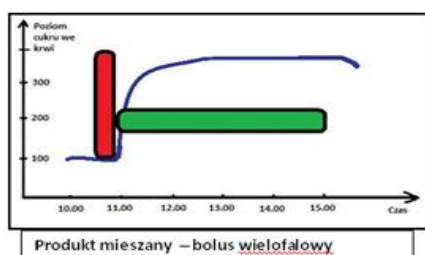
Stosowany jest wyłącznie do posiłków opartych na samych węglowodanach. Cała insulina podawana jest jednorazowo by zniwelować szybki wzrost glukozy we krwi wywołany spożyciem węglowodanów.

Bolus przedłużony



Stosowany na potrawy, które składają się tylko i wyłącznie z białek i tłuszczów, nie zawierają węglowodanów. Odpowiednia dawka insuliny podawana jest w określonym, przedłużonym czasie.

Bolus złożony



Jedna część dawki insuliny podawana jest w bolusie prostym, a druga – jest rozłożona w czasie. Dzięki takiemu dawkowaniu możemy jeść produkty mieszane, część bolusa podana zostaje od razu i niweluje hiperglikemię, którą spowodowałyby szybko działające węglowodany, część rozłożona w czasie zabezpiecza przed wystąpieniem późnej hiperglikemii po przyswojeniu białek i tłuszczu.

Pompa insulinowa pozwala na precyzyjne dawkowanie zarówno wlewu podstawowego, jaki i bolusów doposiłkowych z dokładności do 0,025j, peny obejmują przedział 0,5-1j. Większa podzielność jednostki pozwala na bardziej precyzyjne dostosowanie dawki i odwzorowanie fizjologicznej sekrecji insuliny. Dodatkowym atutem terapii za pomocą CSII jest możliwość podania trzech rodzajów bolusów i dostosowanie podawanej insuliny do składu posiłku z uwzględnieniem nie tylko wymienników węglowodanowych (WW), ale także białkowo-tłuszczowych (WBT) (Tab. X). Penem możliwe jest wykonanie wyłącznie bolusa prostego na podaż samych węglowodanów.

Pompa insulinowa może współpracować z systemem ciągłego monitorowania glikemii, co pozwala pacjentowi mieć wgląd w aktualny poziom glikemii. Komunikujący się z pompą transponder, którego elektroda zanurzona jest w płynie śródtkankowym i wykonuje 288 pomiarów glukozy na dobę, przesyła te dane do pompy insulinowej i poziom aktualnej glikemii widoczny jest na wyświetlaczu pompy. Strzałki trendów wzrostu i spadku glukozy w płynie śródtkankowym dostarczają pacjentowi informacji czy jego glikemia rośnie/spada z prędkością 1-2 md/dl na minutę czy powyżej 2mg/dl na minutę, co pozwala łatwiej podjąć decyzję o ewentualnej korekcie insuliny lub dostarczeniu węglowodanów. Szeroki zakres alarmów może ostrzegać pacjenta o zbliżającym się wzroście/spadku glikemii wykraczającym poza jego docelowy zakres.

Używanie CSII powinno odbywać się w sposób odpowiedzialny i wyedukowany pacjent musi rozumieć, że nie jest to narzędzie dające pełną swobodę w ilości i jakości pożywienia, jakie przyjmuje. Łatwość podawania bolusów może się, bowiem okazać pułapką, a brak kontroli nad ilością spożywanych wymienników będzie skutkował zwiększeniem dobowej dawki insuliny, a tym samym spadkiem wrażliwości na nią i uruchomieniem błędnego koła niedocukrzeń, dodatkowych posiłków, dalszego zwiększania dawki insuliny i nadmiernego przyrostu masy ciała.

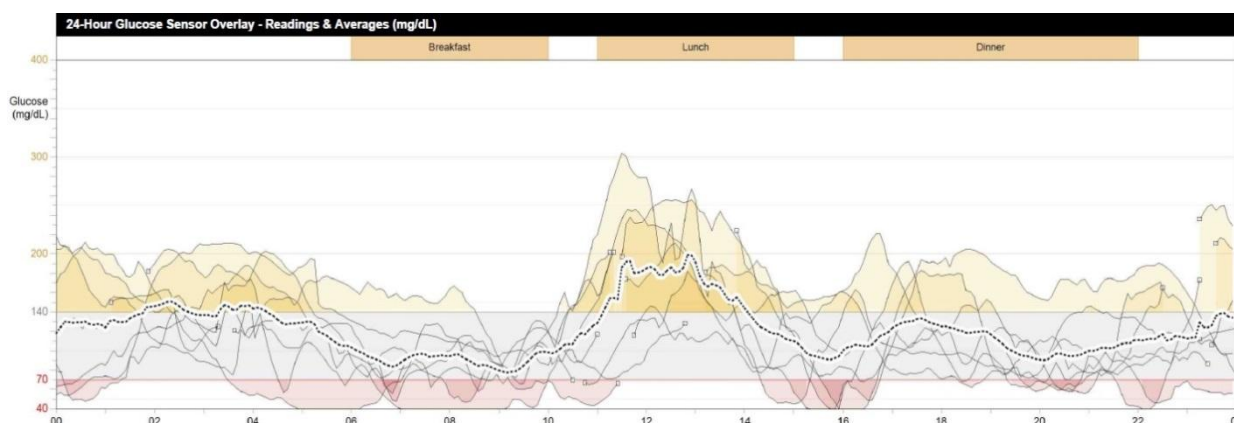
5. Metody monitorowania wyrównania metabolicznego

Podstawowym narzędziem pozwalającym na kontrolowanie wyrównania metabolicznego pacjentki jest jej samokontrola. Warunkiem takiego rodzaju monitorowania glikemii musi być bardzo dobry poziom wyedukowania i przestrzeganie prawidłowych zasad autokontroli. Słabą stroną tego systemu jest fakt, że jest on całkowicie zależny od chęci i zaangażowania pacjentki oraz od zminimalizowania ilości błędów przy wykonywaniu pomiarów. Pomiarom za pomocą glukometru możemy obrazować stężenie glukozy w danym

momencie, łatwo jednak przeoczyć zbyt wysokie lub zbyt niskie wartości występujące między pomiarami.

Dzisiejsza diagnostyka medyczna dostarcza nam jednak narzędzi, które pozwalają na ciągłe monitorowanie glikemii. Systemy te, poza punktowym obrazem glikemii, pozwalają na analizę stałego wykresu pomiaru stężenia glukozy. Szacuje się obecnie, że pozwala to na wychwycenie 4-krotnie większej ilości incydentów hipo- i hiperglikemii. Umożliwiają one także analizę profilu glikemicznego pod względem panujących trendów, a tym samym nastawienia terapii na konkretne problemy pacjenta.

Dodatkową możliwością ciągłego systemu monitorowania glikemii jest sprzężenie go z osobistą pompą insulinową i umożliwienie pacjentowi wglądu w swój dobowy profil glikemii. Dzięki takiemu rozwiązaniu możliwe jest realne kontrolowanie aktualnego poziomu glukozy i podejmowanie decyzji korygujących jeszcze przed niebezpiecznym wzrostem lub spadkiem stężenia glukozy. Wykorzystanie szerokiego spektrum alarmów pozwala na uniknięcie sytuacji niebezpiecznej dla zdrowia i życia pacjenta.



Rycina 6. System ciągłego monitorowania glikemii.

Najnowszą metodą, która pozwala na bardziej precyzyjną analizę wyrównania metabolicznego pacjenta jest system obliczania zmienności glikemii. Metoda badawcza opracowana przez zespół z Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism pozwala na ocenę wpływu przypadkowych odchyłeń w profilu glikemii (stanów hipo i hiperglikemii) na całość wyrównania [88]. Dzięki analizie fluktuacji można zbadać czy ilość występowania niepożądanych incydentów glikemicznych ma wpływ na pogłębianie się powikłań naczyniowych u matki, poronienia, obumarcia wewnątrzmaciczne i wady płodu. Analiza zamieszczonych w tabeli wskaźników pozwala na zbadanie wpływu wahań glikemii

u pacjentek, które prezentują bardzo rozchwiane profile glikemii, w przypadku których HbA1c i MBG nie pozwalają na jednoznaczną interpretację wyrównania [88].

Tabela XI. Zmienności glikemii [88]	
$M = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} \left 10 \times \log \frac{G_t \times 18}{IGV} \right }{N}$	Wartość M jest obliczana dla każdej wartości stężenia glukozy przy użyciu wzoru, a następnie jest dzielona przez całkowitą liczbę odczytów w celu uzyskania średniej.
$MAGE = \sum_x \frac{\lambda}{x} \text{ if}$	Jest obliczana zgodnie ze wzorem jako odchylenie standardowe średniej.
$LI = \sum_{n=1}^{N-1} \frac{(G_n - G_{n+1})^2}{(t_{n+1} - t_n)}$	Dla każdego trzech kolejnych wartości glikemii obliczana jest chwiejność, po uzyskaniu wszystkich chwiejności z profilu obliczana jest ich średnia.
$ADDR = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N [LR + HR]$	Średni dzienny współczynnik ryzyka oblicza się poprzez przekształcenie każdej wartości stężenia glukozy przy użyciu wzoru, a następnie przypisanie wartości ryzyka dla transformacji pomiaru.
$J = 0.324 \times (MBG + SD)^2$	Wskaźnik obliczany jest dla każdego pomiaru glukozy przez zestawianie z wartością średnią dobową wartości glukozy i odchylenia standardowego wszystkich pomiarów.
$LBGI = \sum_{i=1}^N rl(x_i)$ $HBGI = \sum_{i=1}^N rh(x_i)$	Indeks glukozy we krwi obliczany jest przez konwersję glikemii na ocenę ryzyka. Pozwala ocenić czy u pacjentki występuje tendencja do wysokich czy niskich stężeń glukozy.
$CONGA = \sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} (D_t - \bar{D})^2}{k - 1}}$ $\bar{D} = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} D_t}{k} \quad D_t = G_t - G_{t-m}$	Ciągłe nakładanie działania glikemii netto - oblicza się poprzez określenie różnicy między wartościami w różnych odstępach czasowych i następnie różnica ta jest stosowana do wzoru.
$MOOD = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} G_t - G_{t-1340} }{k}$	Oblicza średnie różnice dzienne w pomiarach glikemii, porównując pomiary z różnych dni, dokonywane o tej samej porze.
$GRADE = \text{median}(425 \times \{\log[\log G_n] + 0.16\}^2)$	Ocena ryzyka glikemii w równaniu cukrzycy - formuła konwertuje wartości glukozy na wynik oceny ryzyka, oblicza średnią i określa ryzyko związane z hipoglikemią i hiperglikemią.
$MAG = \frac{\sum_{n=1}^{N-1} (G_n - G_{n+1})}{T}$	Średnia bezwzględna wartość glukozy -oblicza sumy różnic między kolejnymi wartościami glukozy i dzieli przez całkowity czas w dokonywania pomiarów.

III. Cel i założenia pracy

Celem przedstawionej rozprawy jest porównanie dwóch rodzajów funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii: wielokrotnych wstrzyknięć insuliny przy użyciu wstrzykiwaczy typu pen (MDI) oraz ciągłego podskórnego wlewu insuliny za pomocą osobistych pomp insulinowych (CSII), stosowanych w leczeniu ciężarnych z cukrzycą, w Klinice Położnictwa i Chorób Kobietych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2006-2010.

W pracy założono, że:

1. Terapia ciągłym podskórnym wlewem insuliny pozwala na uzyskanie u ciężarnych lepszej kontroli metabolicznej w porównaniu z pacjentkami leczonymi wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny.
2. Dobowe profile glikemii prezentują prawie normoglikemię ze znacznym ograniczeniem stanów hypo- i hiperglikemii wśród pacjentek leczonych za pomocą CSII.
3. Leczenie za pomocą CSII wpływa na zmniejszenie progresji powikłań naczyniowych u ciężarnych.
4. Kobiety z cukrzycą przedciążową, które stosowały CSII w czasie ciąży osiągają lepsze wyniki położnicze i prezentują mniejszą liczbę powikłań okołoporodowych.

IV. Materiał i metodyka

W skład badanej grupy weszły 303 ciężarne, które w latach 2006-2010 były objęte specjalistyczną opieką w Klinice Położnictwa i Chorób Kobiących, Katedry Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kwalifikację do badania uzyskały kobiety z cukrzycą typu 1, które zachorowały co najmniej rok przed wdrożeniem do badania (czyli zajściem w ciążę) były w ciąży pojedynczej i zostały objęte opieką położniczą przed 15 tygodniem ciąży. Klasyfikacji cukrzycy w czasie ciąży dokonywano w oparciu o zmodyfikowaną klasyfikację wg White [12].

Wszystkie pacjentki były leczone za pomocą funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii z zastosowaniem preparatów rekombinowanych insulin ludzkich lub krótkodziałających analogów insulin. Pacjentki podzielono na dwie grupy, które różnił rodzaj stosowanej insulinoterapii:

1. Grupa leczona metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny za pomocą wstrzykiwaczy typu pen (MDI); N=181
2. Grupa leczona ciągłym podskórnym wlewem insuliny z zastosowaniem osobistej pompy insulinowej (CSII); N=122.

Wybór metody leczenia uwzględniał preferencje każdej pacjentki (musiała wyrazić zgodę na podłączenie pompy insulinowej) oraz zdolności intelektualne (pozytywne zaliczenie szkolenia z obsługi pompy). Pacjentki analizowane w rozprawie nie stosowały CGMS.

Dla zbadania postawionych hipotez zaplanowano retrospektywne badanie obserwacyjne. Przeanalizowano dokumentację pacjentek i ich dzieci zgromadzoną w Ginekologiczno-Położniczym Szpitalu Klinicznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Porównaniu poddano przebieg ciąży, wynik położniczy, stan noworodków w obu badanych grupach, konfrontując z sobą skuteczność dwóch odrębnych metod leczenia.

Zgodnie z protokołem przyjętym w Klinice ciężarne były poddawane hospitalizacjom przynajmniej raz w trymestrze, ponadto znajdowały się pod ambulatoryjną opieką diabetologiczno-położniczą w Poradni Przyszpitalnej, dzięki czemu uzyskano dane z przebiegu całej ciąży.

W analizie danych za kryterium dobrego wyrównania cukrzycy w czasie ciąży przyjęto: odsetek glikowanej hemoglobiny $\leq 6,1$ %, średnią dobową glikemię poniżej 95mg/dl (5,3mmol/l), glikemię na czczo 60-90mg/dl (3,3mmol/l), glikemię poposiłkową poniżej 120mg/dl (6,7mmol/l) oraz > 60 mg/dl dla oznaczeń nocnych, odwołując się do zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2011 roku [89]. Pacjentki

przewodziły samokontroli za pomocą dostępnych na rynku glukometrów badających poziom glikemii w krwi włosniczkowej. Za incydenty hipoglikemii uznawano każdy odnotowany spadek glikemii poniżej 40 mg/dl. Za hiperglikemię po posiłkową uznawano glikemię powyżej 140 mg/dl dwie godziny po posiłku.

W momencie włączenia pacjentki do badania analizie podano wywiad położniczy i diabetologiczny uwzględniając: wiek ciężarnej, wiek zachorowania na cukrzycę, czas trwania choroby, tydzień ciąży w chwili objęcia opieką, liczbę dotychczasowych porodów, BMI na początku opieki, istnienie powikłań naczyniowych o charakterze nefro i retinopatii oraz obecność nadciśnienia tętniczego przed ciążą.

W każdym z trymestrów analizie poddano wybrane parametry biochemiczne wykonywane w Centralnym Laboratorium Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego w Poznaniu oraz dobowe profile glikemii wykonywane przez pacjentki za pomocą glukometrów w ramach samokontroli podczas hospitalizacji w Klinice. Metodologię stosowanych oznaczeń uzyskano z dokumentacji Centralnego Laboratorium Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego w Poznaniu:

1. Gospodarka lipidowa z podziałem na frakcje

- Stężenie cholesterolu całkowitego – wykonywane na aparacie Cobas c501 firmy Roche Diagnostics. Wartość referencyjna 50-200 mg/dl.

Metoda enzymatyczno-kolorymetryczna. Esteraza cholesterolowa hydrolizuje estry cholesterolu dowolnego cholesterolu i kwasów tłuszczowych. Oksydaza cholesterolowa katalizuje następnie utlenianie cholesterolu do formy cholest-4-en-3-onu i nadtlenku wodoru. W obecności peroksydazy pod wpływem nadtlenku wodoru następuje oksydatywne połączenie fenolu i 4-aminoantypiryny z utworzeniem czerwono zabarwionej chininoiminy. Intensywność powstałego zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia cholesterolu w próbce. Oznaczana jest przez pomiar wzrostu absorbancji przy długości fali równej 505nm. Metoda standaryzowana wobec metody Abell-Kendalla, jak również metody rozcieńczeń izotopowych/spektometrii masowej.

- Stężenie frakcji LDL cholesterolu – obliczane, jako pochodna stężenia cholesterolu całkowitego z wzoru Friedewalda. Wartość referencyjna 35-130 mg/dl.

$LDL [mg/dl] = \text{cholesterol całkowity} - \text{cholesterol frakcji HDL} - \text{triglicerydy}/5$
Możliwość wyliczenia dla pacjentów, u których stężenia triglicerydów nie przekracza 400mg/dl.

- Stężenie frakcji HDL cholesterolu – wykonywane na aparacie Cobas c501 firmy Roche Diagnostics. Wartość referencyjna 35-70 mg/dl.

