

lek. med. Iwona Towpik

„Nowe kryteria diagnostyczne cukrzycy ciążowej  
a przebieg ciąży, stan noworodków i rozwój  
zaburzeń metabolicznych u badanych pacjentek.”

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Ewa Wender- Ożegowska

Poznań 2013

## Wykaz skrótów:

- ACHOIS Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (akronim tytułu badania klinicznego)
- ACTH Adrenocorticotropin hormon (hormon adrenokortykotropwy)
- ADA American Diabetes Association (Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne)
- 1,5AG 1,5 anhydroglucitol
- ATP Adenozynotrójfosforan
- BMI Body Mass Index (wskaźnik masy ciała)
- CI Confidence Interval (przedział ufności)
- DALI The Vitamin D and Lifestyle Intervention for Gestational Diabetes (akronim tytułu badania klinicznego)
- DNA kwas deoksyrybonukleinowy
- DM Diabetes Mellitus (cukrzyca)
- EASD European Association for the Study of Diabetes (Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą)
- Fe Ferrum (żelazo)
- FPG Fasting Plasma Glucose (glikemia na czczo)
- GADA Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies (przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego)
- GDM Gestational Diabetes Mellitus (cukrzyca ciążowa)
- GCT Glucose Chelange Test (test obciążenia glukozą)
- GH Growth hormone (hormon wzrostu, somatotropina)
- GLUT-1 Glucose Transporter-1 (transporter glukozy-1)
- GLUT-4 Glucose Transporter-4 (transporter glukozy-4)
- GnRH Gonadotrophin Releasing Hormone (hormon uwalniający gonadotropinę, gonadoliberyna)
- HAPO Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (akronim tytułu badania klinicznego)
- HDL High-density lipoprotein (frakcja lipoprotein o wysokiej gęstości)
- hCG Human Chorionic Gonadotropin (gonadotropina kosmówkowa)
- HLA Human Leukocyte Antigen-(układ antygenów zgodności tkankowej)
- HPL Human Placental Lactogen (ludzki laktogen łożyskowy)
- IADPSG International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group- Międzynarodowe Stowarzyszenie Cukrzycy i Cięży
- lb pound-funt (angielska jednostka masy, 1lb=0,45359237kg)
- ICA Islet Cell Antibodies (przeciwciała przeciwwyspowe)
- ICAM Intercellular Adhesion Molecule (międzykomórkowe cząsteczki adhezyjne)
- IDF International Diabetes Federation (Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna)

- IGF-I Insulin-like growth factor -I (insulinopodobny czynnik wzrostu-I)
- IGF-II Insulin-like growth factor -II (insulinopodobny czynnik wzrostu-II)
- IGT Impaired Glucose Tolerance (nieprawidłowa tolerancja glukozy)
- IFG Impaired Fasting Glucose (nieprawidłowa glikemia na czczo)
- IL-6 Interleukin-6 (interleukina-6)
- IRS-1 Insulin Receptor Substrate 1 (substrat receptora insulinowego 1)
- ITM Intima-Media Thickness- (grubość kompleksu błony śród-kowej i wewnętrznej)
- LADA Latent Autoimmune Diabetes in Adults (Utajona Autoimmunologiczna Cukrzyca u Dorosłych)
- LGA Large for Gestational Age (wyższa od należytnej->90 procentyla masa urodzeniowa noworodka)
- MFMU Maternal Fetal Medicine Unit (Oddział Medycyny Matczy-no-Płodowej)
- MODY Maturity Onset Diabetes of the Young (cukrzyca wieku dojrzałego u młodych, cukrzyca typu MODY)
- NDDG National Diabetes Data Group (jednostka strukturalna Narodowego Instytutu Cukrzycy, Chorób Przewodu Pokarmowe-go i Nerek wchodząca w skład Narodowego Instytutu Zdrowia i amerykańskiego Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej)
- NF-kB Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells-czynnik jądrowy kappa B (czynnik transkrypcyjny)
- NGSP National Glycated Standarization Program (Narodowy program standaryzacji hemoglobiny glikowanej)
- OGTT Oral Glucose Tolerance Test (Test doustnego obciążenia glukożą)
- PAI-1 Plasminogen activator inhibitor type 1 (Inhibitor aktywatora plazminogenu typu1)
- PDX-1 Pancreatic and duodenal homeobox 1 (czynnik transkrypcyjny trzustki i dwunastnicy odpowiedzialny za różni-cowanie się komórek B)
- PI-3 PI3-Kinase (kinaza 3-fosfatydyloinozytolu)
- PPR- $\gamma$  Peroxisome Proliferating Activated Receptor gamma (Receptor aktywowany proliferatorami peroksysomów typu gamma)
- PTD Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
- PTG Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
- RBP-4 Retinol Binding Protein-4 (Białko wiążące retinol-4)
- ROC Receiver Operating Characteristic (krzywa ROC)
- TNF- $\alpha$  Tumor Necrosis Factor-Alpha (czynnik martwicy nowotworów alfa)
- USA United States of America (Stany Zjednoczone Ameryki)
- Vit. witamina(y)
- vs versus ( w porównaniu)

- VCAM-1 Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (cząsteczka adhezyjna komórek naczyniowych 1)
- WHO World Health Organisation (Światowa Organizacja Zdrowia)
- WKT Wolne Kwasy Tłuszczowe
- WOBASZ Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności (akronim badania epidemiologicznego)

## Spis treści:

<b>1.Wstęp .....</b>	<b>7</b>
1.1.Cukrzyca: istota choroby, klasyfikacja, epidemiologia.....	7
1.2.Cukrzyca ciążowa (GDM) - zarys historii badań.....	9
1.3.Definicja i klasyfikacja cukrzycy ciążowej .....	12
1.4.Patofizjologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w ciąży fizjologicznej i powikłanej cukrzycą ciążową.....	15
1.5.Czynniki ryzyka cukrzycy ciążowej.....	22
1.6.Obraz kliniczny cukrzycy ciążowej, wpływ na przebieg ciąży oraz następstwa odległe.....	26
1.7.Diagnostyka cukrzycy ciążowej.....	40
<b>2.Cel pracy.....</b>	<b>53</b>
<b>3.Materiał i metodyka pracy.....</b>	<b>54</b>
3.1.Materiał.....	54
3.2.Metodyka.....	55
3.2.1.Podział badanych grup pacjentek .....	55
3.2.2.Charakterystyka porównawcza poszczególnych grup.....	56
3.2.3.Analiza parametrów gospodarki węglowodanowej uzyskanych w trakcie leczenia w czasie ciąży.....	57
3.2.4.Ocena występowania czynników ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz wybranych powikłań matczyńnych i płodo- wych w grupach badanych w zależności od wyników OGTT.....	58
3.2.5.Określenie zależności wystąpienia wybranych powikłań okresu ciąży oraz ryzyka rozwoju cukrzycy po ciąży od badanych parame- trów metabolicznych matki.....	58
3.2.6.Analiza częstości oraz rodzaju zaburzeń gospodarki węglowoda- nowej po ciąży u pacjentek w grupach z rozpoznaną GDM.....	59
3.2.7.Ocena uzyskanych wartości oraz częstości spełniania poszczegól- nych kryteriów rozpoznania GDM w badanych grupach pacjentek. .....	59
3.2.8.Ocena częstości spełniania nowych kryteriów diagnostycznych przez pacjentki z GDM oraz częstości spełniania kryteriów wg IADPSGw populacji ogólnej kobiet ciężarnych.....	59

3.2.9. Analiza statystyczna.....	59
<b>4. Wyniki i ich omówienie.....</b>	<b>60</b>
4.1. Charakterystyka badanych grup.....	60
4.2. Charakterystyka porównawcza badanych grup pacjentek.....	61
4.3. Analiza parametrów gospodarki węglowodanowej w trakcie leczenia w czasie ciąży.....	72
4.4. Ocena występowania czynników ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz wybranych powikłań matczynych i płodowych w grupach badanych w zależności od wyników OGTT .....	73
4.4.1. Wyniki uzyskane w Grupie A .....	73
4.4.2. Wyniki uzyskane w Grupie B .....	76
4.4.3. Wyniki uzyskane w Grupie C.....	81
4.5. Ocena zależności wystąpienia określonych powikłań okresu ciąży oraz ryzyka rozwoju cukrzycy po ciąży od wybranych parametrów metabo- licznych matki .....	84
4.6. Analiza częstości oraz rodzaju zaburzeń gospodarki węglowodanowej po ciąży u pacjentek z rozpoznaną GDM .....	88
4.6.1. Wyniki uzyskane w Grupie A .....	89
4.6.2. Wyniki uzyskane w Grupie B.....	90
4.7. Ocena uzyskanych wartości oraz częstości spełniania poszczególnych kryteriów rozpoznania GDM w badanych grupach pacjentek.....	90
4.8. Analiza częstości występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w populacji ogólnej kobiet ciężarnych w zależności od zastosowanych kryteriów.....	93
<b>5. Dyskusja .....</b>	<b>94</b>
<b>6. Wnioski .....</b>	<b>109</b>
<b>7. Streszczenie w języku polskim .....</b>	<b>110</b>
<b>8. Streszczenie w języku angielskim .....</b>	<b>113</b>
<b>9. Piśmiennictwo .....</b>	<b>116</b>

## 1. Wstęp

### 1.1. Cukrzyca: istota choroby, klasyfikacja i epidemiologia

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja i definicja cukrzycy zaproponowana została w 1997r przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA) i przyjęta przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 1999r.[1].

Określenie „cukrzyca” odnosi się do schorzenia metabolicznego o różnorodnej etiologii, charakteryzującego się przewlekłą hiperglikemią, z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczu i białek na skutek defektu wydzielania i (lub) działania insuliny. Skutki cukrzycy obejmują przewlekłe uszkodzenie, dysfunkcję i niewydolność różnych narządów.

Cukrzyca może ujawniać się charakterystycznymi objawami, takimi jak wzmożone pragnienie, nieostre widzenie i utrata masy ciała. W cięższych postaciach może się rozwinąć kwasica ketonowa lub nieketonowy stan hiperosmolarny, doprowadzające do śpiączki, a przy braku skutecznego leczenia do zgonu (cukrzyca typu 1). Często objawy nie są zbyt nasilone lub nieobecne, a hiperglikemia w stopniu wystarczającym do spowodowania zmian morfologicznych i czynnościowych występuje na długo przed rozpoznaniem choroby (cukrzyca typu 2). Do odległych następstw cukrzycy należą takie powikłania, jak: retinopatia mogąca doprowadzić do ślepoty, nefropatia, która może spowodować niewydolność nerek, oraz neuropatia, z którą wiąże się ryzyko owrzodzeń stóp, amputacji, rozwoju stawów Charcota oraz dysfunkcji układu autonomicznego, objawiającej się m.in. zaburzeniami czynności płciowych. Osoby z cukrzycą są obciążone zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej oraz miażdżycy tętnic obwodowych i mózgowych [1].

Aktualna, etiologiczna klasyfikacja cukrzycy, wyodrębnia 4 główne jej postaci, cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, inne określone typy cukrzycy oraz cukrzycę ciążową.

Cukrzyca uznana została, rezolucją Organizacji Narodów Zjednoczonych z dnia 20 grudnia 2006r., jako pierwsza z chorób niezakaźnych, za chorobę epidemiczną [2]. Stanowi ona istotny problem zdrowotny na całym świecie. Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się dramatycznie szybko postępujący wzrost chorobowości i zapadalności na cukrzycę. Prognozy ekspertów WHO z lat 90-tych, zapowiadające podwojenie liczby osób z cukrzycą na przestrzeni 30-tu lat wydają się być niedoszacowane [3,4]. Aktualne dane Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (International Diabetes Federation-

IDF) określają liczbę osób chorych na cukrzycę w Świecie w 2011r., w populacji powyżej 20-tego roku życia na 366mln (chorobowość 8,3%), gdy w 1995r liczba ta wynosiła 135mln osób (chorobowość ok.4%) [5]. Natomiast jej wzrost w 2030r ocenia się na 552mln osób (chorobowość 9,9%).

W Europie liczba osób z cukrzycą w 2011r, wynosiła 52,8mln (6,7%) i ma osiągnąć w 2030r 64,2mln (6,9%), w Polsce z 3,057mln (10,6%) w 2011r wzrośnie prawdopodobnie do 3,409mln (12,5%) w 2030r. Liczba Polaków w stanie przedcukrzycowym szacowana jest obecnie na 5,223mln osób [5].

Wyniki polskich badań epidemiologicznych przeprowadzonych w latach 1998-2000 w 3-ch ośrodkach: krakowskim, lubelskim i łódzkim, standaryzowane dla całej populacji polskiej określiły chorobowość z powodu cukrzycy typu 2 na 5,37%, cukrzycy typu 1 w populacji 0-29 lat na 0,42% w miastach i 0,35% na wsi oraz w liczbach bezwzględnych chorobowość z powodu cukrzycy na 2mln osób [6]. W ostatnim dużym badaniu populacyjnym WOBASZ, częstość cukrzycy w grupie wiekowej 20-74 lata wynosiła wśród kobiet 6,2%, wśród mężczyzn 7,4%, stan przedcukrzycowy stwierdzono u 12,4% mężczyzn i 6,9% kobiet. Wśród wszystkich osób z cukrzycą, 33,4% nie miało wcześniej cukrzycy rozpoznanej [7]. Badanie to potwierdziło obserwowaną w latach poprzednich stałą tendencję wzrostową zapadalności na cukrzycę w Polsce, co zgodne jest z trendami ogólnoświatowymi. Epidemia cukrzycy wiążąca się z szybkim wzrostem głównie cukrzycy typu 2, najczęściej skojarzona jest z otyłością i zespołem metabolicznym. Sytuacja ta jest najprawdopodobniej następstwem dokonujących się, wraz z postępem technicznym, przemian społecznych, ekonomicznych, niekorzystnych zmian w trybie życia i sposobie odżywiania się.

Wzrost zapadalności dotyczy również przypadków cukrzycy typu 1, przeważającej w młodszych grupach wiekowych. Niepokojąco szybko zwiększa się również liczba dzieci i młodych dorosłych z otyłością i cukrzycą typu 2. Ta sytuacja powoduje również wzrastającą liczbę kobiet z cukrzycą ciążową.

Ustalenie rozpoznania cukrzycy ciążowej ma dwojakie znaczenie. Z jednej strony, zaburzenia tolerancji węglowodanów u kobiety w okresie ciąży mają istotny wpływ na jej przebieg i prowadzić mogą do szeregu zaburzeń zarówno matczynych, jak i płodowych [8]. Z drugiej strony dostępne dane dowodzą, iż hiperglikemia in utero odgrywa istotny wpływ na dalszy rozwój dziecka w okresie pozapłodowym, zwiększając ryzyko otyłości, zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2 [9]. Z kolei kobiety, które przebyły GDM, stanowią populację o najwyższym ryzyku zapadalności na cukrzycę, kilkakrotnie



większym w porównaniu z innymi grupami wysokiego ryzyka. Bellamy i wsp., na podstawie metaanalizy 20 badań z okresu 1960-2009r, obejmujących 675 455 kobiet stwierdzili ponad 7-mio krotnie większe ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 w grupie kobiet, które przebyły GDM [10]. Wyniki z ośrodka poznańskiego pokazały, że spośród 153 pacjentek po przebytej GDM w ciąży sześciu lat 56,2% prezentowały cukrzycę lub zaburzenia tolerancji węglowodanów [11]. Prawidłowa diagnostyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej u ciężarnych umożliwia wdrożenie wczesnych interwencji w okresie ciąży, zmniejszających ryzyko wystąpienia szeregu powikłań matczynych i płodowych. Stwarza równocześnie możliwości prewencji cukrzycy, zespołu metabolicznego, a zatem i chorób układu sercowo-naczyniowego w obu grupach populacyjnych: kobiet z GDM i ich potomstwa, co nabiera szczególnego znaczenia w czasie obecnej epidemii.