Jednorodna kolorymetryczna metoda enzymatyczna. W obecności siarczanu magnezu i siarczanu dekstranu formowane są rozpuszczalne w wodzie kompleksy z cząstkami lipoproteinowymi LDL, VLDL i chylomikronami, które są odporne na enzymy modyfikowane glikolem polietylenowym. Stężenie cholesterolu HDL jest oznaczane enzymatycznie za pomocą esterazy cholesterolowej i oksydazy cholesterolowej przyłączonej z PEG do grup aminowych (ok. 40%). Estrы cholesterolu ulegają ilościowemu rozpadowi na wolny cholesterol i kwasy tłuszczowe pod wpływem esterazy cholesterolowej. W obecności tlenu cholesterol HDL jest utleniany przez oksydazę do Δ^4 -cholestenonu i nadtlenu wodoru. Powstały nadtlenek wodoru w obecności peroksydazy reaguje z 4-aminoantypiryną, powstaje związek o fioletowo-niebieskiej barwie. Intensywność powstałego zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia cholesterolu HDL w próbce i jest mierzona fotometrycznie przy długości fali równej 600nm. Metoda standaryzowana wobec wyznaczonej metody referencyjnej CDC (wyznaczona metoda porównawcza). Standaryzacja spełnia wymogi „Protokołu oceny metod oznaczeń cholesterolu HDL dla Producentów” opracowanego przez US NRCS.

- Stężenie triglicerydów - wykonywane na aparacie Cobas c501 firmy Roche Diagnostics. Wartość referencyjna 50-150 mg/dl.

Metoda enzymatyczno-kolorymetryczna z oksydazą glicerofosforanową i 4-amino-fenazonem. Triglicerydy są hydrolizowane przez lipazę lipoproteinową do glicerolu i kwasów tłuszczowych. Następnie glicerol, w reakcji katalizowanej przez kinezę glicerolową, jest fosforyzowany do glicerolo-3-fosforanu przy pomocy ATP. Utlenienie glicerolo-3-fosforanu jest katalizowane przez oksydazę glicerofosforanową z utworzeniem fosforanu dihydroksyacetonu i nadtlenu wodoru. W obecności peroksydazy pod wpływem nadtlenu wodoru następuje oksydatywne połączenie 4-chlorofenolu i 4-aminofenazonu z utworzeniem czerwono zabarwionej chinoininy, mierzonej w 505nm. Wzrost absorbancji jest wprost proporcjonalny do stężenia triglicerydów w próbce. Metoda standaryzowana wobec metody ID/MS.

2. Funkcja nerek

- Stężenie kreatyniny – wykonywane na aparacie Cobas c311 firmy Roche Diagnostics. Wartość referencyjna 0,6-1,3 mg/dl.

Oznaczenie kolorymetryczne oparte na metodzie Jaffego. W środowisku zasadowym kreatynina reaguje z kwasem pikrynowym tworząc żółto-czerwony kompleks. Ilość wytworzonego barwnika jest wprost proporcjonalna do stężenia kreatyniny w próbce. Pomiar wzrostu absorbancji oznaczany jest przy długości fali równej 512nm. Spójność pomiarowa: Metoda standaryzowana wobec ID/MS.

- Klirens kreatyniny – obliczany ze wzoru. Wartość referencyjna 90-130 ml/min
$$CCL = \text{stężenie kreatyniny w moczu} \times \text{objętość moczu dobowego} / \text{kreatynina: 1440}$$

Kreatynina, jako średnia z dwóch oznaczeń wykonanych o 13:00 i 21:00
- Dobowa utrata białka – wykonywane na aparacie Cobas c311 firmy Roche Diagnostics. Wartość referencyjna 0,0-0,15 g/24h.
Oznaczenie stężenia białka w moczu (TPU) wykonywane metodą turbidymetryczną. Następnie parametr obliczany ze wzoru:
$$DUB = TPU [g/l] \times V[l], \text{ gdzie } V - \text{objętość moczu.}$$

3. Wyrównanie metaboliczne cukrzycy

- Stężenie HbA1c – wykonywane na aparacie Cobas c311 firmy Roche Diagnostics. Wartość referencyjna dla ciężarnych < 6,1%.
Oznaczenia HbA1c wykonuje się turbidymetryczną metodą immunoinhibicyjną (turbidimetric inhibition immunoassay TINIA) w hemolizacie przygotowanym z krwi pełnej. Oznaczane są wszystkie warianty hemoglobiny, które są glikowane przy N-końcowym łańcuchu P, gdzie znajdują się regiony rozpoznawalne przez przeciwciała identyczne z HbA1c. Wynik końcowy wyrażany jest w % HbA1c. Oblicza się go na podstawie stosunku HbA1c/Hb. Metoda standaryzowana wobec zatwierdzonej metody referencyjnej IFCC do oznaczeń HbA1c we krwi ludzkiej, a wyniki oznaczeń podawane wg DCCT/NGSP, po zastosowaniu odpowiedniego wzoru.
$$HbA1c (\%) = (HbA1c/Hb) \times 91,5 + 2,15 \text{ według protokołu DCCT/NGSP}$$
- Średnia dobowa glikemia – wynik uzyskany z dobowego profilu glikemii, 12 pomiarów w ciągu doby.
- Średnia wartość glikemii na czczo – wynik uzyskany na drugi dzień po przyjęciu (po przespanej nocy, eliminując wyniki zafałszowane wynikające ze zmiany normalnego trybu życia, generowane przez dojazd do szpitala).
- Średnia wartość glikemii po posiłkowych – wynik uzyskany z pomiarów 2 godziny po trzech głównych posiłkach (śniadanie, obiad, kolacja).
- Średnia wartość glikemii w nocy - wynik uzyskany w godzinach 24:00 i 02:00.

- Ilość incydentów hipoglikemii – ilość odnotowanych spadków glikemii poniżej 40 mg/dl podczas prowadzenia przez pacjentkę dobowego profilu glikemii.
- Ilość incydentów hiperglikemii po posiłkowej – ilość odnotowanych incydentów hiperglikemii powyżej 140 mg/dl podczas kontroli po posiłkowych, po trzech głównych posiłkach (śniadanie, obiad, kolacja).

W przebiegu ciąży, w każdym z trymestrów, zweryfikowano kształtowanie się przyrostu masy ciała, wskaźnika BMI oraz zapotrzebowania na insulinę na kilogram masy ciała. Zalecany przyrost masy ciała oparto na rekomendacjach PTD i PTG z 2011 roku [89,90]. Na koniec ciąży oceniono progresję powikłań naczyniowych, która ujawniła się w podczas trwania ciąży. Dobowe profile glikemii zostały przeliczone za pomocą wskaźników zmienności glikemii. Przeanalizowano wpływ przypadkowych odchyłeń glikemii na wyrównanie metaboliczne cukrzycy [88].

W ocenie wyniku położniczego uzyskanego przez badane pacjentki wzięto pod uwagę następujące parametry:

1. tydzień ukończenia ciąży – określony wg terminu ostatniej miesiączki i skorelowany podczas pierwszej hospitalizacji z badaniem ultrasonograficznym;
2. ilość porodów o czasie – ukończone ciąży między skończonym 37 a 42 tygodniem ciąży;
3. ilość porodów przedwczesnych – ukończenie ciąży przed skończonym 37 tygodniem ciąży;
4. ilość poronień – poronienie samoistne lub obumarcie wewnątrzmaciczne płodu przed 22 tygodniem ciąży;
5. ilość obumarć wewnątrzmacicznych – obumarcie wewnątrzmaciczne płodu po 22 tygodniu ciąży;
6. ilość porodów fizjologicznych;
7. ilość porodów zabiegowych – porody zakończone za pomocą kleszczy położniczych lub wyciągacza próżniowego;
8. ilość cięć cesarskich – z uwzględnieniem wskazań do operacyjnego ukończenia ciąży takich jak: stopień zaawansowania cukrzycy, objawy zagrożenia życia płodu, makrosomia płodu, wady wrodzone płodu, brak postępu porodu, dystocja barkowa, położenie miednicowe, objawy zakażenia wewnątrzmacicznego, przedwczesne oddzielanie łożyska, oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze.

U noworodków pacjentek z badanych grup analizie poddano parametry urodzeniowe i zaburzenia występujące w trakcie hospitalizacji na oddziale neonatologicznym:

1. urodzeniowa masa ciała;
2. punktacja Apgar w 1 i 5 minucie życia;
3. pH z naczyń tętnicy pępowinowej;
4. liczbę noworodków z wadami wrodzonymi;
5. liczba noworodków z LGA – noworodki z nadmierną masą urodzeniową sklasyfikowano noworodki z masą powyżej 90 percentyla dla danej płci i wieku ciążowego;
6. liczba noworodków z SGA – noworodki o zbyt małej masie urodzeniowej sklasyfikowano noworodki z masą poniżej 10 percentyla dla danej płci i wieku ciążowego;
7. wystąpienie: zespołu zaburzeń oddychania, konieczności tlenoterapii lub sztucznej wentylacji, hiperbilirubinemii, hipoglikemii, ubytku w przegrodzi międzykomorowej, wad wrodzonych.

Analiza statystyczna wyników.

Do analizy statystycznej zebranych danych użyto testów, które uwzględniały charakter analizowanej zmiennej oraz rozkład badanej cechy. Zmienne ilościowe o rozkładzie normalnym opisano jako średnią $\pm$ odchylenie standardowe, w przypadku braku rozkładu normalnego jako medianę oraz wartość minimalną i maksymalną. Do porównywania cech określonych w skali nominalnej (występowanie danej cechy, bądź jej brak) oraz zmiennych niepowiązanych użyto testów χ^2 . Do porównania wartości niepowiązanych określonych w skali porządkowej zastosowano test Manna'a-Whitney'a. Istotność analizowanych parametrów na występowanie badanego zjawiska wykonano modelem regresji liniowej. Do porównania obu metod leczenia wykonano analizę ryzyka względnego. Za istotne dla badanych testów przyjęto wartości na poziomie ufności p mniejszym niż 0,05. Analizę zmienności glikemii wykonano przy użyciu nakładki na program Excell otrzymanej za zgodą autora z Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism Churchill Hospital [88]. Obliczenia statystyczne wykonano wykorzystując oprogramowanie Microsoft Excell 2010, Statistica 7.1, SPSS 14,0.

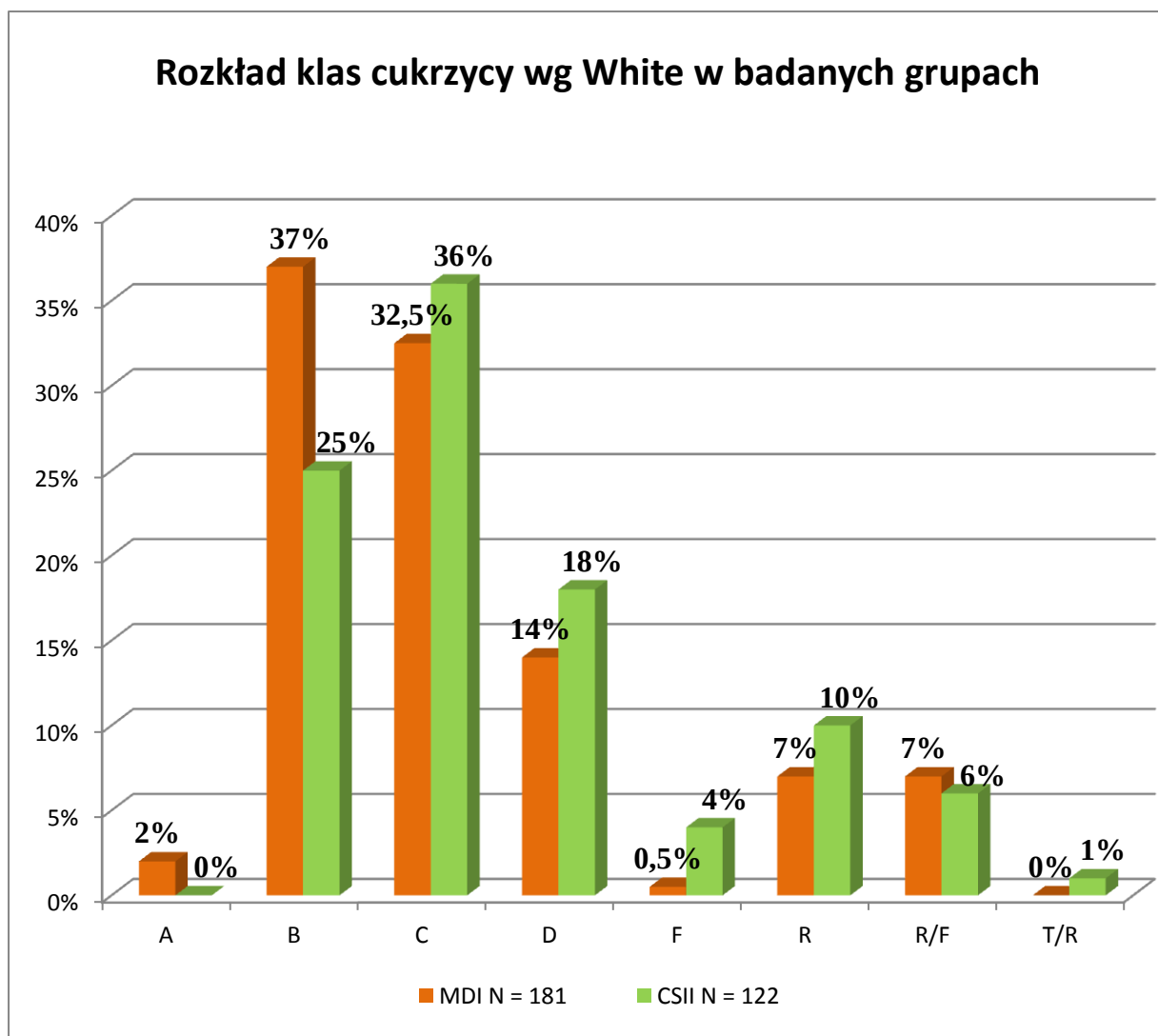
V. Wyniki

W pierwszej części pracy przeprowadzono charakterystykę badanych ciężarnych w zależności od sposobu leczenia. Stwierdzono, że ciężarne leczone za pomocą osobistych pomp insulinowych znacznie wcześniej zachorowały na cukrzycę, a tym samym dłuższy był czas trwania choroby, większy był wśród nich odsetek pierwiastek, a mniejszy kobiet już rodzących. Pacjentki, u których włączono pompy insulinowe znacznie częściej planowały ciążę. Grupy nie różniły się statystycznie pod względem wieku, momentu objęcia opieką w Klinice, wskaźnikiem BMI, liczby występujących stanów nefro, retinopatii i nadciśnienia tętniczego (Tab. XII).

Tabela XII. Charakterystyka badanej grupy			
Badany parametr	MDI N = 181	CSII N = 122	P
Wiek ciężarnej [lata]	28,0±4,9	27,9±4,5	NS *
Początek choroby [lata]	17,9±8,2	14,5±6,9	< 0,05 *
Czas trwania cukrzycy [lata]	10,2±6,8	13,5±8,4	< 0,05 *
Początek opieki diabetologicznej [t.c.]	7,7±2,6	7,4±2,4	NS *
BMI na początku opieki [kg/cm ²]	24,5±4,5	23,8±3,4	NS *
Pierwiastki [N; %]	84 (46)	74 (61)	< 0,05 **
Wieloródki [N; %]	97 (54)	48 (39)	< 0,05 **
Pacjentki planujące ciążę [N; %]	55 (30)	55(45)	< 0,05 **
Pacjentki z nefropatią [N; %]	13 (7)	13 (11)	NS **
Pacjentki z retinopatią cukrzycową [N; %]	25 (14)	20 (16)	NS **
Pacjentki z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym [N; %]	19 (11)	12 (10)	NS **

* test *Manna-Whitneya*

** test *Chi*²



Rycina 7. Rozkład klas cukrzycy wg White w badanych grupach.

Grupa ciężarnych leczonych za pomocą CSII charakteryzowała się mniejszym odsetkiem pacjentek, z cukrzycą trwającą mniej niż 10 lat i nie powikłaną zmianami naczyniowymi w stosunku do grupy leczonej za pomocą MDI. Pacjentki na pompach insulinowych już na początku objęcia opieką diabetologiczno-położniczą były bardziej obciążone pod względem zaawansowania cukrzycy i zmian o charakterze mikro i makroangiopatii (Ryc. 7).

W badanych grupach pacjentek, nie wykazano zależności pomiędzy rodzajem stosowanej insulinoterapii, a pojawieniem się bądź progresją powikłań naczyniowych, profilem lipidowym i parametrami nerkowymi w przebiegu ciąży. Badane grupy nie różniły się statystycznie pod względem wartości cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL cholesterolu, triglicerydów jednak parametry te w każdym z trymestrów były bardziej korzystne u pacjentek leczonych pompami insulinowymi (Tab. XIII)

Tabela XIII.
Parametry matczyne w czasie ciąży

	Badany parametr	MDI N = 181	CSII N = 122	P
I trymestr ciąży	Cholesterol całkowity [mg/dl]	171,4±48,4	166,4±32,7	NS *
	LDL-cholesterol [mg/dl]	85,6±28,2	82,3±25,1	NS *
	HDL-cholesterol [mg/dl]	71,4±21,1	73,1±16,7	NS *
	Triglicerydy [mg/dl]	84,6±51,5	64,9±31,8	NS *
	Klirens kreatyniny [ml/min]	135,3±40,4	124,9±37,6	NS *
	Kreatynina [mg/dl]	0,60±0,7	0,59±0,1	NS *
	Dobowa utrata białka [g/24h]	0,2±0,9	0,1±0,6	NS *
II trymestr ciąży	Cholesterol całkowity [mg/dl]	231,0±49,5	223,0±50,5	NS *
	LDL-cholesterol [mg/dl]	113,4±35,3	114,3±32,3	NS *
	HDL-cholesterol [mg/dl]	86,1±22,4	81,5±16,7	NS *
	Triglicerydy [mg/dl]	176,8±69,7	150,7±65,4	NS *
	Klirens kreatyniny [ml/min]	130,6±44,6	116,7±36,0	NS *
	Kreatynina [mg/dl]	0,6±0,4	0,6±0,2	NS *
	Dobowa utrata białka [g/24h]	0,3±1,0	0,3±1,1	NS *
III trymestr ciąży	Cholesterol całkowity [mg/dl]	264,4±63,2	266,5±51,0	NS *
	LDL-cholesterol [mg/dl]	138,9±49,2	142,8±40,7	NS *
	HDL-cholesterol [mg/dl]	84,6±49,8	73,9±19,5	NS *
	Triglicerydy [mg/dl]	262,4±99,2	260,4±99,4	NS *
	Klirens kreatyniny [ml/min]	122,4±63,2	116,9±35,0	NS *
	Kreatynina [mg/dl]	0,7±0,5	0,7±0,3	NS *
	Dobowa utrata białka [g/24h]	0,6±1,7	0,7±2,2	NS *
	NIC [N; %]	15 (8)	19 (16)	NS **
	Nasilenie zmian na dnie oka [N; %]	13 (7)	14 (12)	NS **

* test Manna-Whitneya

** test χ^2

& obliczenia wykonane dla MDI N=165, CSII N=120(wykluczono poronienia)

&& obliczenia wykonane dla MDI N=161, CSII N= 119(wykluczono ciężce obumarłe)

Wyrównanie metaboliczne definiowane odsetkiem hemoglobiny glikowanej i średnią dobową glikemią, nie różniło statystycznie badanych grup pacjentek.

Tabela XIV. Wyrównanie metaboliczne cukrzycy w przebiegu ciąży				
	Badany parametr	MDI N = 181	CSII N = 122	P
I trymestr ciąży	HbA1c początek opieki [%]	7,5±1,9	7,3±1,4	NS *
	Średnia dobową glikemia [mg/dl]	114,1±22,1	117,1±23,0	NS *
	Średnia wartość glikemii na czczo [mg/dl]	108,3±37,8	105,8±36,5	NS *
	Średnia wartość glikemii po posiłkowych [mg/dl]	118,0±47,6	120,0±41,8	NS *
	Średnia wartość glikemii w nocy [mg/dl]	109,3±45,2	110,3±40,8	NS *
	Incydenty hipoglikemii < 40 mg/dl [N,%]	66 (4)***	58 (5)***	NS **
	Incydenty hiperglikemii poposiłkowej >140 mg/dl [N,%]	110 (27)***	86 (27,5)***	NS **
II trymestr ciąży &	HbA1c [%]	6,1±1,0	6,0±0,9	NS *
	Średnia dobową glikemia [mg/dl]	97,0±23,5	96,8±11,3	NS *
	Średnia wartość glikemii na czczo [mg/dl]	95,9±21,5	85,9±20,8	NS *
	Średnia wartość glikemii po posiłkowych [mg/dl]	103,9±33,5	99,1±26,0	NS *
	Średnia wartość glikemii w nocy [mg/dl]	97,5±24,0	89,4±20,5	NS *
	Incydenty hipoglikemii <40mg/dl [N,%]	46 (3)***	38 (3)***	NS **
	Incydenty hiperglikemii poposiłkowej >140 mg/dl [N,%]	53 (15)***	14 (4,5)***	< 0,05**
III trymestr ciąży &&	HbA1c [%]	6,5±1,1	6,3±0,7	NS *
	Średnia dobową glikemia [mg/dl]	108,4±32,5	98,4±17,8	NS *
	Średnia wartość glikemii na czczo [mg/dl]	95,5±30,9	87,8±18,2	NS *
	Średnia wartość glikemii po posiłkowych [mg/dl]	111,2±38,7	105,5±29,6	NS *
	Średnia wartość glikemii w nocy [mg/dl]	96,9±30,5	90,9±21,9	NS *
	Incydenty hipoglikemii <40 [mg/dl]	24 (2)***	29 (3)***	NS **
	Incydenty hiperglikemii poposiłkowej >140 [mg/dl]	64 (22,5)***	21 (7,7)***	< 0,05**

* test Manna-Whitneya

** test Chi²

*** % obliczony dla liczby wszystkich pomiarów dokonanych w danej grupie, w danym trymestrze ciąży

& obliczenia wykonane dla MDI N=165, CSII N=120(wykluczono poronienia)

&& obliczenia wykonane dla MDI N=161, CSII N= 119(wykluczono ciąży obumarłe)

Godny uwagi jest jednak fakt, że w obu grupach parametry te uległy poprawie w drugim i trzecim trymestrze ciąży w stosunku do wartości wyjściowych. Poziom glikemii na czczo, glikemii poposiłkowych, glikemii nocnych i pojawiających się stanów hipoglikemii również nie był istotnie różny w porównaniu grup leczonych MDI z CSII. U pacjentek leczonych za pomocą CSII w II i III trymestrze ciąży było jednak znacznie mniej incydentów hiperglikemii poposiłkowej przekraczającej 140 mg/dl w godzinę po posiłku (Tab. XIV).

Tabela XV. Parametry zmienności glikemii w przebiegu ciąży				
	Badany parametr	MDI N = 181	CSII N = 122	P
I trymestr ciąży	M-value	8,84	6,67	NS *
	Li	8,86	9,71	NS *
	Jindex	23,17	24,30	NS *
	LBGI	5,10	4,29	NS *
	HBGI	3,22	3,84	NS *
	CONGA	4,28	4,33	NS *
II trymestr ciąży &	M-value	7,41	6,08	NS *
	Li	3,85	4,66	NS *
	Jindex	15,42	15,90	NS *
	LBGI	6,68	4,28	NS *
	HBGI	1,18	1,40	NS *
	CONGA	4,00	3,83	NS *
III trymestr ciąży &&	M-value	6,85	6,48	NS *
	Li	5,43	4,11	NS *
	Jindex	17,53	15,43	NS *
	LBGI	3,45	4,77	NS *
	HBGI	1,76	1,23	NS *
	CONGA	4,14	3,94	NS *

* test Manna-Whitneya

& obliczenia wykonane dla MDI N=165, CSII N=120(wykluczono poronienia)

&& obliczenia wykonane dla MDI N=161, CSII N= 119(wykluczono ciężce obumarłe)

W badanych grupach pacjentek dokonano analizy wybranych parametrów zmienności glikemii, wybierając te, których analiza możliwa jest bez zastosowania ciągłego monitorowania glikemii. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy żadnym, z badanych wskaźników. Wyszczególnić należy jednak fakt, że wskaźnik labilności (Li) w obu grupach pacjentek na początku ciąży znacznie przewyższa wartość uzyskiwaną przez zdrową populację (0.0-4.7) [88]. W drugim trymestrze ciąży współczynnik ten wśród wszystkich pacjentek mieści się w docelowych wartościach, jednak tylko wśród leczonych MDI na koniec ciąży ponownie przekracza wartości referencyjne (Tab. XV).

Zapotrzebowanie na insulinę w przebiegu ciąży pozostaje parametrem o braku istotności statystycznej różniącej obie grupy. Pacjentki leczone pompami insulinowymi wykazują jednak spadek zapotrzebowania w II i III trymestrze w stosunku do ilości jednostek przyjmowanych na kilogram masy ciała na początku ciąży. Mimo braku istotności statystycznej na każdym etapie zaawansowania ciąży średnie zapotrzebowanie na kg/mc. ciężarnej jest niższe u pacjentek stosujących pompy insulinowe (Tab. XVI).

Tabela XVI. Zapotrzebowanie na insulinę/kg masy ciała w przebiegu ciąży			
Badany parametr	MDI N = 181	CSII N = 122	P
Zapotrzebowanie w I trymestrze [j./kg/mc.]	0,65 ± 0,25	0,56 ± 0,17	NS *
Zapotrzebowanie w II trymestrze ^{&} [j./kg/mc.]	0,67 ± 0,27	0,51 ± 0,13	NS *
Zapotrzebowanie w III trymestrze ^{&&} [j./kg/mc.]	0,47 ± 0,23	0,45 ± 0,17	NS *

* test Manna-Whitneya;

[&] obliczenia wykonane dla MDI N=165, CSII N=120 (wykluczono poronienia)

^{&&} obliczenia wykonane dla MDI N=161, CSII N= 119 (wykluczono ciążę obumarłą)

Nie zaobserwowano wpływu rodzaju stosowanej insulinoterapii na przyrost masy ciała ciężarnych. Obie grupy osiągnęły niemal taki sam procentowy przyrost masy ciała, 19% MDI vs 18% CSII, w stosunku do masy wyjściowej (Tab. XVII). W obu grupach najwyższy odsetek przyrostu masy ciała, ponad zalecane wartości względem wyjściowego wskaźnika BMI, występował wśród kobiet z nadwagą i otyłością. Wśród pacjentek z BMI na początku ciąży w przedziale 25,0-29,9 limit dopuszczalnego przyboru masy ciała przekroczyło 56% w grupie na MDI i 48% na CSII. Wśród pacjentek z otyłością odpowiednio 46% (MDI) i 66% (CSII) pacjentek zwiększyło masę ciała ponad zalecane wartości (Ryc. 8, Ryc. 9).

Tabela XVII.
Przyrost masy ciała w przebiegu ciąży

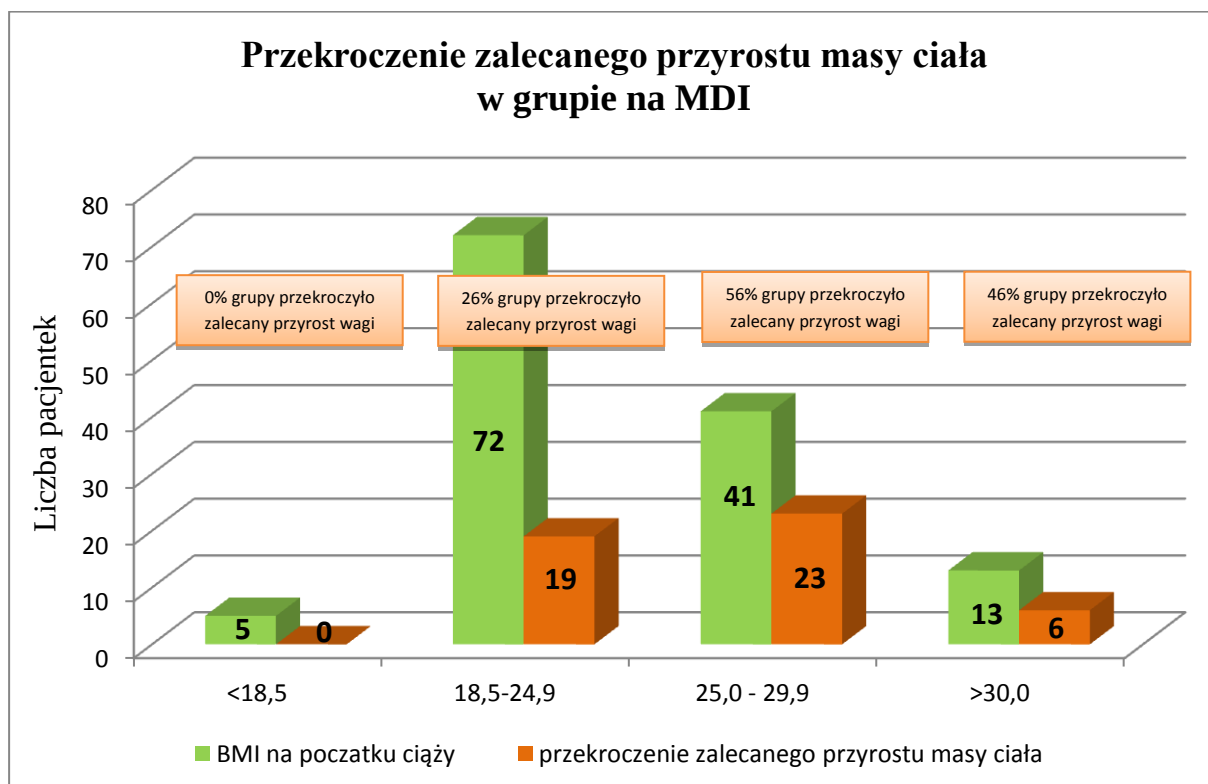
	Badany parametr	I trymestr	II trymestr ^{&}	III trymestr ^{&&}	Średni przyrost BMI i masy ciała
MDI N = 181	BMI [kg/cm ²]	24,5±4,5	26,5±4,6	29,1±5,1	4,6*
	Masa ciała [kg]	67,1±13,2	72,9±13,7	79,6±14,7	12,5* 19% **
CSII N = 122	BMI [kg/cm ²]	23,8±3,4	25,6±4,1	29,4±13,6	5,6*
	Masa ciała [kg]	65,8±11,3	71,5±11,3	77,8±14,5	12* 18% **

* przyrost masy obliczany między I a III trymestrem ciąży

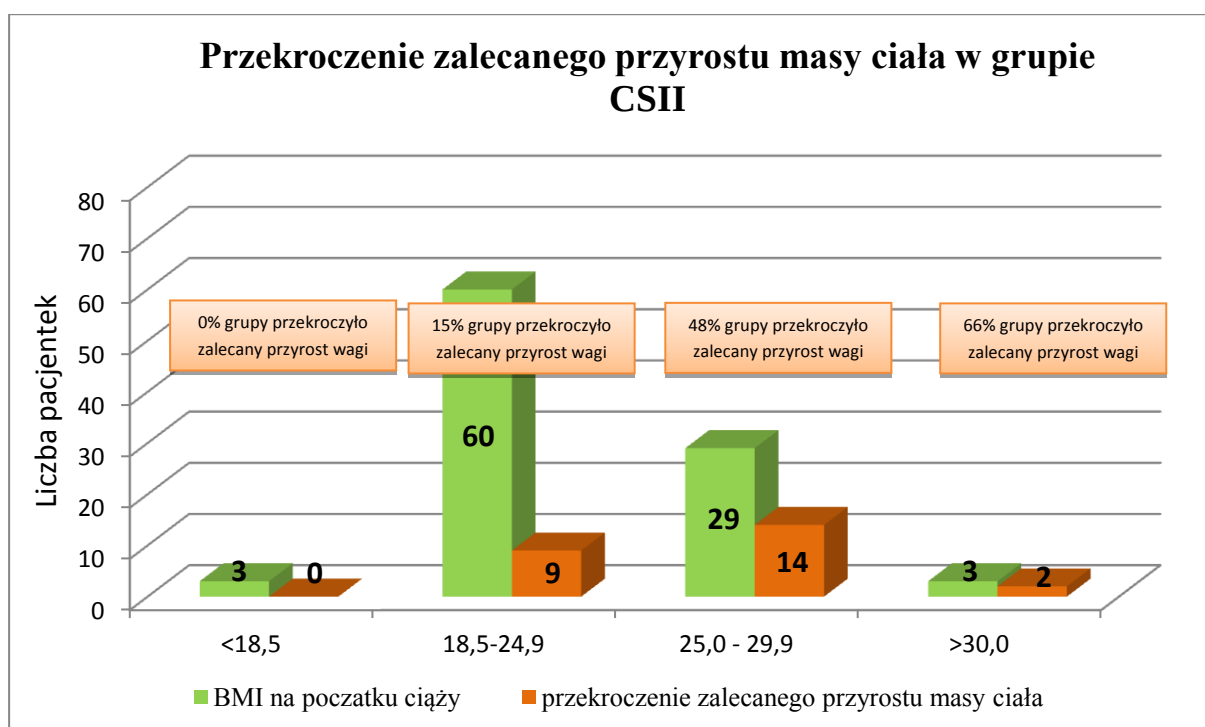
** % przyrostu obliczany do wagi wyjściowej pacjentki

& obliczenia wykonane dla MDI N=165, CSII N=120 (wykluczono poronienia)

&& obliczenia wykonane dla MDI N=161, CSII N= 119 (wykluczono ciążę obumarłą)



Rycina 8. Przyrost masy ciała w stosunku do wyjściowego BMI w grupie leczonej MDI.



Rycina 9. Przyrost masy ciała w stosunku do wyjściowego BMI w grupie leczonej CSII.

Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w tygodniu ukończenia ciąży, na korzyść pacjentek leczonych za pomocą osobistych pomp insulinowych: CSII 37 ± 4 tc vs MDI 35 ± 7 tc. Istotność statystyczna została wykazana również w liczbie poronień. W grupie ciężarnych leczonych za pomocą CSII odnotowano dwa poronienia (1,5%), natomiast wśród pacjentek leczonych za pomocą MDI miało ich miejsce 16 (8%) (Tab. XVIII).