## **1.2. Cukrzyca ciążowa-zarys historii badań**

Historia badań nad cukrzycą ciążową, w porównaniu z pierwszymi wzmiankami o cukrzycy w egipskich papirusach z 1550 roku p.n.e, czy pełnym opisem choroby podanym w czasach starożytnych przez Arateusza z Kapadocji (150r n.e), jest krótka [12]. Rozwój badań datuje się od lat 20-tych XIX w. Pierwszy opis przypadku odpowiadający określeniu cukrzycy ciążowej przedstawił w 1824 r. lekarz rodzinny Henry Gottlieb Bennewitz, w rozprawie doktorskiej „De Diabetto mellito, graviditatis symptomate”, obronionej w Uniwersytecie Berlińskim [8,13,14].

22-letnia Federice Pape, będąc w 7 miesiącu 5-tej ciąży, hospitalizowana była w Szpitalu Berlińskim od 13.11.1823 i piła ponad 6 berlińskich piwnych miar wody, oddawała mocz o zapachu starego piwa, w ilości przekraczającej ilość wypijanych płynów, miała suchą skórę, zimną twarz, słaby głos i męczący ból w plecach...” [15]. Stwierdzony 1% cukromocz był jedynym potwierdzeniem biochemicznym cukrzycy. Pape urodziła dziecko o masie ciała 12 lb (5442g), które zmarło w czasie porodu. Po porodzie objawy cukrzycy i cukromocz ustąpiły. Trzy pierwsze ciąży u opisanej kobiety przebiegały prawidłowo, w czwartej ciąży wystąpiły łagodnie wyrażone objawy hiperglikemii, które nawróciły w kolejnej, 5-tej ciąży [8,15]. Praca doktorska Bennewitza przetłumaczona na język angielski, opublikowana została na łamach Diabetes Care w 1924r.

Na podstawie doniesienia z Berlina i kolejnych obserwacji, opartych głównie na analizie ciąż o nieprawidłowym przebiegu, zwiększonej ilości zgonów okołoporodowych

noworodków i porodów dzieci o dużej masie, poprzedzających wiele lat wystąpienie jawnej klinicznie cukrzycy u matki, w latach 40-tych XIX wieku sformułowano tezę o diabetogennym wpływie ciąży, powodującej przejściową hiperglikemię. Cukrzycę ciążową utożsamiano ze stanem przedcukrzycowym, czy utajoną, przejściową cukrzycą [15].

W 1882r. angielski ginekolog J. Matthews Duncan opublikował wyniki przeprowadzonej analizy wszystkich znanych w literaturze światowej i własnych obserwacji przypadków ciąży w cukrzycy. Przeanalizował 22 ciążę u 15 kobiet w wieku od 21 do 38 lat [8,13,15]. W grupie tej, 5 kobiet zmarło w czasie ciąży lub porodu, 6 w ciągu kilku miesięcy po porodzie. Przyczyną zgonów była najczęściej śpiączka cukrzycowa, ale nie można wykluczyć rzucajki porodowej, sepsy w okresie połogu, a jedna z kobiet zmarła z powodu nawrotu gruźlicy. W 12 ciążach doszło do wewnątrzmacicznego lub okołoporodowego obumarcia płodu, przy czym dzieci cechowały się dużą masą ciała. W 3 przypadkach doszło do poronienia. W 1909r. J.W. Williams, profesor położnictwa Uniwersytetu Johnsona Hopkinsa w Baltimore, przedstawił wyniki analizy danych z literatury światowej. W grupie 81 przypadków ciężarnych z cukrzycą, opisanych w latach 1898-1922, śmiertelność wynosiła 50%, w tym 27% kobiet umierało w okresie ciąży, a kolejne 23% w ciągu 2 lat po porodzie [8,13,15,16]. Doktor Williams przeprowadził również badania wśród 3000 ciężarnych przyjmowanych kolejno do szpitala uniwersyteckiego, oceniając obecność cukromoczu, który stwierdzono aż u 167 kobiet (5,6%) [15,16]. Używane wówczas, niespecyficzne metody do oznaczania stężenia glukozy w moczu nie pozwalały na odróżnienie glukozy od innych związków redukujących, przeprowadzona jednak szczegółowa analiza, pozwoliła na stwierdzenie, iż nie każdy cukromocz jest glukozurią [8,15,16]. Było to równocześnie pierwsze w historii badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy ciążowej [15,16].

W 1933 r. E. Skipper przedstawił obszerną analizę dostępnych danych z piśmiennictwa i z własnego ośrodka, dotyczących cukrzycy i ciąży w okresie od wprowadzenia insulinoterapii, która obejmowała 136 przypadków [14]. W pracy tej autor dokonał pierwszej klasyfikacji ciężarnych z cukrzycą: na chorujące przed ciążą i u których cukrzycę rozpoznano w czasie ciąży. Stwierdził również, iż wyniki położnicze uzależnione są od przebiegu cukrzycy oraz stopnia wyrównania metabolicznego. Skipper uznał matczyną hiperglikemię, makrosomię i po raz pierwszy wady rozwojowe, za główną przyczynę obumarć wewnątrzmacicznych płodów.

Wyniki prowadzonych badań w latach 40 i 50-tych XX wieku, ugruntowały słuszność tezy, iż ciąża jest stanem diabetogennym. W 1946r. D. Hurwitz wykazał wyższe poziomy glikemii w 2 godziny po obciążeniu doustnym glukozą w grupie badanych zdrowych ciężarnych, w porównaniu z poziomami glikemii u kobiet nieciążarnych, podobne wyniki uzyskał belgijski badacz J.P. Hoet [15, 17]. W okresie tym sformułowano również koncepcje patofizjologiczne, które przetrwały do dnia dzisiejszego.

W 1952 r. Jorgen Pedersen, z wiodącego w Europie duńskiego ośrodka położniczo-diabetologicznego, w Rogshospitalet w Kopenhadze, przedstawił hipotezę zakładającą, iż matczyne hiperглиkemia powodując płodową hiperглиkemię i w konsekwencji hiperinsulinemię, jest przyczyną hipertrofii płodu [15,18]. Teoria Pedersena, uzupełniona w latach 70/80-tych XX w przez Norberta Freinkela i Boyda Metzgera (Northwestern University Boston), o potencjalną rolę w nadmiernym wzrastaniu płodu również innych składników pokarmowych, stała się fundamentalną wiedzą wyjaśniającą patomechanizm zaburzeń w przebiegu cukrzycy ciążowej [19].

W 1967r. Jorgen Pedersen zdefiniował zaburzenia gospodarki węglowodanowej pojawiające się w ciąży, określając je „cukrzycą ciążową” [15]. Na podstawie wyników wczesnych i późniejszych badań nad zmianami metabolicznymi w przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą, Norbert Freinkel w 1965r przedstawił pojęcie „przyspieszonego głodowania” („accelerated starvation”), a następnie „ułatwionego przyswajania” („facilitated anabolism”) [15]. Uwieńczeniem jego prac była przedstawiona w 1980r., przełomowa teoria określająca zależność wpływu matczynej hiperглиkemii na rozwój płodu nie tylko od stopnia hiperглиkemii, ale i od okresu ciąży oraz hipoteza potencjalnego wpływu zmian środowiska wewnątrzmacicznego płodu na rozwój zaburzeń metabolicznych w okresie postnatalnym [8,15,19].

Pierwsze prospektywne badania nad rozpoznawaniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży zostały przeprowadzone w 1954 roku w Bostonie [14,15,16]. W ramach prowadzonego wówczas, z inicjatywy Narodowego Instytutu Zdrowia USA programu badań epidemiologicznych dotyczącego chorób przewlekłych, w ciągu 4-let przebadano 14988 kobiet ciężarnych, stosując test obciążenia 50g glukozy [20].

W badaniach bostońskich, nadzorowanych przez Wilkersona, uczestniczył również pochodzący z Irlandii dr John O’Sullivan.

We wstępnym raporcie z tych badań, zaprezentowanym w 1958r., na corocznym kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Zdrowia Publicznego w St Luis, Wilkerson ocenił, iż zastosowane testy, przesiewowy i następnie diagnostyczny, charakteryzują się

tylko 60% specyficznością i aktualne kryteria diagnostyczne nie mogą być stosowane do badań ogólnopopulacyjnych. Wyniki badań bostońskich, udowodniły, iż stopień nietolerancji glukozy w czasie ciąży koreluje z ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości.

W 1963r., na 23 Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA), O'Sullivan przedstawił wyniki badań przeprowadzonych na grupie 752 kobiet z zastosowaniem doustnego testu obciążenia 100g glukozy i zaproponował, opracowane we współpracy ze statystykiem Clare Mahanem, kryteria rozpoznawania zaburzeń tolerancji glukozy w okresie ciąży [21]. Kryteria te, zaaprobowane przez ADA, stały się standardem diagnostycznym, stosowanym powszechnie w krajach Ameryki Północnej do 2010r., oraz w wielu krajach na całym świecie, w tym niektórych europejskich, gdzie stosowane są do dnia dzisiejszego [22]. Rekomendowane postępowanie diagnostyczne było dwustopniowe, z zastosowaniem testu przesiewowego (obciążenie 50g glukozy) oraz testu diagnostycznego (obciążenie 100g glukozy), w którym co najmniej 2 wartości musiały przekraczać obowiązujące kryteria, aby rozpoznać GDM [21, 23]. WHO, w 1965r. zalecało przeprowadzanie badań w kierunku cukrzycy ciążowej na zasadach stosowanych w populacji ogólnej (diagnostyka jednostopniowa, 2 rodzaje testu diagnostycznego- obciążenie 50g lub 100g glukozy) [24]. Od tego czasu toczy się dyskusja nad stosowaniem różnych metod i kryteriów diagnostycznych do ustalenia rozpoznania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży.

### 1.3. Definicja i klasyfikacja cukrzycy ciążowej

Aktualnie obowiązująca definicja GDM, zaproponowana na IV Międzynarodowej Roboczej Konferencji nad Cukrzycą Ciążową w Chicago w 1997r., zaakceptowana została przez większość towarzystw naukowych i uwzględniona w nowej klasyfikacji cukrzycy ( WHO-1999) [1,25].

#### **Cukrzyca ciążowa (Gestational Diabetes Mellitus-GDM)**

jest stanem nietolerancji węglowodanów prowadzącym do hiperglikemii o różnym nasileniu, który pojawia się lub zostaje po raz pierwszy rozpoznany w czasie ciąży.

**Rycina 1.** Definicja cukrzycy ciążowej[1].

Określenie „cukrzyca ciążowa” oznacza obecnie wszystkie przypadki zaburzeń gospodarki węglowodanowej, które rozpoznane są po raz pierwszy w czasie obecnej ciąży. Definicja ta, w przeciwieństwie do poprzedniej, wyodrębniającej nieprawidłową tolerancję glukozy i cukrzycę (WHO 1980, 1985) nie różnicuje stopnia zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ani nie uzależnia rozpoznania od ograniczenia stanu nietolerancji węglowodanów do okresu ciąży (rozpoznanie GDM wg poprzedniej definicji było w zasadzie retrospektywne-po rozwiązaniu ciąży) [26,27]. Aktualnie, zatem, określenie GDM oznacza heterogenną grupę schorzeń: zaburzenia gospodarki węglowodanowej ustępujące zwykle po porodzie, zapowiadające zwykle cukrzycę (najczęściej typu 2, rzadziej inne postaci) w późniejszym okresie życia, ujawniającą się w okresie ciąży cukrzycę typu 1, nierozpoznaną przed ciążą cukrzycę typu 2, czy też cukrzycę typu MODY. Prowadzone coraz częściej badania, również w ośrodkach polskich (Białystok, Gdańsk, Kraków), nad występowaniem markerów genetycznych i immunologicznych różnych form nietolerancji glukozy u kobiet z rozpozną, czy przebytą cukrzycą ciążową, dostarczają danych, potwierdzających niejednorodność GDM oraz określających ryzyko rozwoju poszczególny typów cukrzycy w przyszłości. [28,29,30,31,32,33].

Weryfikacji rozpoznania dokonuje się, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami, przeprowadzając badanie testu obciążenia glukozą 6 tygodni po porodzie, choć przebieg ciąży i ryzyko powikłań zarówno u matki jak i u dziecka, w każdej z tych grup jest inne [1,34]. Aktualna definicja cukrzycy ciążowej jest coraz częściej krytykowana i dyskusja nad pojęciem GDM, tocząca się od lat 40-tych XX wieku trwa nadal.

Dostępne dane przemawiają za utożsamianiem cukrzycy ciążowej z nietolerancją węglowodanów, spowodowaną ujawniającą się w warunkach narastającej fizjologicznie ciążowej insulinooporności, a także obecną przed ciążą, pewnego stopnia dysfunkcją komórek B, uwarunkowaną różnymi przyczynami (określonym defektem genetycznym, nieznacznie dotychczas nasilonym procesem autoimmunologicznej destrukcji czy innym procesem prowadzącym do ich uszkodzenia) [28,35].

W zależności od stopnia hiperglikemii i sposobu stosowanego leczenia w GDM wyodrębnia się 2 grupy chorych G1 i G2 (Ryc.2). Grupa G1 to pacjentki o łagodnych zaburzeniach gospodarki węglowodanowej, u których leczenie dietą i wysiłkiem fizycznym jest wystarczające dla uzyskania optymalnego wyrównania metabolicznego cukrzycy. Grupę G2 stanowią pacjentki z bardziej nasilonymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, u których leczenie behawioralne jest niewystarczające i dla uzyskania normoglikemii niezbędne jest wdrożenie leczenia farmakologicznego, którym, jako jedyne

formalnie rekomendowane, jest insulinoterapia. Pacjentki tej grupy charakteryzują się większym ryzykiem rozwoju cukrzycy po ciąży, w porównaniu z kobietami ciężarnymi grupy G1[11,14].

**Cukrzyca ciążowa:**

- **G1**-nieprawidłowa tolerancja glukozy z normoglikemią w warunkach przestrzegania diety
- **G2**-hiperglikemia na czczo lub poposiłkowa- konieczne leczenie dietą i insuliną

**Rycina 2.** Klasyfikacja cukrzycy ciążowej [34].

Częstość występowania cukrzycy ciążowej podawana jest w szerokim zakresie, od 1-14% w krajach Ameryki Północnej- najczęściej 3-8% oraz w Europie od<1% do >10% [36,37,38]. ADA uznaje, iż GDM występuje w Stanach Zjednoczonych u 7% ciężarnych [39]. Globalną częstość występowania cukrzycy ciążowej szacuje się na 3-6% [40]. Dostępne dane wyraźnie wskazują na istotne różnice występowania GDM w poszczególnych grupach etnicznych i rasowych, z największą częstością wśród Indian Zuni, rdzennych Amerykanek, Azjatek, Afro-amerykanek, mieszkanek wysp Pacyfiku, Sardynii, Australii, Indii i Hiszpanek [35,36,37,39,41]. Częstość GDM w poszczególnych grupach etnicznych zgodna jest z częstością występowania cukrzycy typu 2, co wykazały badania epidemiologiczne WHO z lat 80-tych XX wieku i potwierdzają aktualnie przeprowadzone analizy[36,37,38,40,41,42].

Przegląd danych epidemiologicznych przedstawiony przez Bucleya i wsp. w 2011r., w oparciu o wyniki wielośrodkowego, międzynarodowego projektu „The Vitamin D and Lifestyle Intervention for Gestational Diabetes Prevention (DALI), w którym uczestniczyli 11 krajów europejskich, wskazuje, iż aktualnie GDM w Europie występuje z częstością 2-6%(co zgodne jest z częstością ogólnoswiatową), z wyjątkiem Sardynii (22,3%) i Austrii(27,6%) oraz Litwy (0,7%) [38].

Populacyjne badania epidemiologiczne nad cukrzycą ciążową w Polsce przeprowadzone przez Wójcikowskiego wykazały częstość występowania GDM w różnych regionach od 2% (Toruń) do 3,9% (Kartuzy), średnio- 3,4% [42, 43]. Badania Kanadysa natomiast, obejmujące lata 1999-2008 pokazały 4% częstość cukrzycy ciążowej wśród ciężarnych w regionie Lublina [44]. W danych ankietowych z badania „Zachowania zdrowotne kobiet w ciąży”, przeprowadzonego przez Ministerstwo Zdrowia w 2010r,

ciężarne z cukrzycą stanowiły 4% badanej populacji, a u 84% z nich, cukrzycę rozpoznano po raz pierwszy w obecnej ciąży (GDM-3,36%) [45].

Interpretując wyniki badań epidemiologicznych nad cukrzycą ciążową należy brać pod uwagę fakt, iż mają one szereg ograniczeń i są niezmiernie trudne do przeprowadzenia. Obecnie nadal w różnych krajach stosowane są różne kryteria i testy diagnostyczne oraz odmienne metody rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży. Na przestrzeni ostatnich dwóch- trzech dekad zmieniały się wartości glikemii progowych dla GDM. Wzrosła również częstość prowadzenia oceny gospodarki węglowodanowej u kobiet w okresie ciąży, która jest nadal niejednorodna w różnych regionach świata. Pomimo powyższych faktów, większość badań epidemiologicznych, zarówno retrospektywnych jak i prospektywnych, przeprowadzonych na różnych kontynentach na przestrzeni ostatnich 20-30 lat, wskazuje jednoznacznie na istotny wzrost występowania cukrzycy ciążowej na całym świecie [36,37,38,40,41,42].

Dane te, w dobie epidemii cukrzycy, mają istotne znaczenie z punktu widzenia prewencji cukrzycy i schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Dostarczają dowodów, na konieczność prawidłowej identyfikacji tej grupy populacyjnej, cechującej się największym ryzykiem rozwoju cukrzycy, w której najłatwiej (wczesne rozpoznanie oraz odpowiednia edukacja) można wdrożyć postępowanie zapobiegające, obejmujące dwie grupy pokoleniowe: kobiety z rozpoznaną cukrzycą ciążową i ich potomstwo.

#### 1.4. Patofizjologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w ciąży fizjologicznej i powikłanej cukrzycą ciążową

W czasie prawidłowo przebiegającej ciąży, w organizmie kobiety dochodzi do szeregu zmian metabolicznych, zapewniających odpowiedni do wzrastających stopniowo potrzeb, dowóz substratów budulcowych i energetycznych, niezbędnych dla prawidłowego rozwoju płodu, jak i dla potrzeb samej ciężarnej. W pierwszych tygodniach ciąży, kiedy tempo wzrastania i potrzeby energetyczne płodu są jeszcze niewielkie, dominują procesy anaboliczne i gromadzenie związków energetycznych w organizmie matki( głównie w postaci depozytów tłuszczów), tak, aby sprostać szybko narastającym potrzebom płodu w drugiej połowie ciąży [8,15]. Tempo przyrostu masy płodu, wynoszące do około 10g tygodniowo w I trymestrze, zwiększa się 20-krotnie, osiągając do 200g na tydzień w III trymestrze. Całkowity koszt energetyczny ciąży szacowany jest na około 80 000kcal [8,46,47]. W drugiej połowie ciąży, w organizmie matki dominują

procesy kataboliczne, uwalniające depozyty substancji energetycznych, aby w sposób ciągły, niezależny bezpośrednio od przyjmowanych posiłków, pokryć zwiększony dla potrzeb płodu i łożyska wydatek energetyczny [8,15].

Podstawowym substratem energetycznym dla płodu jest glukoza, która transportowana jest przez barierę łożyskową zgodnie z gradientem stężeń, na drodze dyfuzji ułatwionej, z udziałem transportera glukozy GLUT-1 [8,15,48]. Stężenie glukozy we krwi płodu jest o około 10-20mg/dl (0,56-1,11mmol/l) niższe niż u matki [8]. Wszelkie wahania stężeń glukozy we krwi matki powodują takie same zmiany u płodu. Insulina matczyzna, będąca dużym polipeptydem, nie przechodzi natomiast przez łożysko, wiąże się z receptorami jego mikrokosmków i jest rozkładana przez łożyskowe insulinazy. Metabolizm glukozy w organizmie płodu regulowany jest przez insulinę płodową, syntetyzowaną przez komórki B wysp trzustkowych już od 10-12 tygodnia ciąży [8]. Aminokwasy przenikają przez barierę łożyskową na drodze transportu aktywnego, związki ketonowe na drodze dyfuzji, a wolne kwasy tłuszczowe transportowane są tylko w nieznacznym stopniu i ich stężenie we krwi płodu, nawet po posiłku matki, jest niskie. W wyniku ustawicznego poboru glukozy przez jednostkę płodowo- łożyskową, prowadzącego do jej potencjalnego niedoboru u matki, źródłem substancji energetycznych dla kobiety staje się w takich sytuacjach tkanka tłuszczowa i białka. Poziom glukozy we krwi matki jest niższy niż poza ciążą, a w wyniku nasilonej lipolizy gromadzą się związki ketonowe i wolne kwasy tłuszczowe. Ten stan metaboliczny, który opisał po raz pierwszy Freinkel, określany jest „przyspieszonym głodem” („accelerated starvation”) [8,15,19,47]. Odpowiedź metaboliczna u ciężarnej na spożywany posiłek, charakteryzująca się hiperinsulinemią, hiperglikemią i hipertriglicydemią w stopniu wyższym w porównaniu z okresem poza ciążą, z towarzyszącym obniżeniem stężenia glukagonu, to zmiany adaptacyjne nazwane przez Freinkel’a „ułatwionym przyswajaniem” („facilitate anabolism”) [19,47,49].

Wszystkie zmiany metaboliczne w przebiegu ciąży kontrolowane są przez układ hormonalny. Rolę hormonów przysadkowych, na których działanie receptory tkanek obwodowych po zapłodnieniu przestają być wrażliwe, przejmuje początkowo wydzielana w syncytiotrofoblaście gonadotropina kosmówkowa (HCG) [8]. Hormon ten stymuluje funkcję ciążowego ciała żółtego, które produkuje wzrastające ilości estrogenów i progesteronu. Kiedy ciało żółte zanika (pod koniec I trymestru), jego rolę hormonalną przejmuje łożysko, wydzielające oprócz HCG, hormon wzrostu (GH), hormon adrenokortykotropowy (ACTH), laktogen łożyskowy (HPL), prolaktynę oraz



hormony sterydowe (estrogeny i gestageny). Wzrastające w miarę rozwoju ciąży wydzielanie hormonów łożyskowych oraz kortyzolu, które wywierają antagonistyczny do insuliny wpływ na tkanki docelowe, powoduje fizjologicznie narastającą insulinooporność, która pod koniec III-go trymestru osiąga nasilenie jak w pełnoobjawowej cukrzycy typu 2 [28].

Insulinooporność, będąca jednym z głównych czynników patogenetycznych cukrzycy ciężowej, ma charakter złożony i nadal, nie do końca wyjaśniony. Badania nad molekularnym mechanizmem insulinooporności, wskazują raczej na udział zaburzeń postreceptorowych niż receptorowych. Błonowy receptor insulinowy, zbudowany z 2 podjednostek alfa i 2 podjednostek beta, połączonych mostkami dwusiarczkowymi, w części cytoplazmatycznej posiada domeny kinazy tyrozynowej [50]. Po związaniu cząsteczki insuliny przez wystające na zewnątrz komórki podjednostki alfa oraz zmianę konformacji i uaktywnienie kinazy tyrozynowej zawartej w podjednostce beta, dochodzi do kaskady fosforylacji reszt tyrozynowych podjednostek beta, a następnie fosforylacji białek adaptorowych (specyficzne substraty receptora insulinowego IRS1-4) i efektorowych, biorących udział w transmisji sygnału w komórce. Podjednostki beta receptora zawierają również reszty seryny i treoniny, podlegające enzymatycznej fosforylacji, co prowadzi do zahamowania aktywności kinazy receptora insulinowego [50,51].

Zachodzące zmiany w wewnątrzkomórkowej sieci sygnałów insuliny nie są nadal dobrze poznane. Dostępne dane wskazują na upośledzenie fosforylacji kinazy tyrozynowej podjednostki B, nasilenie fosforylacji seryny IRS-1, co hamuje wiązanie substratu z receptorem i może hamować aktywację kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI-3-kinazy), kluczowego enzymu na wczesnym etapie kaskady sygnałów receptora insulinowego [48,50,51]. Badania Barbour ujawniły, wzrost aktywności fosforylacji reszt serynowych IRS-1 w komórkach mięśni prążkowanych kobiet z GDM o 62% w porównaniu z grupą kontrolną kobiet ciężarnych [51]. Barbour wykazała również 1,5-2-krotny wzrost poziomu podjednostki regulatorowej p85 $\alpha$  PI-3-kinazy (asocjacja p85 $\alpha$  z IRS-1 na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego hamuje aktywację PI-3-kinazy przez substrat receptora insulinowego IRS-1), zarówno w mięśniach jak i tkance tłuszczowej otyłych ciężarnych i ciężarnych z GDM, w porównaniu z otyłymi kobietami nie ciężarnymi.

Badania przeprowadzone w ciągu ostatnich kilkunastu lat, wskazują również na udział szeregu nowych cząsteczek w rozwoju oporności na działanie insuliny w okresie ciąży oraz ich rolę w patogenezie cukrzycy ciężowej. Zarówno łożysko, jak i gromadzona tkanka tłuszczowa, zwłaszcza trzewna, są olbrzymimi organami wydziel-

nia wewnętrznego. Tkanka tłuszczowa, historycznie pojmowana, jako magazyn energii, wydziela szereg substancji o charakterze hormonów, nazwanych adipokinami czy adipocytokinami. Rola niektórych z nich, jak leptyny, adiponektyny oraz rezystyny w rozwoju insulinooporności została dość dobrze, choć nie do końca poznana. Udział nowych adipokin np. wisfatyny, chimeryny, omentyny, vaspiny, trombospondyny-1 czy białka wiążącego retinol-4 (RBP-4, Retinol Binding Protein 4) jest wciąż badana [52,53,54,55]. Okazuje się, iż adipocytokiny wydzielane są również w znacznym stopniu przez łożysko [48]. Wyniki badań nad tymi cząsteczkami ujawniają nowy obraz patogenezy insulinooporności [52,53].

Leptyna, będąca pierwszą wykrytą adipokiną, jest hormonem białkowym, produktem genu otyłości *ob*, regulującym gospodarkę energetyczną ustroju [52,53,54,56,57,58,59]. Wpływa również na szereg innych procesów jak hematopoeza, angiogeneza, ciśnienie tętnicze, osteogeneza, funkcje rozrodcze. Działanie biologiczne wywiera przez pobudzenie receptorów zlokalizowanych w podwzgórz, ale również w innych tkankach: tkance tłuszczowej, wątrobie, śledzionie, żołądku, płucach, sercu, kościach, jajnikach, jądrach, endometrium, łożysku [56,52]. Leptyna reguluje ilość tkanki tłuszczowej i masę ciała poprzez hamowanie wydzielania neuropeptydu Y w podwzgórz, co prowadzi do zmniejszenia łaknienia i ilości przyjmowanego pokarmu oraz zwiększenia wydatku energetycznego w wyniku aktywacji układu adrenergicznego i termogenezy. Jej stężenie i ekspresja w tkankach wzrasta w miarę wzrostu ilości tkanki tłuszczowej [52,53,54,55,56]. W ciąży fizjologicznej ta adipokina pełni różne funkcje. Regulując wydzielanie GnRh (Gonadotropin Releasing Hormon), wpływa na implantację zarodka, stymulując produkcję gonadotropiny kosmówkowej (hCG) przez komórki trofoblastu reguluje rozwój i wzrost łożyska [53]. Ekspresja genu leptyny w łożysku oraz jej receptorów w tkankach płodu, a również jej obecność w płynie owodniowym i krwi pępowinowej przemawia za bezpośrednim wpływem tej adipokiny na rozwój płodu [54].

Stężenie leptyny w prawidłowo przebiegającej ciąży wzrasta w I i II trymestrze ciąży w miarę gromadzenia tkanki tłuszczowej w organizmie matki, osiągając szczyt w 28 tygodniu i jest 2-3 krotnie wyższe w porównaniu z wartościami u kobiet nie ciężarnych. Równocześnie w wyniku zaburzeń transportu leptyny przez barierę krew-mózg, rozwija się stan leptynooporności i jej oddziaływanie na podwzgórze oraz blokowanie jej działania na poziomie postreceptorowym [59]. W drugiej połowie ciąży jej poziom ulega stabilizacji, by po porodzie szybko wrócić do wartości sprzed okresu ciąży [53].

Zwiększenie matczynej leptynemii ma nasilać mobilizację zapasów tłuszczu, umożliwiającą dostęp substratów lipidowych dla płodu. Badania nad rolą leptyny w GDM dostarczają zmiennych danych, jednak większość badań potwierdza, iż hiperleptynemia w pierwszych tygodniach ciąży, jest predyktorem rozwoju cukrzycy ciążowej. Qui wykazał, iż stwierdzenie stężenia leptyny  $\geq 31,0$  ng/ml w 13 tygodniu ciąży powoduje 4,7-krotny wzrost ryzyka wystąpienia GDM w porównaniu z ryzykiem przy poziomie leptynemii  $\leq 14,3$  ng/ml. Na każde 10 ng/ml wzrostu stężenia leptyny ryzyko GDM wzrasta o 21% [60]. Inne badania pokazały, iż wysokie stężenie leptyny we wczesnym okresie ciąży jest również prognostyczne dla rozwoju stanu przedrzucawkowego, co prawdopodobnie związane jest z jej działaniem autokrynnym w łożysku, stymulującym również angiogenezę [53]. Leptyna zmniejsza wydzielanie insuliny przez komórki B wysp trzustkowych, poprzez hamowanie aktywacji ATP-zależnych kanałów potasowych [61]. W wątrobie leptyna nasila glukoneogenezę i hamuje glikogenolizę. W mięśniach pobudza wychwyt glukozy i indukuje lipolizę, zapobiega gromadzeniu się triglicerydów poza tkanką tłuszczową. [55]. Leptynooporność może prowadzić do nadmiernego gromadzenia się lipidów w wątrobie i mięśniach, co przyczynia się do rozwoju insulinooporności [61].

Kolejną dość dobrze poznaną adipocytokiną jest adiponektyna. Jest ona syntetyzowana i uwalniana głównie w tkance tłuszczowej i choć ostatnie doniesienia dowodzą jej ekspresji również w hepatocytach, kardiomiocytach, komórkach śródbłonka, mięśni szkieletowych, centralnego układu nerwowego i osteoblastach, to fizjologiczna rola w tych lokalizacjach jest nieznana. Stężenie adiponektyny we krwi paradoksalnie ujemnie koreluje z ilością tkanki tłuszczowej oraz BMI i w stanach insulinooporności, w przeciwieństwie do pozostałych adipokin, jest niskie [52,53,55,58,62,63].