Tabela XVIII. Wynik położniczy			
Badany parametr	MDI N = 181	CSII N = 122	p
Ukończenie ciąży [t.c.]	35 ± 7	37 ± 4	< 0,05 **
Porody o czasie [N; %]	131 (72)	95 (77)	NS **
Porody przedwczesne < 37 tyg. ciąży [N; %]	30 (17)	24 (20)	NS **
Poronienia < 22 t.c [N; %]	16 (9)	2 (2)	< 0,05 **
Obumarcia wewnątrzmaciczne >22 t.c [N; %]	4 (2)	1 (1)	NS **

* test Manna-Whitneya

** test χ^2

W analizie stanu urodzonych w obu grupach noworodków nie wykazano istotnych statystycznie różnic zarówno w parametrach antropometrycznych, jak i biochemicznych. Porównywana była również ilość wad wrodzonych, częstość występowania zespołu zaburzeń

oddychania oraz hiperbilirubinemii, jednak ich analiza również nie prezentowała istotności statystycznej. Aczkolwiek warto zaznaczyć, że w grupie leczonej za pomocą osobistych pomp insulinowych wszystkie powikłania występowały rzadziej niż u noworodków matek leczonych za pomocą penów (Tab. XIX.)

Tabela XIX. Stan noworodków			
Badany parametr	MDI N = 165	CSII N = 120	P
Masa urodzeniowa [g]	3480 ± 750	3430 ± 680	NS *
Apgar w 1 minucie życia [mediana, min-max]	8 [1-10]	8 [1-10]	NS *
Apgar w 5 minucie życia [mediana, min-max]	9 [1-10]	9 [1-10]	NS *
Ph z tętnicy pępowinowej	7,29 ± 0,10	7,27 ± 0,09	NS *
SGA (<10%) [N; %]	11 (7)	7 (6)	NS **
LGA (>90%) [N; %]	45 (28)	25 (21)	NS **
Noworodki z wadami wrodzonymi [N; %]	5 (3)	2 (2)	NS **
Zespół zaburzeń oddychania [N; %]	34 (21)	23 (19)	NS **
Depresja oddechowa wymagająca wentylacji mechanicznej [N; %]	13 (8)	5 (4)	NS **
Tlenoterapia, bez wentylacji mechanicznej [N; %]	6 (4)	1 (1)	NS **
Hiperbilirubinemia [N; %]	60 (36)	35 (29)	NS **
Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej [N; %]	39 (24)	27 (22)	NS **
Hipoglikemia [N; %]	9 (5)	1 (1)	NS **

* test *Manna-Whitneya*

** test *Chi²*

*** obliczenia wykonane dla MDI N=161, CSII N= 119 (wykluczono poronienia i ciężce obumarłe)

W kolejnej tabeli przedstawiono sposób ukończenia ciąży w badanych grupach ciężarnych. Odsetek ciąż ukończonych za pomocą cięcia cesarskiego jest wyższy w grupie pacjentek prowadzonych za pomocą CSII (68% vs 51%), jednak nie jest to różnica istotna statystycznie. Warto jednak zauważyć, że operacyjne ukończenie ciąży u pacjentek na pompach wynikało głównie z wieloletniej i zaawansowanej klasy cukrzycy, a tym samym z istniejących u nich powikłań naczyniowych, które były wskazaniami do takiej drogi ukończenia ciąży. Wśród pacjentek na wielokrotnych wstrzyknięciach insuliny najczęstszym

powodem cięcia cesarskiego było wystąpienie objawów zagrożenia życia płodu, co było wskazaniem statystycznie częstszym w porównaniu z grupą na CSII (41,5% vs 14% $p < 0,05$) (Tab. XX).

Tabela XX. Sposób ukończenia ciąży				
Badany parametr		MDI N = 181	CSII N = 122	P
Porody siłami natury [N; %]		67 (37)	30 (24,5)	NS*
Cięcia cesarskie [N; %]		92 (51)	83 (68)	NS*
Porody zabiegowe [N; %]		6 (3%)	7 (6)	NS *
Poronienia [N; %]		16 (8)	2 (1,5)	< 0,05 *
Wskazania do c.c [N; %]	Zaawansowana klasa cukrzycy	25 (27,5)**	50 (60)**	< 0,05*
	Obj. zagrożenia życia płodu	38 (41,5)**	12 (14)**	< 0,05*
	Makrosomia	14 (15)**	8 (10)**	NS*
	Waga płodu	2 (2)**	2 (2,5)**	NS*
	Brak postępu porodu	7 (8)**	2 (2,5)**	NS*
	Dystocja barkowa	0 (0)**	2 (2,5)**	NS*
	Położenie miednicowe	3 (3)**	6 (7)**	NS*
	Obj. zakażenia wewnątrzmacicznego	0 (0)**	1 (1,5)**	NS*
	Przedwczesne oddzielanie łożyska	1 (1)**	0 (0)**	NS*
	Oporne na leczenie NT	2 (2)**	0 (0)**	NS*

* test χ^2

** % obliczony dla liczby pacjentek z cięciami cesarskimi

Analiza poronień odnotowanych wśród badanych pacjentek wykazuje, że dwa poronienia w grupie z terapią pompową wystąpiły u pacjentek, które zachorowały średnio w trzecim roku życia i chorowały na cukrzycę około trzydziestu lat. Poronienia u pacjentek leczonych pompami insulinowym wystąpiły przy dobrym wyrównaniu parametrów

metabolicznych i nerkowych. Ciężarne, które poroniły, a były leczone przy pomocy wstrzykiwaczy, cechowało bardzo złe wyrównanie metaboliczne i stosunkowo krótki okres trwania choroby (Tab.XXI).

Tabela XXI. Poronienia - analiza wyników		
Badany parametr	MDI N = 16	CSII N = 2
Wiek ciężarnej [lata]	29,0±5,4	33,0±2,8
Początek choroby [lata]	18,1±8,4	3,0±2,8
Czas trwania cukrzycy [lata]	10,9±8,3	30,0±1,4
Początek opieki w ciąży [t.c.] W przypadku CSII podłączenie pompy [t.c.]	7,6±1,9	4,0±4,2
Wystąpienie poronienia [t.c.]	11,5±4,6	6,5±0,7
BMI na początku opieki [kg/cm ²]	26,1±5,4	27,0±12,4
HbA1c początek opieki [%]	9,1±3,1	7,0±0,5
Średnia dobowa glikemia [mg/dl]	132,9±32,1	94,5±9,1
Incydenty hipoglikemii <40 mg/dl (N,%)	5 (3)	3 (12)
Incydenty hiperglikemii >140 mg/dl (N,%)	69 (44)	1 (4)
Zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/mc.]	0,70±0,2	0,34±0,24
Klirens kreatyniny [ml/min]	126,5±59,2	72,7±13,2
Dobowa utrata białka [g/24h]	1,6±3,2	0,03±0,0

** nie dokonano analizy statystycznej z uwagi na liczebność grupy na CSII*

Kolejnym problemem ciąży powikłanej cukrzycą jest nadmierna masa ciała noworodków i powikłania z tym związane. W kolejnych tabelach przedstawiono porównanie parametrów w badanych grupach ciężarnych w zależności od urodzeniowej masy ciała noworodków. W pierwszym i trzecim trymestrze ciąży nie wykazano różnic w analizowanych parametrach metabolicznych matek, które urodziły dzieci z nadmierną masą ciała. W drugim trymestrze ciąży wykazano istotną statystycznie różnicę w ilościach występujących stanów hiperglikemii między badanymi grupami - 9% u pacjentek na MDI vs 4% pacjentek na CSII (Tab. XXII).

Tabela XXII.
Porównanie parametrów matczynych między grupami z LGA

	Badany parametr	Matki noworodków z LGA (MDI) N=45	Matki noworodków z LGA (CSII) N = 25	P
I trymestr ciąży	BMI [kg/cm ²]	25,0±4,6	24,4±3,6	NS *
	Masa ciała [kg]	69,9±13,0	69,8±8,9	NS *
	Zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/mc.]	0,69±0,28	0,57±0,15	NS *
	Średnia dobowa glikemia [mg/dl]	112,0±19,3	120,0±19,3	NS *
	HbA1c początek opieki [%]	7,6±1,3	7,5±1,2	NS *
	Triglicerydy [mg/dl]	88,7±47,4	66,5±23,5	NS *
	Cholesterol całkowity [mg/dl]	178,4±42,0	155,6±36,8	NS *
	Incydenty hiperglikemii >140 mg/dl (N,%)	65 (18)****	56 (21)****	NS **
II trymestr ciąży &	BMI [kg/cm ²]	26,6±4,3	26,7±3,6	NS *
	Masa ciała [kg]	75,3±13,3	76,1±9,3	NS *
	Przyrost masy ciała [kg;%]	5,4 (8)***	6,3 (9)***	NS **
	Zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/mc.]	0,68±0,25	0,49±0,14	NS *
	Średnia dobowa glikemia [mg/dl]	97,9±21,5	96,2±10,9	NS *
	HbA1c [%]	6,3±0,9	6,1±0,5	NS *
	Triglicerydy [mg/dl]	194,6±70,8	172,2±87,1	NS *
	Cholesterol całkowity [mg/dl]	239,3±53,2	207,4±86,7	NS *
	Incydenty hiperglikemii >140 mg/dl (N,%)	36 (9)****	11 (4)****	< 0,05**
III trymestr ciąży &&	BMI [kg/cm ²]	29,6±4,2	28,5±4,2	NS *
	Masa ciała [kg]	83,2±13,3	81,8±11,1	NS *
	Przyrost masy ciała [kg;%]	13,3 (19)***	12 (17)***	NS **
	Zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/mc.]	0,53±0,27	0,41±0,23	NS *
	Średnia dobową glikemia [mg/dl]	86,9±43,8	97,9±14,3	NS *
	HbA1c [%]	6,2±1,1	6,5±0,7	NS *
	Triglicerydy [mg/dl]	271,7±73,0	310,2±98,5	NS *
	Cholesterol całkowity [mg/dl]	258,9±81,4	261,5±36,7	NS *
	Incydenty hiperglikemii >140 mg/dl (N,%)	26 (8)****	13 (6)****	NS **

* test Manna-Whitneya

** test Chi²

*** % przyrostu masy ciała obliczany w stosunku do masy na początku ciąży

**** % incydentów obliczany dla liczby wszystkich pomiarów dokonanych w danej grupie

& obliczenia wykonane dla MDI N=165, CSII N=120 (wykluczono poronienia)

&& obliczenia wykonane dla MDI N=161, CSII N= 119 (wykluczono ciężce obumarłe)

Tabela XXIII.**Parametry matczyne w grupie leczonej MDI w zależności od urodzeniowej masy ciała noworodka**

	Badany parametr	Matki noworodków bez LGA N = 120	Matki noworodków z LGA N = 45	P
I trymestr ciąży	BMI [kg/cm ²]	24,1±4,3	25,0±4,6	NS *
	Masa ciała [kg]	65,7±12,8	69,9±13,0	NS *
	Zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/mc.]	0,62±0,23	0,69±0,28	NS *
	Średnia dobową glikemia [mg/dl]	111,5±19,3	112,0±19,3	NS *
	HbA1c początek opieki [%]	7,3±1,9	7,6±1,3	NS *
	Triglicerydy [mg/dl]	80,0±43,2	88,7±47,4	NS *
	Cholesterol całkowity [mg/dl]	167,3±51,2	178,4±42,0	NS *
	Incydenty hiperglikemii >140 mg/dl (N,%)	194 (18)****	65 (18)****	NS **
II trymestr ciąży	BMI [kg/cm ²]	26,4±4,7	26,6±4,3	NS *
	Masa ciała [kg]	71,6±13,5	75,3±13,3	NS *
	Przyrost masy ciała [kg; %]	5,9 (9)***	5,4 (8)***	NS **
	Zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/mc.]	0,65±0,28	0,68±0,25	NS *
	Średnia dobową glikemia [mg/dl]	99,9±16,0	97,9±21,5	NS *
	HbA1c [%]	6,0±1,0	6,3±0,9	NS *
	Triglicerydy [mg/dl]	172,6±68,8	194,6±70,8	NS *
	Cholesterol całkowity [mg/dl]	226,6±47,6	239,3±53,2	NS *
	Incydenty hiperglikemii >140 mg/dl (N,%)	71 (7)****	36 (9)****	NS **
III trymestr ciąży	BMI [kg/cm ²]	29,0±4,4	29,6±4,2	NS *
	Masa ciała [kg]	78,3±12,7	83,2±13,3	NS *
	Przyrost masy ciała [kg; %]	12,6 (19)***	13,3 (19)***	NS **
	Zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/mc.]	0,44±0,2	0,53±0,27	NS *
	Średnia dobową glikemia [mg/dl]	118,3±54,4	86,9±43,8	NS *
	HbA1c [%]	7,1±1,0	6,2±1,1	NS *
	Triglicerydy [mg/dl]	257,2±107,3	271,7±73,0	NS *
	Cholesterol całkowity [mg/dl]	2653±55,8	258,9±81,4	NS *
	Incydenty hiperglikemii >140 mg/dl (N,%)	96 (12)****	26 (8)****	NS *

* test Manna-Whitneya

** test Chi²

*** % przyrostu masy ciała obliczany w stosunku do masy na początku ciąży

**** % incydentów obliczany dla liczby wszystkich pomiarów dokonanych w danej grupie

& obliczenia wykonane dla MDI N=165, CSII N=120 (wykluczono poronienia)

&& obliczenia wykonane dla MDI N=161, CSII N= 119 (wykluczono ciężce obumarłe)

Tabela XXIV.
Parametry matczyne w grupie leczonej CSII w zależności od urodzeniowej masy ciała noworodka

	Badany parametr	Matki noworodków bez LGA N = 95	Matki noworodków z LGA N = 25	P
I trymestr ciąży	BMI [kg/cm ²]	23,5±3,1	24,4±3,6	NS *
	Masa ciała [kg]	64,7±11,3	69,8±8,9	NS *
	Zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/mc.]	0,56±0,18	0,57±0,15	NS *
	Średnia dobową glikemia [mg/dl]	116,8±24,0	120,0±19,3	NS *
	HbA1c początek opieki [%]	7,3±1,5	7,5±1,2	NS *
	Triglicerydy [mg/dl]	64,9±33,8	66,5±23,5	NS *
	Cholesterol całkowity [mg/dl]	169,0±31,2	155,6±36,8	NS *
	Incydenty hiperglikemii >140 mg/dl (N,%)	219 (22)****	56 (21)****	NS **
II trymestr ciąży &	BMI [kg/cm ²]	25,4±4,2	26,7±3,6	NS *
	Masa ciała [kg]	70,4±11,5	76,1±9,3	NS *
	Przyrost masy ciała [kg;%]	5,7 (9)***	6,3 (9)***	NS **
	Zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/mc.]	0,51±0,12	0,49±0,14	NS *
	Średnia dobową glikemia [mg/dl]	96,9±11,5	96,2±10,9	NS *
	HbA1c [%]	5,6±0,9	6,1±0,5	NS *
	Triglicerydy [mg/dl]	146,9±60,8	172,2±87,1	NS *
	Cholesterol całkowity [mg/dl]	225,3±60,8	207,4±86,7	NS *
	Incydenty hiperglikemii >140 mg/dl (N,%)	52 (5)****	11 (4)****	NS **
III trymestr ciąży &&	BMI [kg/cm ²]	29,6±15,0	28,5±4,2	NS *
	Masa ciała [kg]	76,9±15,0	81,8±11,1	NS *
	Przyrost masy ciała [kg;%]	12,2 (19)***	12 (17)***	NS **
	Zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/mc.]	0,45±0,15	0,41±0,23	NS *
	Średnia dobową glikemia [mg/dl]	98,4±18,6	97,9±14,3	NS *
	HbA1c [%]	6,2±0,6	6,5±0,7	NS *
	Triglicerydy [mg/dl]	248,0±96,3	310,2±98,5	NS *
	Cholesterol całkowity [mg/dl]	267,7±54,1	261,5±36,7	NS *
	Incydenty hiperglikemii >140 mg/dl (N,%)	62 (7)****	13 (6)****	NS **

* test Manna-Whitneya

** test Chi²

*** % przyrostu masy ciała obliczany w stosunku do masy na początku ciąży

**** % incydentów obliczany dla liczby wszystkich pomiarów dokonanych w danej grupie

& obliczenia wykonane dla MDI N=165, CSII N=120 (wykluczono poronienia)

&& obliczenia wykonane dla MDI N=161, CSII N= 119 (wykluczono cięższe obumarłe)

W kolejnych tabelach (Tab. XXIII i XXIV) porównano w obrębie badanych grup parametry metaboliczne ciężarnych, których noworodki nie manifestowały nadmiernego wzrastania, z parametrami matek, które urodziły dzieci z LGA. Nie wykazano żadnych różnic mogących sugerować czynniki odpowiedzialne za rodzenie dzieci ze zbyt dużą masą urodzeniową w stosunku do wieku ciążowego.

W analizie modelii regresji liniowej wykazano, że znamiennej wpływ na wystąpienie zbyt wysokiej masy urodzeniowej płodu mają w obu badanych grupach: wiek rodzącej, masa ciała ciężarnej w pierwszym trymestrze, czas trwania cukrzycy, odsetek hemoglobiny glikowanej w trzecim trymestrze, poziom triglicerydów w trzecim trymestrze oraz klirens kreatyniny w każdym z trymestrów. Szczegółową analizę modeli regresji przedstawia (Tab. XXV).

Tabela XXV. Predyktory LGA				
Badany parametr	R²	B	(95% CI)	p
Wiek rodzącej [lata]	0,04	-20,9	(-38,2 - -3,7)	0,018
Masa ciała w I trym [kg]	0,07	10,3	(3,5 - 17,1)	0,003
HbA1c w III trymestrze [%]	0,07	131,5	(29,9 - 233,1)	0,011
Czas trwania cukrzycy [lata]	0,02	-20,04	(-31,8 - -8,3)	0,001
Klirens kreatyniny w I trymestrze [ml/min]	0,03	4,9	(2,3 - 7,5)	0,000
Klirens kreatyniny w II trymestrze [ml/min]	0,03	4,7	(1,8 - 7,6)	0,001
Klirens kreatyniny w III trymestrze [ml/min]	0,13	6,3	(3,6 - 9,0)	0,000
TG w II trymestrze [mg/dl]	0,04	1,5	(0,4 - 2,6)	0,008

** obliczenia wykonane dla MDI N=161, CSII N= 119 (wykluczono poronienia i ciężkie obumarłe)*

Analiza ryzyka progresji powikłań naczyniowych o charakterze retinopatii nie wykazała istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami, ryzyko zmian było jednak niższe wśród pacjentek leczonych za pomocą osobistych pomp insulinowych (Tab. XXVI).

Badane grupy nie różniły się statystycznie pod względem manifestacji nadciśnienia ciążowego i stanu przedrzucawkowego w przebiegu ciąży, aczkolwiek powyższe powikłania występowały rzadziej u pacjentek leczonych za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (Tab. XXVII).

Tabela XXVI.**Ryzyko względne progresji retinopatii cukrzycowej CSII vs MDI**

Badany parametr	Odsetek pacjentek w grupie CSII N = 120	Odsetek pacjentek w grupie MDI N = 165	RR (95% CI)	p
Retinopatia cukrzycowa [%]	4,1	7,2	0,60 (0,21-1,56)	0,27

Tabela XXVIII.**Ryzyko względne wystąpienia nadciśnienia ciążowego i stanu przedrzucawkowego CSII vs MDI**

Badany parametr	Odsetek pacjentek w grupie CSII N = 120	Odsetek pacjentek w grupie MDI N = 165	RR (95% CI)	p
Wystąpienie nadciśnienia ciążowego [%]	15,6	8,3	1,90 (0,99-3,59)	0,052
Wystąpienie stanu przedrzucawkowego [%]	11,8	8,7	1,37 (0,60-3,15)	0,46

W analizie powikłań położniczych ryzyko względne również nie wykazuje istotnych statystycznie różnic między obiema metodami leczenia. Należy jednak zauważyć, że nieprawidłowe wzrastanie płodu zarówno pod postacią LGA, jak i SGA częściej wystąpiło u pacjentek stosujących wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (Tab. XXVII).

Tabela XXVIII.**Ryzyko względne powikłań położniczych CSII vs MDI**

Badany parametr	Odsetek pacjentek w grupie CSII N = 120	Odsetek pacjentek w grupie MDI N = 165	RR (95% CI)	p
Nieprawidłowe wzrastanie płodu [%]	26,9	34,6	0,78 (0,54-1,12)	0,17
LGA [%]	21,0	27,8	0,75 (0,49-1,16)	0,20
SGA [%]	5,9	6,8	0,86 (0,35-2,17)	0,76
Makrosomia powyżej 4200g masy urodzeniowej [%]	14,3	17,9	0,80 (0,46-1,38)	0,42
Obumarcia wewnątrzmaciczne [%]	0,8	2,4	0,34 (0,04-3,04)	0,34
Wady wrodzone [%]	1,7	3,1	0,54 (0,11-2,74)	0,46

VI. Dyskusja

Cukrzyca jest pierwszą i jak dotąd jedyną chorobą niezakaźną uznaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) za epidemię XXI wieku. Prognozuje się, że w roku 2030 na kuli ziemskiej będzie 522 mln ludzi chorujących na tę chorobę. W Polsce liczba chorych obecnie wynosi 2,6 miliona, czyli ok. 5% polskiego społeczeństwa [16].

Cukrzyca, jako przewlekła choroba metaboliczna poddaje organizm chorującego powtarzalnym i naprzemiennym stanom hiper- i hipoglikemii. Ciągłe wahania poziomu glukozy nie pozostają bez znaczenia i rzutują na stan chorego doprowadzając do powstania zmian o charakterze mikro i makroangiopatii, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń funkcji wielu narządów m.in. układu krwionośnego, nerwowego, narządu wzroku i nerek.

Ciąża jest jednym z najważniejszych okresów w życiu kobiety, podczas którego dochodzi do szeregu zmian w jej organizmie. U pacjentki chorującej na cukrzycę jest zawsze ciążą wysokiego ryzyka. Nakładają się bowiem wtedy na siebie zmiany wywołane cukrzycą oraz ciążą. Zmiany hormonalne, w szczególności zwiększające się stężenie czynników antyinsulinowych może doprowadzić do dużych wahań glikemii nawet u pacjentki, którą przed ciążą uznawaliśmy za bardzo dobrze wyrównaną metabolicznie. Zespół terapeutyczny musi podjąć wyzwanie i zmierzyć się z dużo wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań matczyno-płodowych, niż w grupie zdrowych ciężarnych. Konieczne jest ściśle monitorowanie zarówno stanu matki pod względem pojawiania się bądź progresji powikłań naczyniowych, jak również dobrostanu płodu, gdyż pojawia się większe ryzyko wystąpienia poronienia, wad wrodzonych, wczesnych i późnych obumarć wewnątrzmacicznych oraz zaburzeń wzrastania płodu [6,7,16].

Osiągnięcie wyniku położniczego równego z grupą niechorujących na cukrzycę ciężarnych nadal pozostaje bardzo odległe. Rozwój metod nadzoru nad płodem i technologii w diagnostyce cukrzycy i jej leczeniu, pozwala na dużo bardziej precyzyjną opiekę i monitorowanie stanu matki i dziecka. Do dziś jednak nie znaleziono złotego standardu, który zapewniłby zrównanie szans ciężarnej z cukrzycą ze zdrowymi pacjentkami.

Obecne standardy w czasie ciąży rekomendują stosowanie u kobiet z cukrzycą przedciążową funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii. Uwzględniając stan kliniczny pacjentki i jej umiejętności techniczno-intelektualne mamy do wyboru dwie metody prowadzenia insulinoterapii: przy użyciu wstrzykiwaczy typu pen (MID) bądź za pomocą osobistych pomp insulinowych (CSII). Duże oczekiwania stawia się w terapii ciągłym podskórnym wlewem insuliny za pomocą pomp insulinowych, które pozwalają nam na precyzyjne modelowanie dawki podawanej insuliny, naśladując fizjologiczną pracę trzustki.

Wsparcia dla tej metody dostarcza system ciągłego monitorowania poziomu glikemii, który za pomocą elektrody umieszczonej w tkance podskórnej, komunikuje się z pompą i w trybie ciągłym śledzi aktualne stężenie glukozy [85].

Ciąża jest wyjątkowym okresem w terapii diabetologicznej kobiet chorujących na cukrzycę. W okresie dziewięciu miesięcy jej trwania pacjentka wie, że od stopnia jej wyrównania metabolicznego zależy nie tylko jej stan zdrowia, ale również dziecka, które się rozwija. Pacjentka staje się bardziej zmotywowana, a tym samym rzetelniej przestrzega zaleceń dietetycznych. Bruttomesso i wsp. w swoich badaniach wykazali, że niezależnie od rodzaju intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii, w przebiegu ciąży uzyskujemy poprawę wyrównania metabolicznego w każdej grupie. Jednak wśród pacjentek leczonych za pomocą CSII stan względnej normoglikemii zostaje osiągnięty szybciej i przy mniejszym zapotrzebowaniu na insulinę na kilogram masy ciała [91]. Pitocco i wsp. analizując dostępne badania porównujące skuteczność MDI i CSII na przełomie ostatnich lat również nie byli w stanie jednoznacznie określić, która z metod jest bezpieczniejsza dla pacjentki. W porównaniu do wielokrotnych wstrzyknień insuliny, pompy prowadzą do lepszego i szybszego wyrównania metabolicznego zarówno w kategoriach zmniejszenia odsetka HbA1c i większej stabilności zmienności poziomów glukozy, jak i w poprawie jakości życia stosujących je osób. Autorzy zwracają natomiast uwagę na fakt, że niedrożności drenu infuzyjnego lub problemy z wkluciem mogą generować przerwy w podaży insuliny, a tym samym doprowadzać do epizodów wysokich hiperglikemii kończących się kwasicą ketonową [92].

W analizowanej przeze mnie grupie ciężarnych również zaobserwowano poprawę wyrównania metabolicznego cukrzycy niezależnie od rodzaju prowadzonej terapii. Odsetek hemoglobiny glikowanej obniżył się zarówno w grupie MDI i CSII w stosunku do wartości wyjściowych wynoszących odpowiednio 7,5% i 7,3%. W drugim trymestrze spadł do poziomów rekomendowanych przez PTD (odpowiednio 6,1% i 6,0%), a w trzecim trymestrze również był niższy niż na początku ciąży (odpowiednio 6,5% i 6,3%). W obu grupach uległy poprawie wartości średnich dobowych glikemii, glikemii porannych, poposiłkowych i nocnych. Uwagę zwraca fakt, że glikemie na czczo i nocne w grupie pacjentek na pompach insulinowych do końca ciąży pozostały w zakresach docelowych, zgodnych z rekomendacjami, podczas gdy pomiary u pacjentek na MDI były wyższe [89,90]. Pozwala to domniemać, że stabilne i ciągle podawanie insuliny bazalnej pompą insulinową, zapewnia normoglikemię w godzinach nocnych i porannych skuteczniej od podanych penem bolusów z insuliną długodziałającą. W analizowanej przeze mnie grupie nie stwierdziłam różnicy

w ilości incydentów hipoglikemii zarówno w przebiegu ciąży, jak i wśród dzieci matek z obu grup. Korzystny i istotny statystycznie wpływ insulinoterapii ciągłym podskórnym wlewem insuliny odnotowałam natomiast w mniejszym procencie hiperglikemii poposiłkowych w drugim (15% vs 4,5%) i w trzecim (22,5% vs 7,7%) trymestrze ciąży w stosunku do grupy leczonej za pomocą MDI. Pompa insulinowa z funkcją kalkulatora bolusa pozwala pacjentce na precyzyjne przeliczenie wielkości bolusa do posiłkowego z uwzględnieniem aktualnego poziomu glikemii, wartości docelowych glikemii, jakie chce po posiłku uzyskać, ewentualnej insuliny aktywnej i czasu aktywności insuliny. Umożliwia ona również podanie bolusa przedłużonego na wymienniki białko-tłuszczowe, co pozwala na precyzyjniejsze rozłożenie podawanej insuliny na spożywany posiłek, a tym samym na zapobiegnięcie incydentom hiper i hipoglikemii. Dzięki temu prawdopodobnie widoczna jest różnica w ilości odnotowanych hiperglikemii między grupami.

W obecnej diagnostyce i monitorowaniu stanu wyrównania metabolicznego chorych na cukrzycę pomocnym jest oznaczanie odsetka hemoglobiny glikowanej, gdyż daje ona obraz 6-8 tygodniowego kształtowania się gospodarki węglowodanowej organizmu [93]. Badanie DCCT wykazało, że niższy jej odsetek koreluje ze zmniejszeniem ryzyka mikro i makroangiopatii, a American Diabetes Association uznało ten parametr za kluczowy w kontroli optymalizacji leczenia [94-96]. Doświadczenia kliniczne pokazują jednak, że HbA1c nie zapewnia jednoznacznego obrazu wyrównania cukrzycy. Jako średnia pomiarów traci na znaczeniu przy profilach o dużej zmienności i wysokiej amplitudzie odchyień. Kolejne badania wykazały, że odsetek stężenia HbA1c, wartość średniej dobowej glikemii i poziomy zmienności glukozy posiadają niezależną od siebie rolę w określaniu indywidualnego dla pacjenta ryzyka wystąpienia hipoglikemii [97,98]. Dobowe profile glikemii pacjentek z obu badanych przeze mnie grup zostały poddane analizie wybranymi parametrami zmienności glikemii. Pomimo braku istotnych statystycznie różnic między grupami, na uwagę zasługuje fakt, że we wszystkich analizowanych wskaźnikach obie grupy uzyskują wyniki znacznie lepsze od populacji pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 niebędących z ciąży [88]. Grupa pacjentek leczonych za pomocą CSII na początku ciąży prezentowała gorsze wyrównanie metaboliczne. Świadczą o tym wskaźniki Lability Index (Li) i J-Index, których wartości przekraczają poziomy uznane za prawidłową wartość. W grupie ciężarnych leczonych za pomocą MDI stwierdzono jedynie podwyższony wskaźnik Labitivity Index. W drugim trymestrze ciąży mobilizacja i motywacja do utrzymania stabilnego stanu normoglikemii, znajduje odzwierciedlenie we wszystkich wskaźnikach zmienności glikemii. Zrównują się one z wartościami uzyskiwanymi w zdrowej populacji. Większa

elastyczność prowadzenia leczenia pacjentek na pompach, rozumianą jako możliwość precyzyjnego modyfikowania wlewu dawki podstawowej i dokładności w podawaniu bolusów doposiłkowych, odzwierciedla się w trzecim trymestrze ciąży, gdy zapotrzebowanie na insulinę zaczyna się obniżać. Wskaźnik labilności glukozy wśród pacjentek leczonych za pomocą CSII pozostaje w granicach wartości zdrowej populacji, natomiast grupa leczona MDI mieści się poza zalecanymi normami. Wnioski płynące z analizy zmienności glikemii są dość jednoznaczne. Przy podawaniu insuliny wstrzykiwaczem typu pen, nie udaje się u pacjentki szybko skorelować dawki insuliny w przypadku nagłych zmian zapotrzebowania, a pompa insulinowa, przez możliwość precyzyjnej modyfikacji dawki, pozwala dopasować podaż insuliny bazalnej indywidualnie do potrzeb danej pacjentki i do odchyłeń w jej profilu glikemii. Podobne obserwacje przedstawili Prieto-Tenreiro i wsp., w badaniu, które analizowało korzyści z zastosowania ciągłego podskórnego wlewu insuliny u pacjentów z dużą zmiennością glikemii. Autorzy wykazali, że terapia za pomocą CSII pozwala na poprawę wskaźników zmienności glukozy, zwłaszcza tych o bardzo chwiejnej amplitudzie, zmniejsza także ryzyko wystąpienia stanów hipoglikemii [99].

U kobiety ciężarnej zmienia się metabolizm gospodarki węglowodanowej, a sama ciąża staje się czynnikiem diabetogennym. Rozwijający się płód zaburza dotychczasową równowagę hormonalną organizmu. Pojawiający się laktogen łożyskowy, wzrost stężenia estrogenów, progesteronu i kortyzolu z jednej strony zapewniają prawidłowe warunki dla rozwoju dziecka, z drugiej zaś są czynnikami antyinsulinowymi dla organizmu matki. W skutek ich działania dochodzi do pogorszenia tolerancji węglowodanów, wzrostu obwodowej insulinooporności, a tym samym wolniejszego działania podawanej insuliny egzogennej. W wyniku hipoglikemii, u których podstawy leży szybkie wychwytywanie glukozy od matki do płodu, organizm wyczerpuje zapasy glikogenu w wątrobie [100]. Cała wyżej opisana sytuacja kliniczna stanowi bardzo duże wyzwanie dla doboru odpowiedniej dawki insuliny. Ciężarne są jednak bardzo zmotywowaną grupą pacjentek i niezależnie od modelu insulinoterapii obserwuje się często, mimo narastającej insulinooporności, że zapotrzebowanie na insulinę w przebiegu ciąży nie rośnie proporcjonalnie do zwiększającej się masy ciała, a czasem nawet obniża się [101]. Wielu autorów pokazało korzystny efekt leczenia osobistą pompą insulinową, bowiem zapotrzebowanie na insulinę często było znacząco niższe niż w czasie leczenia MDI (91, 102-104). Również w badanej przeze mnie grupie ciężarnych odnotowałam spadek zapotrzebowania na insulinę u pacjentek leczonych pompami insulinowymi zarówno w drugim, jak i trzecim trymestrze ciąży, w stosunku do początku ciąży. Potwierdziłam również ważny klinicznie fakt, że prawidłowo prowadzona

edukacji przestrzeganie odpowiedniej podaży węglowodanów, z uwzględnieniem węglowodanów złożonych i indeksu glikemicznego umożliwia u ciężarnej podaż insuliny w dawkach mniejszych niż na początku ciąży, bez szkody dla płodu. Ciężarna musi być świadoma tego, że nieustanne zwiększanie dawki insuliny w celu uzyskania normoglikemii jest błędnym kołem, które podnosi jej insulinooporność i doprowadza do ciągłego wzrostu dawek insuliny. Mimo pozornego wyrównania metabolicznego dochodzi do przeinsulinowania ciężarnej, co prowadzi wielokrotnie do nadmiernego wzrastania płodu [98].