Adiponektyna zwiększa wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny. W wątrobie zmniejsza napływ wolnych kwasów tłuszczowych i nasila ich oksydację, hamuje wątrobowy wychwyt glukozy. W mięśniach pobudza utylizację glukozy i hamuje oksydację kwasów tłuszczowych. Działa również przeciwmiażdżycowo poprzez zmniejszenie ekspresji śródbłonkowych białek adhezyjnych będących receptorami dla monocytów (E-selektyny, VCAM-1, ICAM) oraz poprzez hamowanie przekształcania makrofagów w komórki piankowate [62,52,55]. Wywiera efekt przeciwzapalny, hamując produkcję cytokin prozapalnych i zmniejszając właściwości fagocytarne makrofagów [62,58]. Przeprowadzone ostatnio badania dowodzą, iż na sekrecję adiponektyny wpływa insulina, która nasila jej uwalnianie, ale tylko u osób szczupłych, a jej długoterminowe

działanie hamuje wydzielanie tej adipokiny [63] Ekspresję adiponektyny hamuje również aktywacja układu  $\beta$ -adrenergicznego, glikokortykoidy i stres oksydacyjny, natomiast zwiększa pobudzenie receptora jądrowego PPAR- $\gamma$  [53,63]. W czasie ciąży fizjologicznej sekrecja matczynej adiponektyny progresywnie zmniejsza się, wykazując ujemną korelację z wzrastającą ilością gromadzonej tkanki tłuszczowej. U kobiet z cukrzycą ciążową stężenie adiponektyny jest niższe w porównaniu z ciężarnymi bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, niezależnie od przedciążowego BMI [53,58]. Wykazano, iż niskie stężenie adiponektyny w pierwszym trymestrze ciąży jest predyktorem rozwoju cukrzycy w późniejszym jej okresie [53]. Udział adiponektyny w rozwoju insulinooporności jest istotny, natomiast nadal nie wyjaśniono, czy jej obniżony poziom jest skutkiem czy przyczyną zaburzeń wrażliwości tkanek na działanie insuliny. Rezystyna, to kolejna adipocytokina, wzbudzająca wiele zainteresowania. Wydzielana jest głównie przez makrofagi i monocyty oraz w okresie ciąży przez komórki trofoblastu, natomiast w niewielkim stopniu przez adipocyty. Pełni istotną rolę w rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, dysfunkcji śródbłonna i jak wydaje się, również w rozwoju insulinooporności [52,61]. Uważana jest za biomarker przewlekłych chorób zapalnych. W przeciwieństwie do adiponektyny i leptyny wywiera niekorzystny wpływ na metabolizm węglowodanów. Rezystyna stymuluje glukoneogenezę i glikogenezę oraz moduluje ekspresję transportera glukozy GLUT-4, prowadząc do upośledzenia utylizacji glukozy w mięśniach szkieletowych [53,61]. Najprawdopodobniej działa na szlak sygnałowy insuliny, powodując defosforylację 3-fosfatydyloinozytolu [61]. W ciąży przebiegającej prawidłowo jej stężenie wzrasta w III trymestrze i jest wyższe w porównaniu ze stężeniem u kobiet nie ciężarnych. Jej rola w rozwoju cukrzycy ciążowej jest niejasna, doniesienia podają przeciwstawne dane, stwierdzano zarówno jej obniżone jak i podwyższone stężenie u kobiet z GDM [64,65]. Badania eksperymentalne nad kolejnymi adipocytokinami nie pozwalają na jednoznaczne określenie ich roli w rozwoju insulinooporności [68,71]. Wyniki badań oceniających udział tych molekuł w rozwoju cukrzycy ciążowej, również w ośrodkach polskich, między innymi łódzkim, białostockim czy lublińskim, dostarczają sprzecznych danych, wymagających dalszego wyjaśnienia [66,67,68].

Zarówno w tkance tłuszczowej białej jak i łożysku syntetyzowane są również cytokiny prozapalne, co prowadzi do rozwoju subklinicznego stanu zapalnego u kobiet ciężarnych, a równocześnie nasilenia oporności tkanek obwodowych na działanie insuliny [51,58]. Wśród cytokin prozapalnych, pełniących potencjalną rolę w rozwoju

insulinooporności, najlepiej dotychczas zbadanymi są czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ) i interleukina IL-6, choć badane są również inne markery stanu zapalnego jak np. białko C-reaktywne, czy podwyższona liczba leukocytów. Zarówno TNF- $\alpha$ , jak i interleukina IL-6 zaburzają wewnątrzkomórkowy szlak sygnalizacyjny insuliny poprzez aktywację kinaz serynowo- treoninowych i hamowanie fosforylacji reszt tyrozynowych podjednostki B receptora insulinowego oraz substratu receptora IRS-1 [69,55]. Czynniki martwicy nowotworu wydają się hamować szlak insuliny w adipocytach również na poziomie postreceptorowym, zmniejszając aktywność kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3-kinaza) oraz hamując ekspresję genu GLUT-4 [69]. TNF-  $\alpha$  pobudza proces lipolizy, prowadzący do wzrostu uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych (WKT), które zmniejszają aktywację receptora insulinowego przez hamowanie fosforylacji substratu receptora IRS-1. Wzrost oksydacji WKT zmniejsza komórkowy wychwyty glukozy. Kolejnym mechanizmem, przez który TNF-  $\alpha$  indukuje insulinooporność tkanek obwodowych, jest aktywacja czynnika jądrowego NF-kB oraz stymulacja transkrypcji cytokin i molekuł adhezyjnych [55,63].

Kirwan i wsp., w badaniu mającym na celu ocenę zależności insulinooporności, oznaczanej metodą klamry metabolicznej euglikemiczno - hiperinsulinemicznej, od ciążowych klasycznych hormonów łożyskowych (hCG, HPL), od kortyzolu, leptyny i TNF-  $\alpha$ , wykazali, iż narastanie insulinooporności charakterystyczne dla ciąży, osiągające maksimum w III trymestrze, najsilniej koreluje ze wzrostem stężenia TNF-  $\alpha$ , natomiast nie stwierdzili tak jednoznacznej korelacji z pozostałymi ciążowymi hormonami łożyskowymi [70]. Badacze ci uznali TNF- $\alpha$  za marker insulinooporności w przebiegu ciąży. Badanie Kirwan i szereg innych doniesień, które dostarczyły danych dotyczących znaczącego wpływu cytokin zapalnych i adipokin, czy też ich wzajemnego oddziaływania na wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę zrewolucjonizowało poglądy na patogenezę insulinooporności w ciąży i cukrzycy ciążowej, tak jak badania nad etiopatogenezą innych stanów związanych z upośledzeniem insulinooporności: otyłości, cukrzycy typu 2 czy zespołu policystycznych jajników.

Z drugiej strony, toczące się nadal badania nad związkami cytokin i adipokin z rozwojem cukrzycy ciążowej, a również oceniające stężenia tych cząsteczek u kobiet z GDM w różnym czasie po porodzie, mogą ujawnić proste wskaźniki służące do wczesnego wykrywania, jak i predykcji rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej w późniejszym okresie ciąży oraz cukrzycy typu drugiego po porodzie.

Narastająca oporność tkanek na działanie insuliny, w prawidłowo przebiegają-

cej ciąży, stymuluje komórki B wysp trzustkowych do wzmożonego wydzielania insuliny, w celu prawidłowej regulacji przemian metabolicznych i utrzymania homeostazy glukozy. Brak adekwatnego wzrostu czynności wydzielniczej wysp trzustkowych powoduje hiperglikemię i jest drugim z głównych czynników patogenetycznych rozwoju cukrzycy ciążowej. Badania z zastosowaniem klamry metabolicznej potwierdziły zarówno u kobiet szczupłych, jak i u kobiet otyłych z GDM nie tylko większego stopnia insulinooporność w porównaniu z kobietami o prawidłowym przebiegu ciąży, ale i istotne upośledzenie wydzielania insuliny.[71,72]. Badania Homko i Ratnakarana oceniające funkcję wydzielniczą komórek B u ciężarnych z GDM dostarczyły dowodów potwierdzających ograniczenie rezerwy wydzielniczej komórek B w tej populacji kobiet, a również utrzymujące się zaburzenia wydzielania insuliny po okresie ciąży, choć w znacznie mniejszym nasileniu.

Poszukiwania markerów genetycznej predyspozycji do dysfunkcji komórek B w cukrzycy ciążowej nie wykazały dotychczas jednoznacznie charakterystycznych genów; wskazują one na możliwy związek uwarunkowania GDM przez część z nowo wykrytych genów kandydatów rozwoju cukrzycy typu 2 (aktualnie znane 22 „loci”) [73]. Badania genetyczne ujawniły u kobiet z GDM obecność genów charakteryzujących postaci cukrzycy typu MODY, różnych z „genów kandydatów” rozwoju cukrzycy typu 2, a badania układu zgodności tkankowej, obecność charakterystycznych dla cukrzycy typu 1 alleli II klasy układu HLA.

W przebiegu cukrzycy ciążowej, w warunkach nasilonej insulinooporności dochodzi do ujawnienia różnego rodzaju defektów komórek B, które w warunkach poza ciążą nie powodowały zaburzeń sekrecji insuliny w stopniu upośledzającym tolerancję glukozy. Dysfunkcję komórek wydzielających insulinę nasilają również cytokiny i niektóre adipokiny, których sekrecja przez łożysko i tkankę tłuszczową narasta w miarę trwania ciąży.

Przytoczone fakty dowodzą, że patogeneza cukrzycy ciążowej jest złożona i wiele niewyjaśnionych zagadnień wymaga dalszych badań.

### **1.5. Czynniki ryzyka GDM**

Znajomość czynników ryzyka cukrzycy ciążowej jest niezbędna do prawidłowej diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży. W Polsce, obok ugruntowanej pozycji uniwersalnego prowadzenia badań przesiewowych w kie-

runku cukrzycy ciążowej, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami, kobiety ciężarne z grupy zwiększonego ryzyka GDM powinny mieć przeprowadzoną diagnostykę już na początku ciąży, gdy tylko zostanie ona stwierdzona [34]. Wczesne wykrycie hiperglikemii u kobiety ciężarnej umożliwia szybkie wdrożenie, adekwatnego do stopnia stwierdzanych zaburzeń, postępowania terapeutycznego, odpowiedniego nadzoru i monitorowania, warunkujących redukcję ryzyka wystąpienia powikłań u matki i płodu. Klasyczne czynniki ryzyka cukrzycy ciążowej, jak występowanie cukrzycy typu 2 wśród krewnych, otyłość, starszy wiek kobiety, porody makrosomicznych noworodków w poprzednich ciążach czy przebyte niepowodzenia położnicze, znane były już we wczesnym okresie badań nad cukrzycą ciążową, określaną wówczas „stanem przedcukrzycowym” [15].

Belgijski naukowiec Joseph Hoet, w latach 50-tych XX w wskazywał na powiązanie hiperglikemii wykrytej w czasie ciąży z rodzinnym występowaniem cukrzycy i liczbą przebytych ciąż [17]. Podkreślał również, iż przebyte w poprzednich ciążach poronienia, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, zgon noworodka oraz porody dzieci o masie przekraczającej 4,5kg zwiększa ryzyko rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej w czasie ciąży. Wyniki badań bostońskich, pierwszych dużych, prospektywnych badań nad cukrzycą ciążową, przedstawione przez Wilkersona, sugerowały, iż oprócz czynników ryzyka uznanych przez Hoeta, starszy wiek ciężarnej i wielorództwo, otyłość oraz wysoka masa urodzeniowa kobiety (powyżej 10lb=4,5kg) mają również znaczenie predykcyjne dla rozwoju GDM [20,74].

Obok klasycznych czynników ryzyka, dobrze udokumentowanych, prowadzone na przestrzeni kolejnych 50-ciu lat obserwacje i badania naukowe, dostarczyły nowych danych dotyczących parametrów, z którymi związane jest większe prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy ciążowej. Prace Solomona i współpracowników (1997) wykazały, iż szybki i nadmierny przyrost masy ciała u młodych dorosłych kobiet oraz palenie papierosów zwiększają ryzyko GDM [75]. Obszerna, retrospektywna analiza Innes i wsp. potwierdziła wcześniejsze doniesienia, między innymi Egelanda z ośrodka norweskiego, mówiące o korelacji masy urodzeniowej kobiety zarówno niskiej <2000g, jak i wysokiej  $\geq 4000g$  z ryzykiem wystąpienia cukrzycy ciążowej [76,77]. Zależność tę potwierdziła również późniejsza analiza Pettitta i Jovanovic [78]. Okazuje się, iż kolejny parametr antropometryczny, wzrost kobiety, wykazuje przeciwną zależność z ryzykiem rozwoju GDM. Branchtein i wsp w przeprowadzonych w 2000r badaniach w Brazylii wykazali, iż kobiety charakteryzujące się niskim wzrostem  $\leq 151cm$  mają

o 60% wyższe ryzyko rozwoju cukrzycy ciążowej, natomiast Rudra i inni w 2006r., w badaniach nad kohortą kobiet amerykańskich, stwierdziła protekcyjny wpływ wzrostu powyżej 170cm, z którym związana była redukcja ryzyka wystąpienia GDM o 60% w porównaniu z kobietami o wzroście 160cm [79,80]. Korelację niskiego wzrostu ze zwiększonym ryzykiem rozwoju GDM potwierdziły również badania nad wieloetniczną grupą ciężarnych przeprowadzone przez Kousta i wsp. z ośrodka w Londynie, a w populacji polskiej badania Miazgowskiego i Ogonowskiego w Szczecinie [81,82].

Kolejnym uznanym czynnikiem zwiększającym zagrożenie rozwojem cukrzycy pojawiającej się w ciąży jest zespół policystycznych jajników, który w badaniach Kalifornijskich skojarzony był z prawie 2,5-krotnym wzrostem zapadalności na GDM [83].

Istotne, gdyż dające możliwości wdrażania działań prewencyjnych, są wyniki badań nad parametrami poddającymi się modyfikacji. Czynniki behawioralne, jak mała aktywność fizyczna i dieta bogata w tłuszcze nasycone i cukry proste, prowadzące do otyłości czy szybkiego przyrostu masy ciała w okresie prokreacji, mają istotny wpływ na rozwój zaburzeń gospodarki węglowodanowej w czasie ciąży [84,85,86,87,88].

Dye w 1997r, jako pierwszy wykazał niekorzystny wpływ niskiej aktywności fizycznej kobiet na rozwój cukrzycy ciążowej, brak ruchu powodował 1,9- krotny wzrost ryzyka rozwoju GDM[85]. Kolejnych danych dostarczyły prace Dempsey i wsp. z 2004r., które wykazały, iż prowadzenie aktywnego trybu życia w czasie 1 roku przed ciążą redukuje ryzyko rozwoju GDM o 50% [86]. Badania te ujawniły również korzystny wpływ wysiłku fizycznego we wczesnym okresie ciąży (do 20 tygodnia). Kolejne obserwacje Rudry pokazały, iż już umiarkowana aktywność fizyczna w okresie przed ciążą redukuje ryzyko GDM o 59%, natomiast intensywny wysiłek fizyczny aż o 81% [87]. Obiecujące wyniki uzyskano w badaniu fińskim nad efektywnością prewencji cukrzycy ciążowej poprzez wdrażanie odpowiednich zaleceń behawioralnych. Wśród kobiet z grupy interwencyjnej obserwowano nie tylko zmniejszenie ryzyka wystąpienia cukrzycy ciążowej, ale również znaczną redukcję częstości LGA u noworodków [88]. Kolejne badania ostatnich lat wykryły następne modyfikowalne czynniki mogące wpływać na rozwój GDM. Senti J., w metaanalizie doniesień naukowych z lat 1999-2011, dotyczących korelacji poziomu witaminy D u kobiet z rozwojem zaburzeń tolerancji glukozy w okresie ciąży, wykazała, iż jej niedobory zwiększają ryzyko GDM [89]. Podobne wnioski wysunął Burris [90]. Coraz większe zainteresowanie wzbudza wpływ zapasów ustrojowych żelaza, suplementacji Fe i diety bogatej w żelazo hemowe (pochodzące z hemoglobiny i mioglobiny) na rozwój cukrzycy ciążowej. Większość przeprowadzonych ba-



dań wskazuje, iż wysokie stężenie ferrytyny i nadmierne spożywanie produktów będących źródłem żelaza hemowego ( produkty pochodzenia zwierzęcego np. mięso zwierząt, ryb, żółtko jaj) zwiększa ryzyko GDM, a co ciekawe takiego wpływu nie stwierdzono przy przyjmowaniu preparatów żelaza [91,92].