Kolejnym aspektem wyrównania metabolicznego poruszonym w insulinoterapii pacjentek w ciąży jest przyrost ich masy ciała w przebiegu ciąży oraz masy dzieci przez te pacjentki rodzonych. Prawidłowy przyrost masy ciała zależy jest od wyjściowego BMI i u pacjentek otyłych nie powinien on przekroczyć 7 kg, podczas gdy u kobiet z niedowagą może on wynieść nawet 18 kg [6,7]. Zachowanie tych zaleceń jest bardzo ważne zarówno dla dobrostanu matki jak i płodu. Należy pamiętać, że właśnie w tkance tłuszczowej doszukuje się działania progesteronu, jako jednego z antagonistów insuliny [105]. Tym samym, im większa zawartość procentowa tkanki tłuszczowej, tym większe dawki insuliny będą potrzebne do utrzymania normoglikemii ciężarnej. Dieta ciężarnej rzutuje nie tylko na jej organizm, ale również na rozwijający się płód. Zbyt duża podaż węglowodanów, które na zasadzie dyfuzji ułatwionej przechodzą przez łożysko, stymuluje wzmożoną produkcję insuliny płodowej i insulinopodobnych czynników wzrostu IGF, które determinują nadmierne wzrastanie dziecka. Cyganek i wsp. w analizie badanej grupy ciężarnych odnotowała większy przyrost masy ciała u pacjentek na CSII [106]. Tendencja ta wydaje się być skutkiem łatwości w podawaniu bolusów doposiłkowych bez konieczności wykonywania wkłuc penem. Pacjentka swobodniej prowadzi dietę, gdyż podanie kolejnej dawki insuliny nie wymaga od niej kolejnego wkłucia. Nie zdaje sobie sprawy, że ceną utrzymania normoglikemii jest podawanie coraz większych dawek insuliny i zwiększanie tym samym insulinooporności. Volpe i wsp oraz Chen i wsp. w swoich doniesieniach nie stwierdzają różnic w przyroście masy ciała między terapią MDI a CSII [102,107]. W badanych w mojej pracy grupach ciężarnych również nie stwierdziłam istotnej statystycznie różnicy w przyroście masy ciała w przebiegu ciąży między badanymi grupami. Jest on nieznacznie mniejszy w grupie pacjentek na pompach insulinowych (12 kg vs 12,5 kg). Również w analizie przyrostu masy ciała w stosunku do wyjściowego wskaźnika BMI wykazałam, że u 74% pacjentek na CSII i 63% pacjentek na MDI przyrost masy ciała był prawidłowy i odpowiadał zaleceniom PTG i PTD [89,90].

Niepokojący jest jednak fakt, że średnia wartość BMI w obu grupach pacjentek na początku ciąży mieściła się w zakresie wartości prawidłowych, a w trzecim tryestrze obie grupy odpowiadały kryteriom otyłości. W przeprowadzonych przeze mnie badaniach należy zauważyć, że największy odsetek zbyt dużego przyrostu masy ciała zanotowano u pacjentek z BMI powyżej 25 kg/m² na początku ciąży (53% w grupie na MDI i 50% w grupie na CSII). Nadwaga i otyłość jest silnym czynnikiem metabolicznym, który mimo optymalizacji leczenia nie pozwala na utrzymanie prawidłowego przyrostu masy ciała i w grupie tych pacjentek obserwujemy u połowy z nich przekroczenie zalecanego limitu, niezależnie od rodzaju stosowanej insulinoterapii. Uświadamia to ważny klinicznie fakt, że bardzo ciężko zmienić nawyki żywieniowe u pacjentek z nadwagą i otyłością. Jednocześnie stwarza to u nich większe ryzyko powikłań położniczych, gdyż łącznie dwóch niekorzystnych czynników jakimi są otyłość i cukrzyca, predysponuje do kolejnych zaburzeń metabolicznych i progresji schorzeń naczyniowych.

U pacjentek z prawidłową masą ciała na początku ciąży odsetek zbyt dużego przyrostu masy ciała jest znacząco mniejszym problemem (26% na MDI vs 15% na CSII). Pompy insulinowe są zatem narzędziem, które przy braku niekorzystnego działania metabolicznego jakim sprzyja otyłość, ułatwiają stabilizację przyrostu masy ciała w ciąży.

Kolejnym elementem wyrównania metabolicznego, który należy poddać ocenie u ciężarnej chorującej na cukrzycę są parametry lipidowe. W czasie ciąży obserwujemy wzrost w surowicy wszystkich frakcji lipidowych, a w szczególności triglicerydów. Ta fizjologiczna hiperlipidemia pozwala na dostarczenie niezbędnych dla prawidłowego rozwoju płodu kwasów tłuszczowych. Jednak już w latach 80 Knopp i wsp. obserwowali u kobiet ciężarnych, chorujących na cukrzycę, nieprawidłowe zmiany parametrów lipidowych [108]. Nasiloną insulinooporność i podwyższony poziom estrogenów prowadzą do zmian w metabolizmie lipoprotein. Zmiany te zaburzają transport i metabolizm lipidów, przez nasilenie lipolizy w tkance tłuszczowej i zwiększone uwalnianie z niej wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) oraz glukozy [109]. Powstałe w ten sposób substraty są wykorzystane w wątrobie do produkcji VLDL (lipoprotein bardzo małej gęstości), glukoneogenezy i syntezy ciał ketonowych. Tym samym w skutek dyslipidemii, która prowadzi do stresu oksydacyjnego i dysfunkcji śródbłonna, u ciężarnych zwiększa się ryzyko stanu przedrzucawkowego, porodu przedwczesnego i makrosomii płodu [109-110].

W badanych grupach ciężarnych również zaobserwowałam podobnie jak Emet i wsp. wzrost wszystkich aterogennych frakcji lipidowych, a w szczególności triglicerydów, których przyrost był 3,5-krotnie większy w stosunku do poziomu z początku ciąży. Nie wykazałam

jednak różnicy statystycznej między badanymi metodami leczenia. Brak jest jednoznacznych danych w literaturze badających wpływ hipertriglicydemii na powikłania położnicze i naczyniowe. Toescu i wsp, wykazali dodatnią korelację podwyższonego poziomu TG ze stanem przedrzucawkowym i odsetkiem LGA [95]. Podobnie Ghio i wsp., zbyt wysokiemu stężeniu TG przypisują wzrost ryzyka stanu przedrzucawkowego i przedwczesnego porodu [110]. Schaefer-Graf i wsp. przeciwnie, w podwyższonym stężeniu lipidów odnajdują pozytywne działanie na płód w zabezpieczeniu jego potrzeb i nie wykazali negatywnego oddziaływania na jego masę [111]. W badanych przeze mnie grupach, wysoki poziom triglicerydów w przeciwieństwie do Winklera i wsp. korelował z wysoką masą urodzeniową noworodków [112]. Jednak w modelu regresji liniowej istotny statystycznie dla masy noworodków okazał się tylko poziom TG w II trymestrze ciąży. Potwierdza to uzyskane przez Kitajima i wsp. podobne wyniki [113]. Brak jednoznaczności w korelacji zmian parametrów lipidowych z gospodarką węglowodanową organizmu podkreśla również Ryckman i wsp. w obszernej metaanalizie 60 badań klinicznych ciężarnych. Jedyne powtarzającymi się zmianami był wzrost TG w przebiegu całej ciąży i spadek HDL w II i III trymestrze [114]. Dostępna literatura nie wykazuje różnic między rodzajem prowadzonej insulinoterapii a zmianami poziomów lipidów, co potwierdza uzyskane przeze mnie wyniki [114].

Przedmiotem mojej analizy była również progresja powikłań naczyniowych u badanych ciężarnych. Na początku objęcia opieką grupy uczestniczące w analizie nie różniły się pod względem obecności powikłań naczyniowych o charakterze nefropatii (7% MDI vs 11% CSII), retinopatii (14% MDI vs 16% CSII) i przewlekłego nadciśnienia tętniczego (11% MDI vs 10% CSII). W przebiegu ciąży skupiłam się na trzech najczęstszych aspektach powikłań mikro i makroangiopatycznych w ciąży: progresji retinopatii cukrzycowej, wystąpieniu nadciśnienia ciążowego i stanu przedrzucawkowego.

Dostępne w literaturze dane, nie określają jasno wartości odsetka HbA1c, przy którym zaczyna wzrastać ryzyko retinopatii cukrzycowej. Wyniki są rozbieżne i wahają się między 5,2% a 7,8% [115]. Wielu autorów podkreśla, że czynnikiem sprzyjającym powstawaniu zmian o charakterze retinopatii są wahania poziomów glikemii i brak stabilności wyrównania metabolicznego. Część autorów zwraca uwagę, że progresja tego powikłania może wiązać się ze zbyt szybkim wyrównaniem, które uzyskiwane jest przy pomocy pompy insulinowej [52,53]. Gwałtowne obniżenie odsetka HbA1c wiąże się, bowiem z częstymi stanami hipoglikemii, które powodują apoptozę pericytów w kapilarach siatkówki i zaburzają jej perfuzję prowadząc do retinopatii [116]. Laatikainen i wsp, właśnie w szybkim

i gwałtownym uzyskiwaniu stanu normoglikemii wykryli czynnik odpowiedzialny za powstawanie ostrej retinopatii niedokrwiennej [117].

Wśród badanych ciężarnych odsetek stanów hipoglikemii również nie różnił pacjentek leczonych MDI i CSII w żadnym z trymestrów i wynosił odpowiednio 4% do 5% w I trymestrze, 3% w obu grupach w II trymestrze i 2% do 3% w III trymestrze. Nieistotny statystycznie pozostał również odsetek progresji retinopatii w przebiegu ciąży i wyniósł 7,2% w grupie leczonej MDI i 4,1% w prowadzonej na CSII. Uzyskane w mojej pracy wyniki są zgodne z danymi Downie i Mukhopadhyay, którzy stabilne wyrównanie glikemii uważają za czynnik zmniejszający odsetek powikłań o charakterze retinopatii i nie wskazują różnicy w częstości progresji retinopatii między pacjentkami leczonymi za pomocą MDI a CSII [118-119].

Jak powszechnie wiadomo, nadciśnienie tętnicze i stan przedrzucawkowy często współistnieją z ciążą powikłaną wieloletnią cukrzycą [32]. Co interesujące, w badanej przeze mnie grupie zaobserwowałam wyższy odsetek zarówno incydentów wystąpienia nadciśnienia ciążowego i przypadków preklampsji w grupie pacjentek leczonych za pomocą CSII. Nie były to jednak wartości różniące się statystycznie. Potwierdziło to uzyskane przez Lapollę i wsp. dane z dziesięcioletniej obserwacji, którzy również nie zaobserwowali istotności statystycznej w obecności tych powikłań w obu modelach insulinoaterapii [120]. Większego odsetka zaburzeń związanych z nadciśnieniem tętniczym wśród pacjentek leczonych terapia pompową doszukuję się w wyższym udziale pacjentek z nefropatią na początku ciąży w tej grupie. Murotti i wsp. wykazali, że u pacjentki z niewydolnością nerek prawdopodobieństwo wystąpienia stanu przedrzucawkowego jest trzy razy wyższe niż u kobiet nieobciążonych tym schorzeniem [121].

Kolejnym, ważnym problemem są zaburzenia wzrastania płodu w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową, które mogą przejawiać się jako wzrastanie nadmierne (LGA), jak i opóźnione (SGA). Zbyt duże wzrastanie płodu jest spowodowane głównie hiperinsulinemią płodową, która jest wynikiem matczynej hiperglikemii [122]. Badania dotyczące wyrównania metabolicznego podczas ciąży, jako predyktora zaburzeń wzrastania dostarczają jednak sprzecznych wyników. Część autorów potwierdza, że podwyższony odsetek HbA1c w przebiegu ciąży jest istotnym elementem powstania LGA [123-124]. Combs i wsp. zaprzeczają jednak istotnej roli średniej glikemii, a uwagę zwracają za to na hiperglikemie poposiłkowe [125]. W ostatnich doniesieniach, w ciążach powikłanych niewielką hiperglikemią i otyłością matczyną dominują zaburzenia o typie LGA, podczas gdy w ciążach powikłanych mikroangiopatią cukrzycową, zwłaszcza cukrzycową chorobą nerek oraz

nadciśnieniem i stanem przedrzucawkowym, obserwuje się zwiększony odsetek SGA [126-127]. Świadczy to o roli innych pozaglikemicznych czynników mogących indukować zaburzenia wzrastania, czyli otyłości i towarzyszącym jej zaburzeniom lipidowym oraz roli powikłań naczyniowych. W badanych przeze mnie grupach ciężarnych nie znalazłam znamiennej statystycznie różnicy między średnią urodzeniową masą ciała w grupie leczonej za pomocą MDI a leczonych pompami. Wyniki moje są zgodne z wynikami Cypryk i wsp., którzy nie wykazali wpływu rodzaju stosowanej insulinoterapii na wystąpienie u noworodków zaburzeń wzrastania zarówno o typie LGA, jak i SGA [128]. Należy jednak zauważyć, że w przedstawionej w tej rozprawie grupie leczonej za pomocą osobistej pompy insulinowej odsetek LGA był o kilka procent niższy niż w grupie leczonej za pomocą penów, z kolei odsetek SGA był w obu grupach bardzo zbliżony, a grupa leczona pompami była grupą pacjentek z bardziej powikłaną cukrzycą. Brak znamiennych statystycznie różnic w występowaniu zaburzeń wzrastania nie pozwala jednak na jednoznaczne wykazanie wyższości którejkolwiek z analizowanych metod intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii. Jednak z uwagi na fakt, że odsetek wszystkich zaburzeń wzrastania był niższy w grupie leczonej osobistymi pompami insulinowymi wydaje się, że ten model leczenia może przyczynić się do obniżania odsetka powyższych zaburzeń. Poszerzenie go o system ciągłego monitorowania glikemii może okazać się kolejnym narzędziem, które pomoże zrównać zaburzenia wzrastania ze zdrową populacją.

W modelu regresji liniowej predyktorami LGA okazały się: wiek ciężarnej, masa jej ciała w I trymestrze ciąży, odsetek HbA1c w III trymestrze ciąży, czas trwania cukrzycy, klirens kreatyniny we wszystkich trymestrach i stężenie TG w II trymestrze. Jest to kolejny dowód, że u dobrze wyrównanej metabolicznie ciężarnej wystąpienie zbyt dużej masy urodzeniowej płodu jest uzależnione od wielu czynników.

Sukces terapeutyczny w prowadzeniu ciężarnej chorującej na cukrzycę zawsze ma dwa aspekty: stan ciężarnej, ilość powikłań i stopień ich progresji oraz stan urodzonego noworodka.

W kolejnym etapie rozprawy przeanalizowałam różnice w częstości występowania powikłań wczesnej ciąży – poronień i wad wrodzonych płodu, jak i końcowego wyniku położniczego w badanych grupach. Wczesne utraty ciąży nadal pozostają powikłaniem o dużo wyższej częstości u kobiet z cukrzycą przedciążową, niż w zdrowej populacji kobiet ciężarnych. Za ich przyczynę uznaje się m.in. matczyną hiperglikemię, niedoczynność tarczycy, nadmierną masę ciała, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu i późny wiek ciężarnej [129-132]. Wśród kobiet leczonych za pomocą osobistych pomp insulinowych odnotowałam

dwa przypadki poronień, co stanowiło 2% leczonej tą metodą grupy, u pacjentek leczonych za pomocą wielokrotnych wstrzyknięciach insuliny wystąpiło szesnaście poronień, co odpowiednio stanowi 9% tej grupy. Analiza obrazu klinicznego tych pacjentek, u których wystąpiła wczesna utrata ciąży potwierdziła uzyskane przez Gutaja i wsp. wyniki, że ważnym predykatorem poronienia jest wiek matki i odsetek HbA1c w I trymestrze ciąży [133]. W grupie leczonej MDI pacjentki z poronieniami prezentowały znacznie gorsze wyrównanie metaboliczne cukrzycy w porównaniu z tymi, które urodziły zdrowe dzieci. Poronienie w tej grupie korelowało z brakiem wyrównania cukrzycy, licznymi stanami hiperglikemii, a tym samym narażeniem rozwijającego się zarodka na naturalny proces zaprogramowanej śmierci komórki [100]. Biorąc pod uwagę wczesny tydzień niepowodzeń i parametry metaboliczne w grupie pacjentek leczonych pompami insulinowymi można doszukiwać się przyczyny poronienia w wieku pacjentek i długości trwania choroby. W przedstawionych dwóch przypadkach poronień u pacjentek na CSII naturalne ryzyko wynikające z ich wieku $33,0 \pm 2,8$, wynosiło 25% [133].

Późna utrata ciąży – obumarcie wewnątrzmaciczne w badanej populacji wystąpiło u pięciu pacjentek. Choć nie różniło statystycznie obu badanych grup, odnotowałam cztery późne utraty u pacjentek na MDI i jedną u pacjentki na CSII. Przeprowadzona analiza dokumentacji wykazała, że pacjentka leczona pompą insulinową mimo ciężkiej klasy cukrzycy C/F, prezentowała optymalne wyrównanie glikemiczne (HbA1c w I trymestrze - 5,0%, w II trymestrze - 5,2%). Objęta opieką została już w piątym tygodniu ciąży z obecną już wtedy DUB $1,10 \text{ g/24h}$, ClCr $149,9 \text{ ml/min}$ i stężeniem kreatyniny $0,51 \text{ mg/dl}$. Natomiast pacjentki na MDI nie były obciążone powikłaniami naczyniowymi. Dwie z nich były przewlekłe źle wyrównane, o czym świadczy odsetek HbA1c w I trymestrze 9,5% i 9,7%, w II trymestrze odpowiednio 7,6% i 9,2%. Pozostałe dwie chore, z odsetkiem HbA1c w I trymestrze 8,5% i 6,0% nie zgłaszały się na wyznaczane hospitalizacje w klinice i pojawiły się dopiero w momencie obumarcia płodów. W tej grupie również parametr metaboliczny mógł odpowiadać za niepowodzenie.

Ocena wyniku położniczego uwzględniająca masę urodzeniową noworodka, tydzień i sposób ukończenia ciąży nie pokazuje różnicy istotnej statystycznie między grupą MDI a CSII [101, 134-136]. W przeprowadzonej analizie badane grupy różniły się jedynie tygodniem ukończenia ciąży na korzyść pacjentek prowadzonych na pompach insulinowych. Różnica ta wynika jednak ze znacznie większej liczby wczesnych utrat ciąży w grupie pacjentek leczonych MDI. Wykluczając poronienia uzyskałam wynik nieróżniący

statystycznie obu metod leczenia. Nie wykazałam również różnicy w odsetku porodów o czasie i porodów przedwczesnych między grupami.

Sposób ukończenia ciąży u pacjentki z cukrzycą przedciążową dalej poddawany jest szerokiej dyskusji. Przy braku wskazań wynikających z powikłań naczyniowych, makrosomii płodu, wad wrodzonych nie ma wskazań do rozwiązania pacjentki w trybie cięcia planowego [7]. Sytuacja może się diametralnie zmienić w wyniku toczącego się porodu, przy wystąpieniu nagłych objawów zagrożenia życia matki bądź płodu. Neff i wsp. w badanej populacji ciężarnych z cukrzycą wykazali istotną statystycznie różnicę w większym odsetku ciąż ukończonych drogą cięcia cesarskiego wśród pacjentek leczonych CSII. Potwierdził jednak, że była to grupa pacjentek ze znacznie dłuższym wywiadem chorobowym, a tym samym bardziej obciążona powikłaniami naczyniowymi [137]. W analizie sposobu ukończenia ciąży w porównywanych przeze mnie metodach leczenia nie wykazałam istotnej statystycznie różnicy w odsetku porodów fizjologicznych, porodów zabiegowych i cięć cesarskich. Kluczowym czynnikiem różniącym obie grupy były wskazania do porodów operacyjnych. Wśród pacjentek leczonych prz. użyciu penów w 41,5% czynnikiem dominującym były ostre objawy zagrożenia życia płodu, podczas gdy u ciężarnych leczonych CSII takie wskazanie wystąpiło tylko u 14% ciężarnych. Wskazaniem przeważającym u pacjentek na pompach była zaawansowana klasa cukrzycy, z powikłaniami naczyniowymi. Wskazanie takie jak: makrosomia, wady płodu, brak postępu porodu, dystocja barkowa, położenie miednicowe, objawy zakażenia wewnątrzmacicznego, przedwczesne oddzielenie łożyska i oporne na leczenie naciśnię tętnicze były podobnie częste w obu grupach.

Większość dostępnych doniesień potwierdza brak wpływu stosowanej terapii na stan noworodka po porodzie [91, 101, 128]. Tylaviya i wsp. wykazali, jako jedyny istotny statystycznie parametr punktację Apgar, która była wyższa u dzieci matek leczonych CSII [103]. Analizowana przez mnie grupa noworodków nie różniła się pod względem żadnego z badanych parametrów: punktacji Apgar, pH z tętnicy pępowinowej, częstości występowania zespołu zaburzeń oddychania, depresji oddechowej, leczenia tlenoterapią, odsetkiem przypadków hiperbilirubinemii, hipoglikemii i ubytków w przegrodzie międzykomorowej. Dowodzi to faktu, że sama metoda insulinoterapii nie jest wyznacznikiem stanu noworodka. Potwierdza, że niezależnie od rodzaju leczenia najważniejsza jest jego optymalizacja i uzyskanie wyrównania metabolicznego, które pozwala zniwelować niekorzystne i silne oddziaływanie hiperglikemii na płód [101, 120, 134].

Podsumowanie wyników

1. W obu grupach ciężarnych parametry wyrównania metabolicznego: hemoglobina glikowana i średnia dobową glikemia uległy poprawie w każdym z trymestrów w stosunku do wartości wyjściowych.
2. W obu badanych grupach nie wykazano różnic w ilości incydentów hipoglikemii w żadnym z trymestrów. U pacjentek leczonych pompami insulinowymi w II i III trymestrze ciąży wystąpił statystycznie mniejszy odsetek incydentów hiperglikemii.
3. Profile lipidowe w obu grupach prezentowały opisywany w literaturze wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i TG, a spadek HDL.
4. Parametry nerkowe: stężenie kreatyniny, klirens kreatyniny i dobową utratę białka w dobowej zbiorce moczu w przebiegu ciąży uległy nieznacznemu pogorszeniu, nie różniąc się statystycznie w badanych grupach.
5. Wskaźniki zmienności glikemii w przebiegu ciąży nie różniły się statystycznie między badanymi populacjami.
6. Zaobserwowano spadek zapotrzebowanie na insulinę na kg/mc. w II i III trymestrze ciąży zarówno u pacjentek leczonych MDI, jak i CSII.
7. Stwierdzono brak różnicy w przyroście masy ciała w przebiegu ciąży w obu badanych grupach. Największy odsetek przyrostu masy ciała, ponad rekomendowane przez PTG i PTD wartości względem wyjściowego BMI, wystąpiły u pacjentek z nadwagą i otyłością.
8. Wyniki położnicze, poza ilością poronień i tygodniem ukończenia ciąży nie różniły się pomiędzy grupami.
9. W grupie leczonej za pomocą MDI odsetek cięć cesarskich z powodu objawów zagrożenia życia płodu był znamienne wyższy niż w grupie CSII, w której najczęstszym wskazaniem do cięcia cesarskiego była cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi.
10. Odnotowane wczesne i późne utraty ciąży w grupie MDI korelowały z przewlekłym złym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy i nefropatią.

VII. Wnioski

1. Oba rodzaje intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii pozwalają na uzyskanie dobrego wyrównania metabolicznego ciężarnej. Zarówno pacjentki prowadzone na MDI, jak i CSII prezentują poprawę wyników wyrównania metabolicznego w przebiegu ciąży.
2. Korzystny wpływ CSII wykazano w niższym odsetku incydentów hiperglikemii u leczonych ciężarnych.
3. Nie wykazano wyższości żadnej z metod leczenia w zmniejszaniu liczby powikłań naczyniowych w trakcie ciąży.
4. Rodzaj stosowanej insulinoterapii pozostawał bez znaczenia statystycznego dla wyniku położniczego i liczby powikłań okołoporodowych obu badanych grup.

VIII. Streszczenie

Autor: Urszula Mantaj

Tytuł: Przebieg ciąży i wyniki położnicze u kobiet z cukrzycą typu 1 leczonych za pomocą funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii przy użyciu wstrzykiwaczy typu PEN (MDI) oraz za pomocą osobistych pomp insulinowych (CSII).

Słowa kluczowe: cukrzyca przedciężowa, funkcjonalna intensywna insulinoterapia, MDI vs CSII

Wprowadzenie: Ciążą u kobiety z cukrzycą pozostaje nadal ciążą wysokiego ryzyka. Podstawą bezpiecznego prowadzenia ciąży u pacjentki chorującej na cukrzycę jest jej planowanie. Dzięki dobremu wyrównaniu metabolicznemu minimalizuje się ryzyko pojawienia się i progresji powikłań naczyniowych, a także zwiększa szanse na urodzenie zdrowego dziecka. Nadzór nad ciążą należy rozpocząć jak najwcześniej, a leczenie diabetologiczne prowadzić za pomocą intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii.

Cel pracy: Porównanie dwóch rodzajów funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii (za pomocą wstrzykiwaczy (MDI) oraz przy użyciu pompy insulinowej (CSII) stosowanych w leczeniu ciężarnych z cukrzycą, w Klinice Położnictwa i Chorób Kobietych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2006-2010.

Materiał i metoda: Badaniem objęto 303 ciężarne z cukrzycą typu 1, które zachorowały co najmniej rok przed wdrożeniem do badania, były w ciąży pojedynczej i zostały objęte opieką położniczą przed 15 tygodniem ciąży. Grupy pacjentek na MDI (n=181) i CSII (n=122) w każdym z trymestrów ciąży porównano, pod względem wyrównania metabolicznego, pojawienia się bądź progresji powikłań naczyniowych i wyniku położniczego.

Wyniki: Ciężarne leczone za pomocą CSII pomimo tego, że na początku ciąży były bardziej obciążone pod względem: wieku, długości trwania choroby i ciężkości cukrzycy wg klasyfikacji White, w trakcie ciąży uzyskały wyniki takie same jak mniej obciążona grupa pacjentek leczonych za pomocą MDI. W obu grupach ciężarnych zaobserwowano znaczną poprawę wyrównania glikemii w przebiegu całej ciąży oraz pojedyncze przypadki manifestujące progresję zmian naczyniowych. Wśród pacjentek leczonych za pomocą osobistych pomp insulinowych wystąpiło znacznie mniej poronień, a analiza wyników prezentowanych przez pacjentki z niepowodzeniami w obu grupach wykazała, że poronienia

wystąpiły u ciężarnych znacznie gorzej wyrównanych metabolicznie. U dzieci matek leczonych za pomocą MDI występuje większy odsetek makrosomii w porównaniu z pacjentkami leczonymi CSII. U ciężarnych leczonych za pomocą CSII ciąża zakończona była średnio w 37 ± 4 tygodniu, co jest istotnie statystycznie później w porównaniu z pacjentkami na MDI 35 ± 7 . Wskazaniem do ukończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego wśród pacjentek leczonych za pomocą CSII w 60% były ciężkie powikłania związane z klasą cukrzycy, u pacjentek leczonych za pomocą MDI w 41,5% wskazaniem były objawy zagrożenia życia płodu.

Wnioski: 1. Oba rodzaje intensywnej funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii pozwalają na uzyskanie dobrego wyrównania metabolicznego ciężarnej. Zarówno pacjentki prowadzone na MDI, jak i CSII prezentują poprawę wyników wyrównania metabolicznego w przebiegu ciąży. 2. Korzystny wpływ CSII wykazano w niższym odsetku incydentów hiperglikemii. 3. Nie wykazano wyższości żadnej z metod leczenia w zmniejszaniu liczby powikłań naczyniowych w trakcie ciąży. 4. Rodzaj stosowanej insulinoterapii pozostawał bez znaczenia statystycznego dla wyniku położniczego i liczby powikłań okołoporodowych obu badanych grup.

IX. Abstract

Author: Urszula Mantaj

Title: Pregnancy and obstetric outcomes in women with type 1 diabetes treated with intensive functional insulin therapy using injectors type PEN (MID) and personal insulin pumps (CSII).

Key words: pregestational diabetes mellitus, functional insulin therapy, MDI vs CSII

Introduction: Pregnancy in women with diabetes still remains a high-risk pregnancy. The plan of pregnancy is the basis for the safe conduct of pregnancy in a patient with diabetes. Good metabolic leveling minimizes the risk of vascular complications and their progression. Chances of giving birth to a healthy baby also increase. In such cases supervision of pregnancy should begin as soon as possible, and diabetes treatment should be carried out by means of intensive functional insulin therapy.

Aim: Comparison of two types of functional intensive insulin therapy (using pens (MDI) and using the insulin pump (CSII)) used in the treatment of pregnant women with diabetes, in the Department of Obstetrics and Women's Diseases in Poznan in 2006-2010.

Materials and methods: The study included 303 pregnant with type 1 diabetes who suffered diabetes at least a year before the implementation of the study, were single pregnant and were covered by a obstetric care before 15 weeks of gestation. Subgroups of patients MDI (n = 181) and CSII (n = 122) in each of trimesters of pregnancy were compared in terms of metabolic control, the appearance or progression of vascular complications and outcome of obstetric.

Results: Pregnant treated with CSII despite the fact that early pregnancy was more heavily in terms of age, duration of disease and the severity of diabetes by classification White, during pregnancy obtained the same results as less heavily group of patients treated with MDI. In both groups of pregnant we observed a significant improvement in glycemic control in the whole course of pregnancy and single cases of manifest vascular disease progression. Among patients treated with insulin pumps were significantly fewer abortions, and analysis of the results presented by patients with setbacks in both groups showed that the miscarriage

occurred in pregnant aligned metabolically much worse. In children of mothers treated with MDI we can find a higher percentage of macrosomia in comparison with patients treated with CSII. In pregnant women treated with CSII pregnancy ended in 37 ± 4 week average, which is significantly later than patients on MDI 35 ± 7 . The indication for pregnancy termination by caesarean section among patients treated with CSII at 60% were severe complications associated with a class of diabetes, patients treated with MDI at 41.5% were indicated by life-threatening fetus symptoms.

Conclusions: Both types of functional intensive insulin therapy can produce good metabolic leveling of pregnant. Both patients, carried on MDI and CSII, present improvement of metabolic control during pregnancy. The beneficial effect of CSII has been showed in a lower percentage of incidents of hyperglycemia and glycemic variability stability. The type of insulin remained without statistical significance for the postnatal outcome in both studied subgroups.

X. Piśmiennictwo

1. Jarosz-Chobot P, Deja G. Terapia insulinowa — metody insulinoterapii. W: Otto-Buczkowska E (red.). Cukrzyca typu 1. Cornetis, Wrocław 2006: 93–100.
2. Lamoureux EL, Wong TY. Diabetic retinopathy in 2011: further insights from new epidemiological studies and clinical trials. *Diabetes Care*. 2011; 34(4): 1066-1067.
3. Wierusz-Wysocka B. Leczenie cukrzycy typu 1. W: Sieradzki J, Wierusz-Wysocka B (red.). Cukrzyca typu 1 u osób dorosłych. Termedia 2012: 99-128.
4. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
5. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*, 1998; 15: 539-553
6. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabet Klin*. 2014; 3 (A): 1-49.
7. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą – aktualizacja. *Ginekol Pol*. 2014; 85: 476-478.
8. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second report. Geneva, WHO, 1980. Technical Report Series 646.
9. World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, WHO, 1985. Technical Report Series 727.
10. Kuzuya T, Matsuda A. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care*, 1997; 20: 219-220.
11. Colman PG, Thomas DW, Zimmet PZ, et al. New classification and criteria for diagnosis of diabetes mellitus. The Australasian Working Party on Diagnostic Criteria for Diabetes Mellitus. *N. Z. Med J.*, 1999; 112 (1086): 139-141.
12. White P. Pregnancy complicating diabetes. *The American journal of medicine*, 1989; 5 (7): 609–616.
13. Colstrup M, Mathiesen ER, Damm P, et al. Pregnancy in women with type 1 diabetes: have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26 (17): 1682-1686.
14. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011; 34(1): 11- 61.

15. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94(3): 311-21.
16. Wender-Ożegowska E. Cukrzyca. W: *Położnictwo. Tom 2. Medycyna matczyno-płodowa. Rozdział: Choroby matki wikłające przebieg ciąży.* Red. Bręborowicz G. Warszawa: Wydawnictwo Lekarski PZWL, 2012: 425-451.
17. Feig DS, Palda A. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 2002; 359: 1690-1692.
18. De Hertogh R. Maternal diabetes and embryonic development. In: Djelmiš J, Desoye G, Ivanišević M. (eds). *Diabetology of Pregnancy.* Front Diabetes. Basel, Karger 2005, (17): 58–61.
19. Eriksson UJ, Wentzel P, Hod M. Clinical and experimental advances in the understanding of diabetic embryopathy; In Hod M, Jovanovic L, Di Renzo JC, de Leiva A, Langer O (eds). *Textbook of Diabetes and Pregnancy.* London, Martin Dunitz 2003: 262–275.
20. Hod M, Melamed N. Perinatal mortality in pregestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 104: 20-24.
21. Macintosh M, Fleming K, Bailey J, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of woman with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38856.692986.AE.
22. Diabetes and Pregnancy Group. French multicentric survey of outcome of pregnancy in woman with pregestational diabetes. *Diabetes care.* 2003; 26: 2990-2993.
23. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal- Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 364-369.
24. Wender-Ożegowska E, Iciek R, Wanic-Kossowska W i wsp. Niewydolność nerek w przebiegu nefropatii cukrzycowej w ciąży. *Ginekol Pol* 2007; 78: 411-413.
25. Wender-Ożegowska E, Zawiejska A, Brązert J. Ciąża u kobiety chorej na cukrzycę – historia a dzień dzisiejszy. *Ginekol Pol* 2006; 77: 962-972.
26. Steel J.M. Autonomic neuropathy in pregnancy. *Diabetes Care* 1989; 12: 170-171.
27. Sobczak M, Wilczyński J. Cukrzyca a ciążą. W: *Położnictwo.* Red. Bręborowicz G. Warszawa: Wydawnictwo Lekarski PZWL, 2002: 314-328.