Wśród czynników potencjalnie odgrywających rolę w rozwoju GDM zwracają również uwagę poziom wykształcenia i warunki socjalno-ekonomiczne. Wyniki badań Innes, czy Bo wskazują na ujemną korelację poziomu wykształcenia z częstością cukrzycy ciążowej [76,93]. W obserwacji Bo i wsp. częstość GDM wśród kobiet o wykształceniu podstawowym wynosiła 27% w porównaniu z częstością wynoszącą 16,5% wśród kobiet z wykształceniem wyższym [93]. Vibeke i wsp. z ośrodka w Australii w retrospektywnej analizie obejmującej ponad 950000 kobiet wieloetnicznego pochodzenia ujawniła o 2/3 wyższe ryzyko rozwoju cukrzycy ciążowej wśród kobiet o niskim statusie socjoekonomicznym [94].

**Tabela I.** Czynniki ryzyka cukrzycy ciążowej.

<p><u>Czynniki ryzyka GDM wg PTD 2013:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ciąża po 35 roku życia</li><li>• nadwaga lub otyłość</li><li>• rodzinny wywiad w kierunku cukrzycy typu 2</li><li>• nadciśnienie tętnicze</li><li>• porody dzieci o dużej masie urodzeniowej &gt;4000g w wywiadzie</li><li>• rozpoznanie GDM w poprzednich ciążach</li><li>• urodzenie noworodka z wadą rozwojową</li><li>• zgony wewnątrzmaciczne w wywiadzie</li><li>• wielorództwo</li></ul> <p><u>Nowe czynniki ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• szybki, nadmierny przyrost masy ciała przed ciążą i w czasie ciąży</li><li>• mała aktywność fizyczna</li><li>• niska (&lt;2000g) i wysoka (&gt;4000g) masa urodzeniowa kobiety</li><li>• niski wzrost (&lt;151cm)</li><li>• palenie papierosów</li><li>• brak wykształcenia</li><li>• niski status socjalno-bytowy</li><li>• niedobory Vit.D i żelaza</li></ul>
--

## 1.6. Obraz kliniczny cukrzycy ciążowej, wpływ na przebieg ciąży oraz następstwa odległe

### *Obraz kliniczny cukrzycy ciążowej.*

Cukrzyca jest schorzeniem metabolicznym najczęściej wklajającym ciążę. Przeważającą liczbę przypadków, określaną na około 84-90%, stanowi cukrzyca ciążowa [45,95]. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej pojawiające się w czasie ciąży mogą, jak już wspomniano, wpływać niekorzystnie na jej przebieg, powodując szereg powikłań zarówno u rozwijającego się płodu jak i u matki oraz mogą wywierać wpływ na dalsze losy obojga.

Cukrzyca ciążowa przebiega zwykle bezobjawowo, jej rozpoznanie ustala się na podstawie oznaczenia stężenia glukozy we krwi matki.

Pojedyncze opisane w literaturze światowej przypadki hiperglikemicznej kwasicy ketonowej u pacjentek z GDM, były głównie spowodowane stosowaniem dużych dawek glikokortykoidów, czy  $\beta$ -mimetyków z istotnych przyczyn położniczych, bądź też przyczyna pozostawała niewyjaśniona [96,97,98]. To zagrażające życiu matki i płodu powikłanie cukrzycy może rozwinąć się w stanach gwałtownie narastającego niedoboru insuliny (w przebiegu zakażeń, wszystkich stanów „ostrych” lub zaniedbań w leczeniu), bądź w sytuacji, gdy cukrzyca ciążowa okaże się świeżo ujawnioną cukrzycą typu 1.

### *Wpływ GDM na przebieg ciąży i wyniki położnicze*

Wpływ podwyższonych wartości glikemii na rozwój płodu zależny jest od okresu ciąży oraz stopnia nasilenia hiperglikemii. W pierwszych tygodniach ciąży hiperglikemia wywiera wpływ teratogeny, zatem wady rozwojowe i poronienia stanowią zwykle powikłania cukrzycy przedciążowej, a ich związek z cukrzycą ciążową jest raczej związany z innymi czynnikami, chyba, że była to pacjentka z niewykrytą cukrzycą przed ciążą. W szeregu przeprowadzonych badaniach, również w ośrodkach polskich, nie stwierdzono większej częstości występowania wad rozwojowych u noworodków matek z GDM [99,100]. Sheffield i wsp. wykazali, iż częstość wad rozwojowych u dzieci matek z GDM wynosiła 1,2% w porównaniu z grupą kontrolną 1,5% i była istotnie wyższa osiągając 4,8%, ale tylko w przypadkach źle kontrolowanej hiperglikemii na czczo, czyli raczej niewykrytej przed ciążą cukrzycy typu 2 [101]. Obszerna metaanaliza wyników badań przeprowadzonych w latach 1995-2009, oceniających częstość wad rozwojowych w GDM przedstawiona przez Balsells i wsp. w 2012r. wskazuje na nieznacznie zwiększone ryzyko wad wrodzonych w GDM, które

jest dużo niższe w porównaniu z ryzykiem ich rozwoju w cukrzycy przedciężowej [102]. Aberg analizując częstość występowania anomalii rozwojowych w grupie 3864 noworodków matek z cukrzycą przedciężową i w grupie 8688 noworodków matek z cukrzycą ciążową stwierdził występowanie wad wrodzonych u dzieci matek z GDM z częstością porównywalną do ogólnej (5,7%) przy zdecydowanie wyższej częstości wad u dzieci matek z cukrzycą przedciężową (9,5%), lecz równocześnie w obu grupach rodzaj stwierdzanych anomalii był taki sam [103]. Badania te dowodzą, że do rozwoju wad rozwojowych mogą przyczyniać się niezdiagnozowane przed ciążą zaburzenia gospodarki węglowodanowej, w okresie również zmian pozornie bezobjawowych.

Typowym, najbardziej charakterystycznym dla cukrzycy ciążowej powikłaniem, związanym z wpływem hiperglikemii na płód w drugiej połowie ciąży, jest makrosomia, określana, jako masa urodzeniowa noworodka przekraczająca 4000-4500g [104,105]. Wielkość płodu ocenia się również w stosunku do wieku ciążowego wg siatek centylowych i za patologiczną, charakteryzującą nadmierne wzrastanie płodu (LGA- Large for Gestational Age) przyjęto wartość przekraczającą 90-ty percentyl w stosunku do masy ciała należącej.

Zgodnie z koncepcją Pedersena, matczyzna hiperglikemia, która jest praktycznie równoznaczna, z hiperglikemią płodową, stymuluje hiperinsulinemię u płodu [15,19].

Wydzielana nadmiernie insulina przez przerastające pod wpływem ciągłego pobudzania komórki beta wysp trzustkowych płodu, przy hiperalimentacji i znacznym nasileniu procesów anabolicznych, powoduje magazynowanie produktów energetycznych w postaci tkanki tłuszczowej. Hiperinsulinemia płodowa, a w konsekwencji wydzielane również w nadmiarze insulinopodobne czynniki wzrostu IGF-1, IGF-2, stymulują niekontrolowany rozrost tkanek i narządów insulinozależnych (serce, wątroba, śledziona), co prowadzi do nadmiernego wzrastania płodu. Noworodki makrosomiczne przybierają charakterystyczny cushingoidalny wygląd, z nadmiernie rozwiniętą tkanką tłuszczową podskórną, żywoczerwoną skórą, owłosionymi małżowinami usznymi i asymetrią proporcji ciała- zbyt małą głową w porównaniu z dużym brzuszkiem (mózg, płuca i nerki, będąc insulinozależnymi, nie ulegają przerostowi) [105].

Wpływ hiperglikemii matczynej na nadmierne wzrastanie płodu został niejednokrotnie udowodniony. Ryzyko makrosomii wzrasta już przy średniej dobowej glikemii przekraczającej 100 mg/dl, a przy średnim dobowym stężeniu glukozy powyżej 130 mg/dl jest 2-krotnie większe [106]. Większość badań wskazuje na narastającą liniowo korelację makrosomii z wartościami matczynej glikemii, choć pojawiły się również pojedyncze

doniesienia wykazujące U-kształtną zależność [107]. Związek LGA z niskim stężeniem glukozy na czczo ma odzwierciedlać zwiększone zapotrzebowanie na składniki odżywcze i nasiloną asymilację matczynej glukozy przez szybko wzrastający płód (hiperinsulinemia płodowa). Największe, prospektywne, randomizowane, międzynarodowe badanie nad cukrzycą ciążową HAPO (Hyperglykemia and Adverse Pregnancy Outcomes) potwierdziło silną, liniową zależność rozwoju powikłań, w tym makrosomii, od matczynej hiperglikemii [108,109]. Wyniki wielu badań wskazują, iż hiperglikemia nie jest jednak jedyną przyczyną makrosomii. Kaim i wsp. z ośrodka krakowskiego obserwowała w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową, mimo prawidłowej normalizacji poziomów glikemii, LGA u 20% noworodków [110]. Herrera, a również Schaefer- Graf wykazali, iż w dobrze kontrolowanej cukrzycy ciążowej nadmierne wzrastanie płodu uwarunkowane jest zaburzeniami gospodarki lipidowej, a przede wszystkim hipertriglicydemią i wysokim stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych [111,112]. Podobne wyniki uzyskała Bronisz i wsp. z ośrodka w Bydgoszczy [113]. Późniejsze prace Herrery, czy Kitajima sugerują, iż hipertriglicydemia może mieć nawet większe znaczenie niż hiperglikemia w rozwoju fetopatii cukrzycowej [114,115].

Wpływ na wzrastanie płodu wywierają także adipocytokiny wydzielane przez łożysko i tkankę tłuszczową. Badania oceniające stężenia leptyny, adiponektyny, rezystyny w krwi matczynej i krwi pępowinowej wykazały dodatnią korelację makrosomii ze stężeniem leptyny i negatywną z poziomem rezystyny i adiponektyny [116,117,118].

Niezależnym od hiperglikemii czynnikiem predykcyjnym LGA jest również nadwaga i otyłość matki przed ciążą, co potwierdzają wyniki szeregu badań, w tym toczącego się, wieloośrodkowego badania europejskiego DALI [119].

Doniesienia Hillier i Ouzounian wyraźnie wskazują, iż istotnym czynnikiem ryzyka makrosomii jest także nadmierny przyrost masy ciała w czasie ciąży [120,121]. Hillier wykazała, iż przyrost masy ciała u ciężarnej z GDM powyżej 40lb (18kg) zwiększa 2-krotnie ryzyko makrosomii z każdym wzrostem poziomu glikemii (częstość makrosomii 29,3% w porównaniu z 13,5% w grupie z przyrostem masy ciała poniżej 40lb). Wyniki badań w ośrodkach polskich są zbieżne. Gutaj i wsp. obserwował makrosomię w grupie z nadmiernym przyrostem masy ciała u 25,6%, a w grupie ze wzrostem masy ciała poniżej zalecanych norm u 10% przypadków [122]. Badanie HAPO potwierdziło, iż otyłość u ciężarnych z GDM jest niezależnym czynnikiem ryzyka makrosomii, a równoczesny negatywny wpływ otyłości i matczynej hiperglikemii jest silniejszy niż każdego z osobna [123].

Nadmierne wzrastanie płodu, korelujące ze stopniem nasilenia zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy ciążowej, wiąże się z szeregiem kolejnych powikłań. Wydzielana w nadmiarze insulina płodowa, nasilając proliferację, hipertrofię i hiperplazję komórek nie pobudza ich równoczesnego różnicowania się i dojrzewania, co może powodować niedojrzałość układu oddechowego [8]. Hiperinsulinemia, hamując kompetycyjnie działanie glikokortykoidów pobudzające płodowe pneumocyty II rzędu do produkcji fosfatydylocholiny, może prowadzić do rozwoju zespołu zaburzeń oddychania. Przejściowe zaburzenia oddychania, ustępujące zwykle samoistnie w ciągu 24- 48 godzin, związane są z opóźnieniem procesu wchłaniania płynu z pęcherzyków płucnych i przewodów oddechowych niedojrzałych biochemicznie płuc.

Z makrosomią wiąże się również kardiomiopatia przerostowa, z podobną strukturalną przebudową mięśnia sercowego jak w przypadkach cukrzycy przedciążowej oraz kliniczną manifestacją zależną od rozległości zmian [124,125,126]. Hiperglikemia matczyzna, równoznaczna z hiperglikemią płodową, poprzez nasilenie stresu oksydacyjnego prowadzi do niedotlenienia na poziomie komórkowym.

Stymulowana hipoksją wzmożona erytropoeza powoduje policytemię, której następstwem mogą być zaburzenia perfuzji tkanek i narządów płodu, powikłania zatorowo-zakrzepowe (najczęściej zawał mózgu i zakrzep żyły nerkowej), zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia ze strony centralnego układu nerwowego oraz hiperbilirubinemia [127].

Niekontrolowana cukrzyca ciążowa może przyczyniać się również do wystąpienia powikłań metabolicznych u noworodka. Najbardziej charakterystycznym z nich jest hipoglikemia noworodkowa, występująca z częstością 10-60%, której ryzyko zależne jest od stopnia matczynej hiperglikemii [127]. W chwili odcięcia pępowiny, kiedy nagle zostaje przerwany dowóz glukozy od matki, hiperinsulinemia u dziecka oraz zaburzenia fizjologicznych mechanizmów adaptacyjnych-glikogenolizy wątrobowej i lipolizy, powoduje u noworodka gwałtowne obniżenie glikemii do 40-30mg/dl. Hipoglikemia przebiegać może asymptomatycznie lub manifestuje się drżeniami mięśniowymi, spadkiem napięcia mięśniowego, zaburzeniami termoregulacji, apatią lub patologicznym płaczem, niechęcią do ssania, bezdechami, niewydolnością serca a nawet zatrzymaniem krążenia. Przedłużający się stan niedoboru glukozy może prowadzić do wylewów śródczaszkowych i uszkodzenia kory mózgowej z odległymi konsekwencjami w postaci opóźnionego rozwoju psychicznego i umysłowego dziecka.

Kolejnymi zaburzeniami metabolicznymi u noworodka może być hipomagnezemia, wynikająca z niedoborów magnezu u matki w przebiegu niekontrolowanej cukrzycy oraz związana z nią przejściowa niedoczynność przytarczyc, powodująca hipokalcemię. Niedobory magnezu i wapnia są zwykle bezobjawowe, jednak hipokalcemia może przebiegać z drgawkami, sinicą, bezdechami, wymiotami, nadmiernym pobudzeniem i wygórowaną reakcją na bodźce [105].

Makrosomiczne noworodki narażone są w czasie samoistnego porodu na urazy okołoporodowe, często dochodzi do dystocji barkowej, niejednokrotnie powikłanej porażeniem splotu barkowego typu Erba (C5-C6) lub Klumpkego (C8-Th1), złamaniem kości długich kończyn górnych i obojczyków, odnerwieniem mięśnia mostkowo- obojczykowo- sutkowego, a w 25% przypadków pojawiają się objawy zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej, która w 2-4 % powoduje zgon noworodka [127]. W wyniku urazu okołoporodowego może również dojść do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i krwiaków podokostnowych.

Poród makrosomicznego płodu wiąże się również z powikłaniami u matki. Kobiety narażone są na urazy i uszkodzenie pochwy i krocza, pęcherza moczowego z towarzyszącą atonią oraz powstawaniem przetok pęcherzowo-pochwowych. Ze względu na dysproporcję barkowo-miedniczną niejednokrotnie niezbędne jest użycie kleszczy lub próżności, poród częściej staje się zabiegowy. Zagrożenia powikłaniami okresu porodu powodują wzrost odsetka rozwiązań ciąży drogą operacyjną.

Częściej dochodzi również w tej grupie pacjentek do porodów przedwczesnych. Niekontrolowanej hiperglikemii matczynej zwykle towarzyszy wielowodzie, którego przyczyną jest podwyższone stężenie glukozy w płynie owodniowym i płodowa poliuria. U kobiet z GDM, przebieg ciąży częściej powikłany jest nadciśnieniem indukowanym ciążą i stanem przedrzucawkowym, co związane jest ze znacznego stopnia insulinoopornością, hiperglikemią nasilającą stres oksydacyjny i dysfunkcję śródbłonna naczyń, z towarzyszącym zaburzeniom metabolicznym stanem zapalnym, a również strukturalną przebudową łożyska [128]. Nadciśnienie indukowane ciążą obserwuje się u 9,9-30% ciężarnych z GDM w porównaniu z 4,3% w grupie bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej [127]. Kobiety z cukrzycą ciążową mają również większe ryzyko powikłań infekcyjnych, szczególnie zakażeń dróg moczowych, które często nawracają i mogą mieć ciężki przebieg kliniczny. W badaniach polskich, bezobjawowa bakteriuria, stwierdzana była u około 12%, a odmiedniczkowe zapalenie nerek nawet u 30% ciężarnych z GDM [127,129]. Nielezione zakażenia dróg moczowych mogą prowadzić do porodu przed-

wczesnego i zwiększają ryzyko nadciśnienia indukowanego ciążą. Niekontrolowana cukrzyca ciążowa 4-krotnie zwiększa ryzyko wewnątrzmacicznego obumarcia płodu [130].

*Odległe następstwa cukrzycy ciążowej u matki i jej potomstwa.*

Zaburzenia tolerancji węglowodanów rozpoznane po raz pierwszy w czasie ciąży nie tylko wpływają niekorzystnie na jej przebieg, jak przedstawiono powyżej, ale również mają istotne znaczenie dla dalszych losów matki i jej dziecka. Zarówno ciężarne z GDM jak i ich potomstwo obarczone są zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy, najczęściej typu 2, otyłości, zespołu metabolicznego i chorób układu sercowo-naczyniowego w dalszym okresie życia. Pierwszych danych dotyczących wpływu cukrzycy rozpoznanej u matki w okresie ciąży na rozwój zaburzeń metabolicznych u dziecka dostarczyły badanie Pettitta i wsp., przeprowadzone we wczesnych latach 80-tych XX w, wśród dzieci Indian Pima, grupy etnicznej o najwyższej chorobowości z powodu cukrzycy typu 2. Badania te wykazały występowanie nadwagi i otyłości u 58% dzieci matek z GDM w wieku 15-19 lat w porównaniu z częstością wynoszącą 17% wśród rówieśników matek bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży [131].

Kolejne badania Indian Pima ujawniły istotny wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 u dzieci kobiet z rozpoznaną GDM (cukrzyca typu 2 występowała u 10% potomstwa w przedziałach wiekowych 10-14 lat i 15-19 lat, u ponad 35% w wieku 20-24 lat oraz u ponad 70% w wieku 25-29 lat) [132,133].

Związek występowania otyłości i cukrzycy u dzieci i młodych dorosłych z cukrzycą rozpoznaną u matki w czasie ciąży w różnych grupach etnicznych (poza specyficzną grupą Indian Pima) potwierdziły badania Silvermana z ośrodka w Chicago [134]. Korelację tę potwierdza również większość doniesień z ośrodków europejskich, w tym polskich, choć wyniki pojedynczych badań nie są zgodne.

Boerschmann i współpracownicy z ośrodka w Monachium wykazali, iż ryzyko rozwoju otyłość u dzieci matek z GDM było uzależnione od matczynej otyłości a nie cukrzycy [135]. W badaniach z ośrodka poznańskiego stwierdzono wzrost ryzyka otyłości i insulinooporności w grupie wiekowej 4-9 lat dzieci matek z rozpoznaną w okresie ciąży cukrzycą [136].

Schaefer- Graf i wsp. wykazali, iż matczyzna otyłość oraz nadmierne wewnątrzmaciczne wzrastanie płodu są niezależnymi silnymi czynnikami predykcijnymi otyłości u dziecka

w wieku postnatalnym. W badaniach tych częstość otyłości u dzieci w wieku 2,5-8,5 lat, z masą urodzeniową > 90percentyla wynosiła 37%, natomiast przy prawidłowej masie urodzeniowej 25% oraz 69% dzieci matek z BMI>30kg/m<sup>2</sup> było otyłych w porównaniu z 20% dzieci matek z BMI<30kg/m<sup>2</sup> [137]. Kim na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań zarówno z ośrodków amerykańskich jak i europejskich wskazuje, iż sprzeczność dowodów dotyczących związku cukrzycy ciążowej ze wzrostem ryzyka otyłości i zespołu metabolicznego u dzieci matek z GDM, związana jest z metodologicznymi ograniczeniami przeprowadzonych badań [138].

Wpływ cukrzycy ciążowej na rozwój niekorzystnych zmian u potomstwa w późniejszym okresie życia wiąże się z oddziaływaniem środowiska wewnątrzmacicznego, zmienionego fluktuacjami w matczynej homeostazie glukozy, na płód. Patomechanizm tego oddziaływania nie został dotychczas jednoznacznie określony.

Już w latach 50-tych XX wieku wysunięto hipotezę, iż w ciąży powikłanej cukrzycą, ekspozycja na działanie czynników środowiska wewnątrzmacicznego może powodować trwale zmiany w metabolizmie płodu [15].

To „przeprogramowanie” pod wpływem niekorzystnych czynników wewnątrzmacicznych prowadzi do nadmiernego wzrastania płodu, insulinooporności i nieprawidłowego wydzielania insuliny, natomiast w okresie postnatalnym, powoduje rozwój otyłości i zaburzeń tolerancji glukozy w wieku młodzieńczym i dorosłym [15,22,139].

Patomechanizm tych zmian wyjaśnia teoria Barkera i Halesa „oszczędnego fenotypu” czy też teoria epigenetyczna, która zakłada, iż pod wpływem nawet niewielkich zmian w środowisku wewnątrzmacicznym, dochodzi do zmiany ekspresji genów, bez zaburzeń w sekwencji nukleotydów [140,141]. Zmiany epigenetyczne, polegające na chemicznej modyfikacji struktury chromatyny, najczęściej metylacji DNA i acetylacji histonów, prowadzą do odmiennego różnicowania się komórek o identycznej informacji genetycznej i trwałych zmian fenotypowych, które przekazywane są kolejnym pokoleniom.

Park i współpracownicy wskazują na udział modyfikacji epigenetycznych czynnika transkrypcyjnego PDX-1, regulującego rozwój trzustki i różnicowanie komórek beta, w rozwoju cukrzycy typu 2, inne doniesienia wskazują zmiany w ekspresji genu GLUT 4 czy też genów receptorów PPAR [142]. Nowe badania Boucharda i wsp. wykazały rolę metylacji genu leptyny w wyniku zmian środowiska wewnątrzmacicznego w przebiegu GDM w rozwoju otyłości i cukrzycy typu 2 u potomstwa [143].

Kolejna hipoteza „pamięci metabolicznej” wskazuje, iż wewnątrzmaciczne „programowanie” płodu kreuje rodzaj „metabolicznej pamięci” i fizjologiczne anomalie



okresu ciąży są odpowiedzialne za rozwój zaburzeń w późniejszym okresie życia u potomstwa matek z GDM [144].

Debelea, w badaniach prowadzonych wśród Indian Pima, wykazała, iż wśród potomstwa kobiet z przebyłą GDM, dzieci urodzone po rozpoznaniu cukrzycy u matki mają 3-krotnie wyższe ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, w porównaniu do ryzyka u rodzeństwa urodzonego przed wykryciem cukrzycy u matki.

Zależności takiej nie stwierdzono w przypadku zdiagnozowania cukrzycy u ojca (ryzyko rozwoju cukrzycy takie samo u dzieci urodzonych przed i po wykryciu cukrzycy u ojca) [145,133].

Doniesienia Clausen i wsp., z wiodącego ośrodka duńskiego w Kopenhadze, wskazały na 8-krotnie wyższe ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u potomstwa matek z GDM leczonej dietą oraz 4-krotnie wyższe ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u potomstwa matek z przedciążową cukrzycą typu 1, w porównaniu z ryzykiem jej rozwoju w grupie potomstwa matek bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Częstość cukrzycy typu 2 u 22-letnich dzieci, kobiet z cukrzycą ciążową wynosiła 21%, w grupie kontrolnej natomiast 4% [145]. Ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, u potomstwa matek z cukrzycą typu 1 było ściśle związane z poziomem matczynej glikemii w III trymestrze ciąży (ryzyko rozwoju zaburzeń wynosi 1,41(1,04-1,91) na 1mmol/l glikemii. Wyniki tego badania również przemawiają za istotnym, niezależnym od predyspozycji genetycznej, wpływem hiperglikemicznego środowiska wewnątrzmacicznego na rozwój cukrzycy typu 2 u młodych dorosłych.

Dostępne dane wydają się również potwierdzać wpływ cukrzycy ciążowej na rozwój schorzeń układu sercowo- naczyniowego w młodszych niż przeciętnie grupach wiekowych potomstwa matek z GDM. W badaniach z ośrodka w Chicago wykazano u dzieci matek z GDM w wieku 10-14 lat wyższe ciśnienie skurczowe i średnie ciśnienie tętnicze w porównaniu z grupą kontrolną [146].

Podobnie badania prowadzone wśród Indian Pima ujawniły, iż niezależnie od występowania nadwagi czy otyłości, dzieci matek z cukrzycą ciążową w wieku 7-11 lat miały wyższe ciśnienie tętnicze skurczowe w porównaniu z dziećmi matek bez zaburzeń tolerancji glukozy w okresie ciąży [133]. W badaniach Tam i wsp., dzieci matek z GDM, w wieku 8 lat, miały wyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi, niższe stężenie cholesterolu HDL, oraz większe ryzyko zaburzeń tolerancji glukozy w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast w wieku 15 lat w tej samej grupie stwierdzono istotnie podwyższone ryzyko otyłości i zespołu metabolicznego (narażenie na hiperinsulinemię in ute-

ro), niezależnie od stopnia matczynej hiperglikemii i niezależnie od masy urodzeniowej, zwiększało 17-krotnie ryzyko zespołu metabolicznego i 10-cio krotnie ryzyko otyłości u potomstwa w okresie dojrzewania) [147].

Z kolei Manderson wykazał wyższe stężenie markerów dysfunkcji śródbłonna (ICAM-1, VCAM-1, E- selektyny) niezależnie od aktualnego BMI u potomków kobiet z cukrzycą w porównaniu z dziećmi matek zdrowych [148].

Dotychczas przeprowadzono niewiele badań oceniających układ krążenia u noworodków i dzieci matek z GDM z wykorzystaniem elektrokardiografii, nowoczesnych technik echokardiograficznych, obrazowania naczyń siatkówki, oceny funkcji śródbłonna naczyniowego za pomocą dylatacji tętnicy ramiennej czy oceny grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej (ITM-Intima-Media Thickness) tętnicy szyjnej lub aorty. Pojedyncze doniesienia z zastosowaniem nowoczesnych metod oceny układu krążenia potwierdzają obecność pierwszych zmian w układzie sercowo-naczyniowym we wczesnym okresie życia postnatalnego u potomstwa matek z cukrzycą ciążową, co przemawia za zwiększonym ryzykiem schorzeń układu krążenia w tej populacji osób [149,150].

Poza powikłaniami metabolicznymi, u dzieci matek z GDM obserwuje się również zmiany psychoneurologiczne. Ornoy wykazała zaburzenia rozwoju psychomotorycznego, bez zaburzeń funkcji poznawczych, u dzieci w wieku szkolnym, a wyniki testów neurorozwojowych i behawioralnych ujemnie korelowały ze stopniem matczynej hiperglikemii [151,152,153].

Van Lieshout, na podstawie przeprowadzonej analizy badań epidemiologicznych stwierdził 7-krotnie zwiększone ryzyko rozwoju schizofrenii u dzieci matek z GDM [154]. Patomechanizm zaburzeń psychoneurologicznych nie został dokładnie wyjaśniony, lecz wydaje się wynikać z kaskady zaburzeń związanych z hiperglikemią: nasileniem stresu oksydacyjnego, hipoksją i zapaleniem. Wolne rodniki tlenu, nadtlenki lipidów, cytokiny prozapalne, niedobór wielonienasyconych kwasów tłuszczowych powodują zmiany struktury błon komórkowych neuronów i ich wypustek, zmiany w systemie neuroprzekazników i ich receptorów, co prowadzi do zaburzeń funkcji centralnego układu nerwowego w okresie postnatalnym.

Przeprowadzone na przestrzeni ostatnich 30-lat zarówno próby prospektywne jak i obszerne analizy retrospektywne dostarczyły dowodów jednoznacznie potwierdzających wysokie ryzyko rozwoju cukrzycy, zwłaszcza typu 2, u kobiet z rozpoznaną po raz pierwszy w czasie ciąży nietolerancją glukozy. Analiza badań z lat 1965-2001

przeprowadzona przez Kim, wykazała, iż 2,6-70% kobiet z rozpoznaną GDM rozwija cukrzycę typu 2 w okresie od 6 tygodni do 28 lat po porodzie, z największą częstością w ciągu pierwszych 5-ciu lat od rozwiązania, która po 10 latach osiąga plateau [33]. Analizy badań z tego okresu wykazały skumulowane ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 wynoszące 20-50% w ciągu 10 lat po porodzie [155].

Programy badawcze długoterminowe („follow-up”) z ostatnich kilkunastu lat potwierdzają wysokie ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciążową. W krajach europejskich w ciągu 5-10 lat po porodzie cukrzycę typu 2 rozwija 9-43% kobiet, w krajach azjatyckich 11-21% [156]. W badaniach polskich, Cypryk i wsp. wykazali występowanie cukrzycy typu 2 u 52% kobiet w 10 lat po GDM i u kolejnych 18% stanu przedcukrzycowego w tym czasie [157]. Buraczyk z ośrodka białostockiego stwierdziła cukrzycę u 31,8% kobiet z GDM już po 1 roku od porodu, natomiast u 54,5% 5 lat po porodzie, a również po upływie 1 roku 28,4% kobiet miało IFG (Impaired Fasting Glucose) i IGT (Impaired Glucose Tolerance) [158]. W badaniach Konarzewskiej z ośrodka gdańskiego u 55,3% kobiet z cukrzycą ciążową, w ciągu pierwszych 6-ciu lat po porodzie rozpoznano zaburzenia gospodarki węglowodanowej, w tym u 31,2% cukrzycę [159]. Z kolei Ogonowski z ośrodka w Szczecinie, we wczesnym okresie, 6 tygodni po porodzie, stwierdził u 13,5% kobiet zaburzenia gospodarki węglowodanowej, w tym u 1,3 % cukrzycę, 2,5% IFG i u 7,5% IGT, a Biegańska z ośrodka poznańskiego IGT u 22% i cukrzycę u 8,5% [160,161]. Sporna natomiast wykryła różnego stopnia zaburzenia gospodarki węglowodanowej u 81% kobiet w czasie 6 lat po przebyciu GDM [11]. Przy tak wysokiej zapadalności na cukrzycę typu 2 w tej grupie populacyjnej, bardzo istotne jest określenie czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej po ciąży, w której rozpoznano GDM. Przeprowadzona cała seria badań wskazuje na istotne znaczenie wysokich wartości glikemii w OGTT wykonanym w ciąży i HbA1c przy rozpoznaniu i w III trymestrze, konieczności stosowania insulinoterapii w celu normalizacji glikemii (GDM G<sub>2</sub>), ustalenia rozpoznania GDM przed 24 tygodniem ciąży, wieku kobiety, w którym rozpoznano cukrzycę ciążową, otyłości przed ciążą, nadmiernego przyrostu masy ciała w czasie i zwłaszcza po ciąży, przebycie GDM czy urodzenie dziecka z LGA w poprzednich ciążach, wielorództwa, występowania cukrzycy u krewnych I stopnia.