28. Wójcikowski C. Diabetologiczne aspekty prowadzenia ciąży powikłanej cukrzycą. *Diabetologia Praktyczna* 2003; 4: 1-6.
29. Rażna I, Czech A. Model opieki diabetologiczno-położniczej w świetle własnych badań. *Problemy matki. Medycyna Metaboliczna* 2003; 7: 19-39.
30. Wender-Ozegowska E, Wroblewska K, Zawiejska A, et al. Threshold values of maternal blood glucose in early diabetic pregnancy- prediction of fetal malformations. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84: 17-25.
31. Manderson J, Mullan C, Patterson D, et al. Cardiovascular and metabolic abnormalities in the offspring of diabetic pregnancy. *Diabetologia.* 2002; 45: 991-996.
32. Wroblewska-Seniuk K, Wender-Ozegowska E, Szczapa J. Long-term effects of diabetes during pregnancy on the offspring. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10: 432-440.
33. Dunne FP. Pregeststional Diabetes Mellitus and Pregnancy. *TEM* 1999; 10 (5): 179-182.
34. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43(1): 79-82.
35. Miodovnik M, Lavin JP, Knowles HC, et al. Spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1984; 150: 372-376.
36. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health: Pregnancy in Women with Type 1 and Type 2 Diabetes in 2002-03 in England, Wales and Northern Ireland. CEMACH London 2005.
37. Czeszyńska MB. Noworodek matki z cukrzycą – przeszłość, teraźniejszość, przyszłość. *Klinika Pediatryczna* 2006; 76: 828-837.
38. Manderson JG, Mullan B, Patterson CC, et al. Cardiovascular and metabolic abnormalities in the offspring of diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2002; 45 (7): 991-996.
39. Barker D.J. The developmental origins of adult disease. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2004; 23 (6), 588S-595S
40. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 10: 1077-1081.
41. Fall CHD, Vijayakumar M, Barker DJP, et al. Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *BMJ*, 1995; 310: 17-19.

42. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-67.
43. Law CM, de Swiet M, Osmond C, et al. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 1993; 306: 24-27.
44. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, et al. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301: 259-262.
45. Plagemann A. A matter of insulin: Developmental programming of body weight regulation. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, 2008; 21: 143-148.
46. Reusens B, Ozanne SE, Remacle C. Fetal determinants of type 2 diabetes. *Current Drug Targets* 2007; 8: 935-941.
47. Khan IY, Dekou V, Douglas G, et al. A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005; 288: R127-R133.
48. Koukkou E, Ghosh P, Lowy C, et al. Offspring of normal and diabetic rats fed saturated fat in pregnancy demonstrate vascular dysfunction. *Circulation* 1998; 98: 2899-2904.
49. Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Experimental IUGR and later diabetes. *J. Intern. Med.* 2007; 261: 437-452.
50. American Diabetes Association: Position statement. Diabetes retinopathy. *Diabetes Care* 2001; 21 (1): S47 2005.
51. Ciszewska J, Turczyńska M, Świtka-Bachnik E, et al. *Okulistyka* 2007; 10: 20-23.
52. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995; 18 (5): 631-637.
53. Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, et al. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in Type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2001; 18: 573-577.
54. Wender-Ożegowska E, Zawiejska A, Pietryga M, et al. Effect of pregnancy on diabetic vascular complications? *Ginekol. Pol.* 2004; 75: 342-351.
55. The Diabetes Control And Complications Trial Research Group: Effect of Pregnancy on Microvascular Complications Trial. *Diabetes Care*, 2000; 23: 10844-1091.
56. Todorova K, Mazneikova V, Ivanov S. Can education during pregnancy improve the perinatal outcome in diabetic pregnancies? *Akush Ginekol (Sofia)* 2004; 43 (3): 21.

57. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983; 32 (2): 64-78.
58. Kokot F. Choroby wewnętrzne. Tom I. Choroby nerek i dróg moczowych. PZWL. Warszawa 2002.
59. American Diabetes Association: Position Statement. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 1998; 21 (1): S50-S53.
60. Parving HH, Chaturvedi N, Viberti G, et al. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 2002; 25(2): 406-7.
61. Miodovnik M, Rosenn BM, Khoury JC, et al. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174(4): 1180-1190.
62. Carr DB, Koontz GL, Gardella C, et al. Diabetic nephropathy in pregnancy: suboptimal hypertensive control associated with preterm delivery. *Am. J. Hypertens.*, 2006; 19: 513-519.
63. How HY, Sibai B, Lindheimer M, et al. Is early – pregnancy proteinuria associated with an increased rate of preeclampsia in women with pregestational diabetes mellitus? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004; 190: 775-778.
64. Ekblom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, et al. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care*, 2001; 24: 1739-1744.
65. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 561-568.
66. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002; 288: 2579-2588.
67. Sullivan KA, Feldman EL. New developments in diabetic neuropathy. *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 5: 586-590.
68. Low P, Kihara M, Cameron N, et al. Cause and effect of ischaemia in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 1993; 10 (2): 52S-55S.
69. Herman WH, Aubert RE, Engelgau MM, et al. Diabetes mellitus in Egypt: glycaemic control and microvascular and neuropathic complications. *Diabe. Met.* 1998, 15: 1045-1051.
70. Temple RC, Aldridge VJ, Murphy HR. Prepregnancy care and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(8): 1744-9.
71. Azar M, Lyons TJ. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Minerva Endocrinol.* 2013; 38(4): 339-49.

72. Wender-Ożegowska E Gutaj P, Szczepanek U, et al. Influence of pregnancy planning on obstetrical results in women with pregestational diabetes mellitus. *Ginekol. Pol.* 2010; 81(10): 762-767.
73. Miodovnik M, Mimouni F, Siddiqi TA, et al. Periconceptional metabolic status and risk for spontaneous abortion in insulin-dependent diabetic pregnancies. *Am. J. Perinatol.* 1988; 5 (4): 368-373.
74. Hawthorne G. Preconception care in diabetes. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005; 10: 325-332.
75. Diabetes and Pregnancy Group. French multicentric survey of outcome of pregnancy in woman with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2990-2993.
76. Langer O, Conway DL. Level of glycemia and perinatal outcome in pregestational diabetes. *J. Matern. Fetal Med.* 2000; 9: 35-41.
77. Lambie CG. Diabetes and pregnancy. *J.Obstet. Gynaecol. Br. Emp.* 1926; 33: 25-30.
78. Wirusz-Wysocka B, Gawrecki A. Ciągłe monitorowanie glikemii. W: Wierusz-Wysocka B, Gawrecki A (red.). *Osobiste pompy insulinowe i ciągłe monitorowanie glikemii.* Termedia 2014: 286-439.
79. Mohammadbeigi A Farhadifar F, Soufi Zadeh N, et al. Fetal macrosomia: risk factors, maternal, and perinatal outcome. *Ann Med Health Sci Res.* 2013; 3(4): 546–550.
80. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 675–85.
81. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract.* 2004; 10(2): 4–9.
82. Curet LB, Izquierdo LA, Gilson GJ, et al. Relative effects of antepartum and intrapartum maternal blood glucose levels on incidence of neonatal hypoglycemia. *J Perinatol.* 1997; 17: 113–115.
83. Cyganek K. Specyfika terapii za pomocą osobistej pompy insulinowej w ciąży (zasady stosowania, wskazania i problemy). W: Sieradzki J (red.). *Zastosowanie osobistych pomp insulinowych w leczeniu chorych na cukrzycę.* PZWL 2015: 225-246.
84. Riviello C, Mello G, Jovanovic LG. Breastfeeding and the basal insulin requirement in type 1 diabetic women. *Endocr Pract.* 200; 15(3): 187-93.

85. Wirusz-Wysocka B, Gawrecki A. Osobiste pompy insulinowe. W: Wierusz-Wysocka B, Gawrecki A (red.). Osobiste pompy insulinowe i ciągłe monitorowanie glikemii. Termedia 2014; 24-284.
86. Gawrecki A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Wierusz-Wysocka B. Praktyczne wskazówki w leczeniu cukrzycy u osób dorosłych za pomocą osobistej pompy insulinowej. ViaMedica 2011; 7-55.
87. Matejko B, Klupa T. Optymalizacja stosowania osobistej pompy insulinowej. Ciągłe monitorowanie glikemii. W: Sieradzki J (red.). Zastosowanie osobistych pomp insulinowych w leczeniu chorych na cukrzycę. PZWL 2015; 156-167.
88. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, et al. Normal Reference Range for Mean Tissue Glucose and Glycemic Variability Derived from Continuous Glucose Monitoring for Subjects Without Diabetes in Different Ethnic Groups. Diabetes Technol Ther. 2011; 13(9): 921-928.
89. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2011. Diabetologia Praktyczna 2011; 12 (A): 1-46.
90. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą Ginekol Pol. 2011; 82: 474-479.
91. Buruttomesso D, Bonomo M, Costa S, et al. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). Diabetes Metab. 2011; 37(5): 426-31.
92. Pitocco D, Rizzi A, Scavone G, et al. Fields of application of continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of diabetes and implications in the use of rapid-acting insulin analogues. Minerva Endocrinol. 2013; 38(3): 321-328.
93. Goldstein DE, Little RR, Wiedmayer HM, et al. Glycated hemoglobin: methodologies and clinical applications. Clin Chem 1986; 32: B64-B70.
94. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.
95. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643-2653.

96. American Diabetes Association: Standards on medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (1): S4-S36.
97. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, et al. Relating mean blood glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 2553-2561.
98. Saisho Y, Tanaka C, Tanaka K, et al. Relationships among different glycemic variability indices obtained by continuous glucose monitoring. Published Online: November 15, 2014.
99. Prieto-Tenreiro A, Villar-Taibo R, Pazos-Couselo M, et al. Benefits of subcutaneous continuous insulin infusion in type 1 diabetic patients with high glycemic variability. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59(4): 246-253.
100. Wender-Ozegowska E. Czynniki wpływające na rozwój płodu w przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą. Supplement: *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia*. Red. Słomko Z. Ośrodek Wydawnictw Naukowych. Poznań 2000.
101. Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Ozegowska K, et al. Multiple daily injections of insulin versus continuous subcutaneous insulin infusion for pregnant women with type 1 diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013; 53 (2): 130-135.
102. Volpe L, Pancani F, Aragona M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose insulin injections in Type 1 diabetic pregnant women: a case-control study. *Gynecol Endocrinol.* 2010; 26 (3): 193-196.
103. Talaviya PA, Saboo BD, Joshi SR [et al.]. Pregnancy outcome and glycemic control in women with type 1 diabetes: a retrospective comparison between CSII and MDI treatment. *Diabetes Metab Syndr.* 2013; 7 (2): 68-71.
104. Mello G, Biagioni S, Ottanelli S, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple daily injections (MDI) of rapid-acting insulin analogues and detemir in type 1 diabetic (T1D) pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 22: 1-6.
105. Beaser R. Fine – tuning insulin therapy. *Postgraduate Medicine* 1992; 91: 323-330.
106. Cyganek K, Hebda-Szydło A, Kutra B, et al. Glycemic control and selected pregnancy outcomes in type 1 diabetes women on continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections: the significance of pregnancy planning. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12 (1): 41-47.
107. Chen R, Ben-Haroush A, Weismann-Brenner A, et al. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin

- injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197 (4): 404-405.
108. Knopp RH, Warth MR, Charles D, et al. Lipoprotein metabolism in pregnancy, fat transport to the fetus, and the effects of diabetes. *Biol Neonate.* 1986; 50 (6): 297-317.
109. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, et al. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2004; 106 (1): 93-98.
110. Ghio A, Bertolotto A, Resi V, et al. Triglyceride metabolism in pregnancy. *Adv Clin Chem.* 2011; 55: 133-53.
111. Schaefer-Graf UM, Meitzner K, Ortega-Senovilla H, et al. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. *Diabet Med.* 2011; 28(9): 1053-1059.
112. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, et al. Triglyceride-rich lipoproteins are associated with hypertension in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(3): 1162-1166.
113. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, et al. Maternal serum triglyceride at 24 - 32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 776 - 780.
114. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, et al. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2015; 122(5): 643-651.
115. Kim JM, Kim DJ. The optimal cutoff value of glycated hemoglobin for detection of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab J.* 2015; 39(1): 16-26.
116. Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klinke JA, et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2014; 57(4): 681-689.
117. Laatikainen L, Teramo K, Hieta-Heikurainen H, et al. A controlled study of the influence of continuous subcutaneous insulin infusion treatment on diabetic retinopathy during pregnancy. *Acta Med Scand.* 1987; 221(4): 367-376.
118. Downie E, Craig ME, Hing S, et al. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care.* 2011; 34(11): 2368-2373.

119. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197(5): 447-456.
120. Lapolla A, Dalfrà MG, Masin M, et al. Analysis of outcome of pregnancy in type 1 diabetics treated with insulin pump or conventional insulin therapy. *Acta Diabetol.* 2003; 40(3): 143-149.
121. Maruotti GM, Sarno L, Napolitano R, et al. Preeclampsia in women with chronic kidney disease. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(8): 1367-1369.
122. Lepercq J, Taupin P, Dubois-Laforgue D, et al. Heterogeneity of fetal growth in type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Metab.* 2001; 27: 339-344.
123. Johnstone FD, Mao JH, Steel JM, et al. Factors affecting fetal weight distribution in women with type I diabetes. *BJOG.* 2000; 107: 1001-1006.
124. Small M, Cameron A, Lunan CB, et al. Macrosomia in pregnancy complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1987; 10: 594-9.
125. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, et al. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care.* 1992; 15: 1251-1257.
126. Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M, et al. Serum leptin levels and the severity of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2000; 264:, 71–73.
127. Gonzalez-Gonzalez NL¹, Ramirez O, Mozas J, et al. Factors influencing pregnancy outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87(1): 43-49.
128. Cypriak K, Kosiński M, Kamińska P, et al. Diabetes control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes treated during pregnancy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118(6): 339-344.
129. Maconochie N, Doyle P, Prior S, et al. Risk factors for first trimester miscarriage – results from a UK-population-based case-control study. *BJOG.* 2007; 114: 170-186.
130. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82: 182-188.
131. Arck PC, Rucke M, Rose M, et al. Early risk factors for miscarriage a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online.* 2008; 17: 101-113.

132. Kaprara A, Krassas GE. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Hormones (Athens)*. 2008; 7: 294-302.
133. Gutaj P, Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, et al. Maternal factors predictive of first trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes. *Pol Arch Med Wewn*. 2013; 123: 21-28.
134. Evers IM, de Valk HW, Mol BW, et al. Macrosomia despite good glycemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002; 45: 1484-1489.
135. Kenaghan D, Farrell T, Hammond P, et al. Fetal growth in women managed with insulin pump therapy compared to conventional insulin. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 47-49.
136. Giménez M, Conget I, Nicolau J, et al. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetologica* 2007; 44(1): 34-37.
137. Neff KJ, Forde R, Gavin C, et al. Pre-pregnancy care and pregnancy outcomes in type 1 diabetes mellitus: a comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy. *Ir J Med Sci*. 2014; 183(3): 397-403.

Spis tabel

Tabela I. Klasyfikacja cukrzycy	8
Tabela II. Klasyfikacja cukrzycy przedciężowej wg P. White	9
Tabela III. Docelowe wartości glikemii i HbA1c dla ciężarnych chorujących na cukrzycę ...	11
Tabela IV. Przeciwwskazania do prokreacji u kobiet chorujących na cukrzycę	12
Tabela V. Powikłania występujące u płodów/ noworodków matek chorujących na cukrzycę	15
Tabela VI. Czynniki sprzyjające rozwojowi retinopatii związane z ciążą.....	18
Tabela VII. Zmiany wywołane w nerkach w przebiegu ciąży	19
Tabela VIII. Parametry podlegające ocenie przed ciążą u kobiety z cukrzycą.....	22
Tabela IX. Porównanie MDI i CSII	29
Tabela X. Rodzaje bolusów podawane za pomocą osobistej pompy insulinowej	30
Tabela XI. Zmienności glikemii [88]	33
Tabela XII. Charakterystyka badanej grupy	41
Tabela XIII. Parametry matczyne w czasie ciąży	43
Tabela XIV. Wyrównanie metaboliczne cukrzycy w przebiegu ciąży	44
Tabela XV. Parametry zmienności glikemii w przebiegu ciąży	45
Tabela XVI. Zapotrzebowanie na insulinę/kg masy ciała w przebiegu ciąży	46
Tabela XVII. Przyrost masy ciała w przebiegu ciąży	47
Tabela XVIII. Wynik położniczy	48
Tabela XIX. Stan noworodków	49
Tabela XX. Sposób ukończenia ciąży	50
Tabela XXI. Poronienia - analiza wyników	51
Tabela XXII. Porównanie parametrów matczynych między grupami z LGA	52
Tabela XXIII. Parametry matczyne w grupie leczonej MDI w zależności od urodzeniowej masy ciała noworodka	53
Tabela XXIV. Parametry matczyne w grupie leczonej CSII w zależności od urodzeniowej masy ciała noworodka	54
Tabela XXV. Predyktory LGA	55
Tabela XXVI. Ryzyko względne progresji retinopatii cukrzycowej CSII vs MDI	56
Tabela XXVIII. Ryzyko względne wystąpienia nadciśnienia ciążowego i stanu przedrzucawkowego CSII vs MDI	56
Tabela XXVIII. Ryzyko względne powikłań położniczych CSII vs MDI	56

Spis rycin

Rycina 1. Czynniki antyinsulinowe w ciąży	14
Rycina 2. Patomechanizm powikłań płodowych w ciąży powikłanej cukrzycą.....	16
Rycina 3. Oddziaływanie hipoglikemii na proces laktacji	25
Rycina 4. FIT z wykorzystaniem wstrzykiwaczy typu pen	27
Rycina 5. FIT z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej	28
Rycina 6. System ciągłego monitorowania glikemii.....	32
Rycina 7. Rozkład klas cukrzycy wg White w badanych grupach	42
Rycina 8. Przyrost masy ciała w stosunku do wyjściowego BMI w grupie leczonej MDI	47
Rycina 9. Przyrost masy ciała w stosunku do wyjściowego BMI w grupie leczonej CSII	48