Część z doniesień wskazuje, iż silniejsze znaczenie predykcyjne mają czynniki związane bezpośrednio z zaburzeniami w czasie ciąży, w której rozpoznano GDM. [11,33,36,45,162,163,164].

Rozpoznanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej po raz pierwszy w okresie ciąży identyfikuje również kobiety o zwiększonym ryzyku zapadalności na cukrzycę typu 1 oraz inne formy, cukrzyce MODY czy LADA. Wśród pacjentek z cukrzycą rozpoznaną po GDM około 10-20% stanowią pacjentki z cukrzycą typu 1 [32]. Są to zwykle kobiety młodsze, szczuplejsze, częściej wieloródki, u których cukrzycę ciążową rozpoznano we wczesnym okresie ciąży, wymagające stosowania insuliny w celu uzyskania normoglikemii oraz o największym ryzyku rozwoju cukrzycy w krótkim czasie po porodzie. Predyktorem rozwoju cukrzycy typu 1 jest obecność przeciwciał przeciwko antygenom komórek beta wysp trzustkowych.

Fuchtenbusch określił, iż ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1 po GDM istotnie wzrasta wraz z liczbą stwierdzanych przeciwciał; przy obecnym 1 typie przeciwciał wynosiło 17%, przy stwierdzanych 2 typach przeciwciał-61%, a przy 3 typach-84% [165].

Największą czułość w identyfikowaniu pacjentek zagrożonych rozwojem cukrzycy typu 1 po GDM wykazują GADA-63%, które stwierdzano u 91,1% kobiet z obecnymi przeciwciałami, natomiast ICA-48%, najmniejszą IA2-34%. Borodako z ośrodka krakowskiego wykryła obecność przeciwciał u 18,6% w badanej grupie 184 pacjentek z cukrzycą ciążową i najczęstszym pojedynczym przeciwciałem podobnie były GADA-16,9%, następnie ICA-4,4% i IA-2A-3,8% [32].

Z kolei badania przeprowadzone w ośrodku w Białymstoku wykazały, iż u 6,7% kobiet z GDM występuje mutacja genu glukokinazy, przy czym kliniczny obraz cukrzycy typu MODY 2 rozpoznano u 3,6% badanych [30]. Stwierdzona mutacja genu glukokinazy stanowiła 17,8% przyczyn rozwoju cukrzycy w ciągu 5 lat po porodzie w tej grupie pacjentek. Wyniki te są zbieżne z badaniami przeprowadzonymi w innych ośrodkach europejskich: w badaniach we Francji częstość cukrzycy MODY 2 wynosiła 5,9%, w badaniach brytyjskich 6-10%.

Kobiety z cukrzycą ujawniająca się w okresie ciąży obarczone są również wysokim ryzykiem, określanym na 30-84% wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w kolejnej ciąży, co w przypadku obecności nawet łagodnej hiperglikemii w okresie koncepcyjnym i organogenezy, stwarza istotne zagrożenie wystąpieniem wad rozwojowych u dziecka [166]. Powyższe dane wskazują jednoznacznie na bezwzględną konieczność przeprowadzania oceny zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet z GDM po porodzie i następnie regularną kontrolę, tak by możliwe było wdrożenie odpowiednich działań prewencyjnych czy terapeutycznych, mogących w znacznym stopniu poprawić rokowanie w tej populacji osób.

Doświadczenie kliniczne i dostępne dane naukowe wskazują, iż kontrolne badania poporodowe, mimo obserwowanego trendu wzrostowego, przeprowadzane są nadal w niewystarczającym zakresie. Analiza Ferrary, obejmująca ponad 14000 przypadków cukrzycy ciążowej rozpoznanych w latach 1995-2006, wykazała wzrost częstości wykonywanych badań kontrolnych z 20,7% do 53,8% w czasie analizowanego dziesięciolecia [167]. Tovar, na podstawie przeglądu systematycznego 265 badań opublikowanych w latach 2008-2010, potwierdza, iż aktualnie ocena zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentek z GDM po ciąży przeprowadzana jest jedynie u około 50% przypadków [164].

Szereg doniesień dotyczących oceny profilu metabolicznego kobiet po przebytej cukrzycy ciążowej wykazało obecność zarówno klasycznych jak i nowych składowych zespołu metabolicznego. W 1984r. O,Sullivan, jako pierwszy, stwierdził, iż kobiety z GDM w wywiadzie mają wyższe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii i choroby niedokrwiennej serca[168,16]. Lauenberg z wiodącego ośrodka duńskiego wykazała 3-krotny wzrost ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego u kobiet z cukrzycą rozpoznaną w ciąży [169]. Większość doniesień ocenia, iż 30-40% kobiet z GDM rozwija cechy zespołu insulinooporności w ciągu 10 lat od porodu [170].

W badaniach przeprowadzonych w ośrodku poznańskim cechy zespołu metabolicznego stwierdzono u 30,7% pacjentek z GDM w wywiadzie, w czasie 6-ciu lat po ciąży [171]. Retnakaran badając profil metaboliczny kobiet we wczesnym okresie po porodzie, stwierdził cechy zespołu insulinooporności u 20% badanych z rozpoznaną GDM w 3 miesiące po rozwiązaniu, w porównaniu z częstością wynoszącą 10% w grupie kontrolnej (ryzyko 2-krotnie wyższe) [172]. Ta grupa młodych kobiet obciążona jest również o 70% wyższym ryzykiem wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z kobietami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży [173].

Vrachnis i współpracownicy, w analizie badań przeprowadzonych wśród kobiet z GDM w okresie przeciętnie 3-24 miesięcy po porodzie, stwierdzili występowanie podwyższonych wartości wykładników dysfunkcji śródbłonna naczyniowego (E-selektyny, VCAM-1, ICAM-1), cytokin prozapalnych (IL-6, TNF- $\alpha$ ), PAI-1, a również hipoadiponektynemii oraz nieprawidłowych prób czynnościowych (zaburzona relaksacja naczyń) czy ultrasonograficznych wykładników toczącej się subklinicznie aterogenezy. Dane te dotyczyły kobiet bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej po ciąży [174].

Współwystępowanie cukrzycy typu 2, której ryzyko w tej grupie kobiet jest 7-krotnie zwiększone, z cechami zespołu metabolicznego, potęguje całą kaskadę patologicznych zmian prowadzących do przedwczesnej miażdżycy, incydentów sercowo-naczyniowych i zwiększonej śmiertelności [10].

*Wpływ leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej na wyniki położnicze u pacjentek z cukrzycą ciążową.*

Przeprowadzone badania kliniczne, zarówno prospektywne jak i analizy retrospektywne, dostarczyły jednoznacznych dowodów, iż normalizacja nawet nieznacznej matczynej hiperglikemii wpływa na redukcję powikłań GDM.

Badanie ACHOIS (Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women) opublikowane w 2005r i badanie naukowców amerykańskich (Maternal-Fetal Medicine Unit (MFMU) Network of the National Institute of Child Health and Human Development – Landon i wsp.) opublikowane w 2009r, były największymi, wieloośrodkowymi próbami klinicznymi przeprowadzonymi na dużych grupach liczących po około 1000 kobiet z rozpoznaną w ciąży nietolerancją glukozy, które oceniały wyniki położnicze w podgrupach pacjentek, u których wdrożono intensywne leczenie hiperglikemii, w porównaniu z grupami poddanymi standardowej opiece perinatalnej (bez leczenia ukierunkowanego na korektę zaburzeń gospodarki węglowodanowej) [175,176]. Naukowcy z Australii wykazali 4-krotną redukcję poważnych powikłań okołoporodowych u noworodków matek leczonych intensywnie w porównaniu z grupą kontrolną (1% vs 4%), mniejszą średnią masę urodzeniową noworodków (3335g vs 3482g), mniejszą częstość LGA (13% vs 22%), makrosomii definiowanej, jako masa urodzeniowej powyżej 4000g (10% vs 21%) [175]. W badaniu ACHOIS nie obserwowano redukcji powikłań metabolicznych u noworodków kobiet leczonych intensywnie, częściej też noworodki z tej grupy były hospitalizowane w Oddziałach Noworodkowych (71% vs 61%). U kobiet z grupy interwencyjnej w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono większą częstość indukcji porodów (39% vs 29%), młodszy wiek ciążowy w czasie porodu, nie było różnicy w częstości porodów operacyjnych (31% cięć cesarskich vs 32%), natomiast przyrost masy ciała od 1-szej wizyty do ostatniej był mniejszy (8,1kg vs 9,8kg). Ponadto, w wyniku stosowanego leczenia uzyskano redukcję częstości stanu przedrzucawkowego (12% vs 18%) i depresji poporodowej (8% vs 17% przy ocenie przeprowadzonej u 54% badanych). Landon i współpracownicy stwierdzili również w grupie leczonej intensywnie istotną redukcję częstości LGA do 7,1% w porównaniu

z częstością 14,5% w grupie nieleczonej, redukcję częstości urodzeń noworodków o masie urodzeniowej powyżej 4000g do 5,9% w porównaniu z 14,3% w grupie kontrolnej, a także zmniejszenie częstości dystocji barkowej do 1,5% w porównaniu z 4% w grupie nieleczonej [176]. Noworodki matek intensywnie leczonych podobnie miały niższą średnią masę urodzeniową (3302g vs 3408g) oraz mniejszą zawartość tkanki tłuszczowej (427g vs 464g). Naukowcy amerykańscy podobnie jak australijscy nie wykazali wpływu intensywnego leczenia na powikłania metaboliczne u noworodka-objawową hipoglikemię i hiperbilirubinemię wymagającą fototerapii oraz nie obserwowali wzrostu częstości obumarć wewnątrzmacicznych płodów i zgonów noworodków w grupie nieleczonej. Wdrożone leczenie GDM zredukowało częstość powikłań matczyńskich, liczbę „cięć cesarskich” do 26,9% w porównaniu z 33,8% w grupie nieleczonej oraz łącznie częstość nadciśnienia indukowanego ciążą i stanu przedzucawkowego do 8,6% vs 13,6%.

Podobnie Alwan i wsp., na podstawie systematycznego przeglądu badań, stwierdziły istotne zmniejszenie ryzyka powikłań w grupach kobiet ciężarnych z GDM, u których wdrożono leczenie (redukcja częstości poważnych powikłań okołoporodowych u noworodków, makrosomii i LGA, stanu przedzucawkowego u matek, ale równocześnie wzrost częstości porodów indukowanych, bez różnicy w częstości „cięć cesarskich”) [177]. Langer i współpracownicy wykazali 2-3 krotny wzrost częstości powikłań cukrzycy ciążowej u kobiet nieleczonych w porównaniu z grupą kobiet leczonych i grupą kobiet ciężarnych bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, natomiast nie było różnicy w występowaniu powikłań w grupie pacjentek z GDM leczonych, w porównaniu z ciężarnymi bez cukrzycy ciążowej [178]. Opublikowana w 2013r. kolejna, bardzo rygorystyczna ocena US Preventive Service Task Force, która objęła badania przeprowadzone w latach 1995-maj 2012, również potwierdziła korzystny wpływ leczenia GDM, uzyskaną redukcję powikłań takich jak preeklampsja, dystocja barkowa i makrosomia [179].

W świetle przytoczonych dowodów naukowych i szeregu kolejnych dostępnych danych, potwierdzających istotną rolę leczenia cukrzycy ciążowej w możliwości redukcji powikłań z nią związanych, trudno nie dostrzegać znaczenia prawidłowej diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet ciężarnych. Wczesna identyfikacja kobiet o wysokim ryzyku cukrzycy, zespołu metabolicznego i chorób układu sercowo-naczyniowego i równocześnie ich potomstwa zagrożonego wystąpieniem podobnych zaburzeń metabolicznych, dając możliwości wdrożenia działań prewencyjnych,

w dobie epidemii cukrzycy ma nie tylko znaczenie osobnicze, ale również istotne znaczenie ogólnopopulacyjne.

**Tabela. II.** Powikłania cukrzycy ciążowej.

<p><u>I. Powikłania związane z przebiegiem ciąży i porodu</u></p> <p>1. Powikłania płodowe</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• nadmierne wzrastanie płodu (LGA), makrosomia</li><li>• wewnątrzmaciczne obumarcie płodu</li><li>• rzadko wady rozwojowe (najczęściej niezdiagnozowana przed ciążą cukrzyca)</li></ul> <p>2. Powikłania u noworodka</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• hipoglikemia</li><li>• hipokalcemia, hipomagnezemia</li><li>• hiperbilirubinemia, policytomia</li><li>• zaburzenia oddychania</li><li>• urazy okołoporodowe, dystocja barkowa</li></ul> <p>3. Powikłania u matki</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• nadciśnienie indukowane ciążą, stan przedrzucawkowy</li><li>• wielowodzie</li><li>• zakażenia-najczęściej dróg moczowych</li><li>• częściej poród instrumentalny i operacyjny</li></ul> <p><u>II. Powikłania odległe</u></p> <p>1. Dziecko matki z GDM</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zaburzenia rozwoju psycho-motorycznego</li><li>• otyłość, zespół metaboliczny</li><li>• cukrzyca</li><li>• choroby układu sercowo-naczyniowego</li><li>• schizofrenia</li></ul> <p>2. Pacjentka z GDM</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• GDM w kolejnej ciąży</li><li>• otyłość, zespół metaboliczny</li><li>• cukrzyca-najczęściej typu 2, rzadziej typ 1, MODY</li><li>• choroby układu sercowo-naczyniowego</li></ul>
---

### 1.7. Diagnostyka cukrzycy ciążowej

Ustalenie rozpoznania cukrzycy ciążowej w przeważającej liczbie przypadków, w związku z praktycznie asymptotycznym jej przebiegiem, następuje w wyniku wykonania badań diagnostycznych. Cukrzycę ciążową rozpoznaje się na podstawie oznaczeń poziomów glikemii we krwi (rekomendowane oznaczenia w osoczu krwi żyłnej). W diagnostyce GDM nie znalazły zastosowania białka glikowane (hemoglobina glikowana, fruktozamina), co wiąże się z istotnym ograniczeniem wartości tych parametrów w ocenie gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży [180,181]. Niejednolita



metodyka wykonywania badań, często niespełniająca wymagań NGSP (National Glycated Standardisation Program), wpływ wielu czynników na uzyskiwane wyniki oznaczeń, chociażby niedokrwistości, często obserwowanej u kobiet ciężarnych, czy też fizjologiczne obniżenie wartości glikemii w okresie ciąży, uniemożliwiają wykorzystanie tych badań do rozpoznawania cukrzycy ciążowej, jako zbyt mało czułych i specyficznych. Oznaczanie cukromoczu również nie ma znaczenia diagnostycznego w związku z obniżeniem progu nerkowego dla glukozy w okresie ciąży.

W poszukiwaniu nowych metod diagnostycznych zainteresowanie wzbudza oznaczanie 1,5 anhydroglucitolu (1,5-AG), krótkoterminowego wskaźnika kontroli glikemii, odzwierciedlającego jej wahania, który wydaje się być dobrym markerem różnicującym poszczególne typy cukrzycy, zwłaszcza postaci cukrzycy MODY. W ostatnich badaniach przeprowadzonych w ośrodku krakowskim zwrócono uwagę na korelację niskich wartości 1,5 AG oznaczanego w III trymestrze ciąży z ryzykiem makrosomii i LGA noworodków ciężarnych z cukrzycą typu 1 [182,183,184].

Diagnostyka cukrzycy ciążowej jest niejednorodna, zarówno w zakresie strategii przeprowadzania badań, jak i wartości diagnostycznych glikemii. W różnych krajach nadal stosowane są różnorodne metody i kryteria rozpoznania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży. Od czasu pierwszych propozycji O'Sullivana z 1964r. nadal trwa dyskusja, czy badania powinny być prowadzone dwustopniowo czy jednostopniowo, czy należy je wykonywać u wszystkich kobiet ciężarnych czy tylko w grupach wysokiego ryzyka, który okres ciąży jest najodpowiedniejszy do wykonania badań oraz które testy i kryteria diagnostyczne są najbardziej czułe i specyficzne dla ustalenia rozpoznania GDM.

Przeprowadzane na przestrzeni szeregu lat badania naukowe dostarczały niejednokrotnie odmiennych danych i choć powodowały pewną ewaluację stanowisk zajmowanych przez wiodące towarzystwa i organizacje naukowe, nie pozwoliły na ujednoczenie postępowania w zakresie diagnostyki cukrzycy ciążowej. Do czasu przeprowadzenia badania HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) i opracowania na jego podstawie przez IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Group) nowych propozycji diagnostycznych w 2010r, dominowały zasadniczo 2 odmienne metody rozpoznawania cukrzycy ciążowej.

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne przez szereg lat, w oparciu o wyniki badań O'Sullivana oraz rekomendacje trzech pierwszych Międzynarodowych Konferencji

i Warsztatów na temat Cukrzycy Ciężowej (International Workshop Conference on Gestational Diabetes) w 1979, 1984, 1990, zalecało diagnostykę dwustopniową opartą na nieselektywnych badaniach przesiewowych za pomocą testu obciążenia 50g glukozy, a w drugim etapie testu diagnostycznego (OGTT) z obciążeniem 100g glukozy [185,186,187]. Kolejna, 4-ta konferencja, która odbyła się w 1997r. zmieniła stanowisko ADA, które zarekomendowało przeprowadzanie screeningu selektywnego, eliminując z badań grupę kobiet ciężarnych o małym ryzyku wystąpienia GDM, czyli kobiety z prawidłową masą ciała, w wieku poniżej 25 roku życia, bez występowania cukrzycy wśród krewnych 1-go stopnia, bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ani niepowodzeń położniczych w wywiadzie, przynależące do grupy etnicznej o niskiej częstości występowania cukrzycy [25]. Natomiast u ciężarnych z grupy wysokiego ryzyka (otyłych, starszych, należących do grup etnicznych o wysokim wskaźniku chorobowości i zapadalności na cukrzycę, z GDM i innymi formami nietolerancji glukozy w wywiadzie, rodzących dzieci z cechami makrosomii, z występującą u krewnych 1-go stopnia cukrzycą typu 2), zalecono przeprowadzanie badań w oparciu o dwustopniową procedurę we wczesnym okresie ciąży, rozpoczynając testem przesiewowym na pierwszej wizycie położniczej.

Z kolei eksperci WHO i IDF, których rekomendacje respektowane są w szerokim zakresie w krajach europejskich, nie wyodrębniali specyficznych dla okresu ciąży metod, ani kryteriów diagnostycznych, zalecając postępowanie jak w populacji ogólnej (diagnostyka jednostopniowa, nieselektywna, z zastosowaniem testu obciążenia 75g glukozy) [1,19,26,27,188]. Zgodnie z zaleceniami IDF, w wielu krajach, w tym w Polsce, metody postępowania diagnostycznego dla ustalenia rozpoznania GDM, oparte na zaleceniach WHO, były niejednokrotnie modyfikowane zależnie od warunków i możliwości przeprowadzania badań oraz stanowiska ekspertów odpowiedzialnych za kształtowanie opieki diabetologicznej i położniczej w danym państwie.

W Tabeli III przedstawiono aktualnie zalecane strategie diagnostyczne przez wiodące organizacje i towarzystwa naukowe.

W Polsce, od 1994r. obowiązywał jednolity model dwustopniowej, nieselektywnej diagnostyki z zastosowaniem testu przesiewowego z obciążeniem 50g glukozy i diagnostycznego testu obciążenia 75g glukozy, ustalony przez Komitet Ekspertów do Spraw Wczesnego Rozpoznania Cukrzycy w Cięży [189].

Od 2005 roku, zarówno Polskie Towarzystwo Ginekologiczne jak i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zajęły wspólne stanowisko dopuszczające pominięcie wykony-

wania testu przesiewowego z obciążeniem 50g glukozy, przy obowiązku przeprowadzenia testu diagnostycznego z obciążeniem 75g glukozy [190,191]. Ten schemat diagnostyczny, prowadzący do istotnego skrócenia czasu trwania ustalenia rozpoznania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży, w organizacyjnych uwarunkowaniach opieki medycznej w naszym kraju, zyskuje coraz więcej zwolenników i stopniowo staje się modelem dominującym. Od 2011r. PTG zaleca diagnostykę jednostopniową, a w roku 2013 PTD również takie zalecenia wprowadziło [192,34].

#### *Schemat diagnostyczny jedno- a dwustopniowy.*

Rozpoznawanie cukrzycy ciążowej na podstawie wyniku testu diagnostycznego z pominięciem testu przesiewowego jest mniej czasochłonne i równocześnie mniej obciążające dla kobiet ciężarnych, u których przyjmowanie stężonych roztworów glukozy często nasila, czy prowokuje nudności i wymioty. Za jednostopniowym schematem diagnostycznym przemawia również, niejednokrotnie związane z przeprowadzaniem testu przesiewowego, opóźnienie wdrażania odpowiedniego leczenia, co ma istotne znaczenie kliniczne. Nie bez znaczenia jest poza tym fakt, iż część ciężarnych uzyskując nieprawidłowy wynik testu przesiewowego, sama narzuca sobie już dietę z niską zawartością węglowodanów i przeprowadzony w takich warunkach test diagnostyczny może dać wyniki fałszywie ujemne.

Kolejnych argumentów przemawiających za jednoetapową strategią postępowania i wykonywaniem testu diagnostycznego u wszystkich kobiet ciężarnych dostarczają doniesienia wskazujące na ryzyko wystąpienia typowych dla hiperglikemii powikłań przebiegu ciąży i następstw odległych, zarówno u matki jak i u dziecka w przypadkach, określanych często mianem cukrzycy ciążowej granicznej („the borderline GDM”), gdy test przesiewowy wypada dodatnio, a diagnostyczny nie potwierdza rozpoznania. Badania australijskie, przeprowadzone na grupie ponad 16 000 ciężarnych, badania kalifornijskie czy z Toronto, a również w ośrodkach europejskich, potwierdziły wzrost powikłań położniczych w tej grupie kobiet, najczęściej makrosomii (około 2-krotny) i LGA oraz porodów operacyjnych, rzadziej dystocji barkowej, hipoglikemii [193,194,195,196]. Han S. z ośrodka w Adelajdzie, na podstawie metaanalizy 4 badań, w których uczestniczyły 543 kobiety, wskazuje na istotną redukcję tych powikłań w wyniku wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego [197]. Najczęściej wystarczające były proste interwencje behawioralne-dieta i samokontrola glikemii.

W trzech spośród analizowanych badań ryzyko względne RR (relative risk) wystąpienia makrosomii w grupie leczonej wynosiło 0,38 i LGA-0,37, przy przedziale ufności CI (Confidence Interval) 95% i 0,19-0,74 oraz odpowiednio CI 95% 0,2-0,66. Naukowcy australijscy, stwierdzając znaczną częstość przypadków cukrzycy „borderline”, ocenianej na 6,3-7,7 % kobiet ciężarnych, przy częstości GDM wynoszącej 5,2-8,8%, przedstawili w 2012r. projekt dużego badania IDEAL, które ma ocenić efektywność leczenia przypadków „granicznych” cukrzycy ciążowej [198].

Analizy porównawcze badań jedno i dwuetapowych wskazują również, iż przy prowadzeniu diagnostyki dwustopniowej, z zastosowaniem testu przesiewowego z obciążeniem 50g glukozy część przypadków GDM nie zostaje rozpoznana. W badaniu Huynh i wsp. ta grupa stanowiła 13% [199].

Biorąc pod uwagę ekonomiczny aspekt diagnostyki cukrzycy ciążowej, Nicholson i wsp. oraz Meltzer i inni, porównując strategię dwu- i jednostopniową wykazali, iż bardziej ekonomiczną jest metoda dwuetapowa. W badaniach Nicholson najbardziej kosztownie wypadło zaniechanie przeprowadzenia badań wykrywających zaburzenia gospodarki węglowodanowej u kobiet ciężarnych, co wynikało z kosztów leczenia powikłań u przypadków nierozpoznanych [200, 201].

#### *Diagnostyka GDM selektywna a uniwersalna.*

Przeprowadzanie badań przesiewowych w celu wykrycia zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet w okresie ciąży od wielu lat wzbudza wiele kontrowersji. Aspekt ekonomiczny, poszukiwanie zmniejszenia kosztów badań w dobie epidemii cukrzycy nie jest bez znaczenia. Atutem selektywnej diagnostyki jest, nie tylko obniżenie kosztów, ale i szansa na uniknięcie obarczania części kobiet ciężarnych różnie tolerowanym obciążaniem glukozą i zbędną sytuacją stresową.

Wyniki Naylora i wsp., pokazały, iż tak prowadzona diagnostyka zmniejsza liczbę koniecznych do wykonania testów o 34,6% i wykrywa 81,2-82,6% przypadków cukrzycy ciążowej, porównywalnie do strategii badań uniwersalnych [202]. Jednakże wyniki szeregu badań przeprowadzonych zarówno w latach 70-tych, 80-tych, jak i w ostatniej dekadzie dostarczyły danych, iż badania przesiewowe oparte na czynnikach ryzyka prowadzą do istotnej redukcji rozpoznania cukrzycy ciążowej, a zwiększa to liczbę pacjentek z nierozpoznaną GDM. O'Sullivan i wsp. określili czułość i swoistość selektywnie prowadzonych badań na odpowiednio 63% i 56%, a populacja niezidentyfikowanych kobiet z GDM sięgała 50% wszystkich przypadków [203]. W późniejszych badaniach,

w których uwzględniano większą liczbę czynników ryzyka cukrzycy ciążowej, grupa niewykrytych przypadków była mniejsza, lecz nadal jednak często stanowiąca około 30% pacjentek z GDM.

W ośrodkach polskich, Konarzewska i wsp. wykazała, iż u 16% ciężarnych z rozpoznaną cukrzycą ciążową nie występowały czynniki ryzyka, podobnie w badaniach Cytryk i wsp. liczba ta wynosiła 12% przypadków, w badaniu Kanadysa 12,7% [205,206,44].

Analiza Cossona, kohorty ponad 18 000 ciężarnych, której część wyników prezentowanych było na kongresie EASD w Berlinie, jesienią 2012r., ujawniła, iż w wyniku diagnostyki prowadzonej selektywnie 34,7% francuskiej populacji kobiet z cukrzycą ciążową pozostaje niezidentyfikowana [207]. Wcześniejsze badania Cossona oraz badania Griffin wykazały również, iż przeprowadzanie badań przesiewowych u wszystkich kobiet ciężarnych, w porównaniu z badaniami wykonywanymi wybiórczo, pozwala wcześniej wykryć zaburzenia gospodarki węglowodanowej (średnio 30 vs 33 tydzień ciąży) i korzystnie wpływa na uzyskiwane wyniki położnicze [208,209]. Z kolei Weeks i wsp., czy Moses i wsp. wykazali, iż kobiety z cukrzycą ciążową z grupy niskiego ryzyka rozwijają w takim samym stopniu powikłania, jak grupa z obecnymi czynnikami ryzyka GDM, wbrew sugestiom, iż ich nieobecność, stanowi czynnik predykcyjny dla łagodniejszych, nieistotnych klinicznie zaburzeń gospodarki węglowodanowej pojawiających się w okresie ciąży [210,211].

Znaczny odsetek niewykrytych przypadków, takie samo ryzyko wystąpienia powikłań okresu ciąży bez względu na obecność czynników ryzyka GDM, czy ich brak oraz dane, których dostarczyły badania ACHOIS i MFMU, potwierdzające istotną efektywność adekwatnego postępowania terapeutycznego, przemawiają za koniecznością przeprowadzania badań u wszystkich kobiet ciężarnych [175,176].

#### *Testy i kryteria diagnostyczne cukrzycy ciążowej.*

W poszukiwaniu najbardziej czulej i swoistej, a zarazem najprostszej i najmniej kosztownej strategii rozpoznawania cukrzycy ciążowej, na przestrzeni szeregu lat przedstawiono wiele koncepcji diagnostycznych. Najczęściej ocenianymi badaniami były oznaczenia glikemii przypadkowej, oznaczenia glikemii na czczo oraz testy prowokacyjne z obciążeniem 50g, 75g i 100g glukozy, które próbowano stosować zarówno jako badania przesiewowe jak i diagnostyczne. Zmianie ulegały również wartości progowe glikemii oraz liczba oznaczeń spełniających kryteria niezbędnych do ustalenia

rozpoznania. Aktualnie rekomendowane przez wiodące towarzystwa naukowe i PTD metody i kryteria diagnostyczne przedstawiono w Tabeli III.

#### Oznaczenia glikemii na czczo i glikemii przygodnej.

Możliwość stosowania pojedynczych oznaczeń glikemii do rozpoznawania cukrzycy u kobiet ciężarnych, jako badanie proste, tanie i nieobciążające, wzbudzało zawsze wiele zainteresowania. W przeprowadzanych próbach klinicznych najczęściej porównywano tę strategię z poszczególnymi testami obciążenia glukozą. McElduff i wsp. oceniając użyteczność oznaczeń glikemii przygodnej do badań przesiewowych, stwierdzili, iż są one zarówno mniej czułe i mniej specyficzne w porównaniu z oznaczeniami glikemii w 1h po obciążeniu 50g glukozy. Po zastosowaniu 50g GCT (Glucose Challenge Test) wykryto 24 spośród 28 przypadków GDM, pomiarem glikemii przygodnej tylko 13 kobiet z tej grupy, natomiast oznaczeń fałszywie dodatnich pojedyncze pomiary glikemii powodowały więcej (13,4% vs 8,8%) [212]. Van Leeuwen i wsp. z ośrodków w Holandii uzyskali pole pod krzywą ROC dla glikemii przygodnej 0,69 (95%CI 0,61-0,78), a dla testu obciążenia 50g glukozy 0,88 (0,83-0,93), ze znaczącą różnicą wynoszącą 0,19 (0,11-0,27) na korzyść GCT. Czułość testu obciążenia 50g glukozy była 5-cio krotnie większa niż oznaczenia glikemii przygodnej (70,2% vs.14,6%), z kolei mniej fałszywie dodatnich wyników i nieco większą specyficznością cechowały się oznaczenia glikemii przygodnej (97,6% vs 89,1%) [213].

Metody diagnostyczne oparte na pomiarach glikemii na czczo, biorąc pod uwagę ich zastosowanie do badań przesiewowych w populacji ogólnej, były jeszcze częściej oceniane w aspekcie możliwości ich wykorzystania w populacji kobiet ciężarnych. W badaniach Atilano wartość progowa glikemii na czczo  $\geq 105$ mg/dl była wysoce predykcyjna dla rozpoznania cukrzycy ciążowej i w 96% korelowała z dodatnim wynikiem OGTT [214]. Z kolei Perucchini i wsp. wykazali, iż przy punkcie odcięcia 86mg/dl glikemii na czczo, oznaczenie to ma o 22% wyższą czułość niż GCT z progiem glikemicznym 140mg/dl, przy niższej specyficzności (76% vs 91%). Dalsze obniżanie wartości progowej glikemii na czczo wiązało się ze wzrostem czułości badania i niemożliwym do zaakceptowania obniżeniem specyficzności [215].

Cała seria badań Agarwala, potwierdziła zależność przydatności oznaczeń glikemii na czczo od wartości kryteriów diagnostycznych oraz wykazała, podobnie jak badania brazylijskie, iż w populacjach kobiet o wysokim ryzyku rozwoju cukrzycy ciążowej, zastosowanie pomiaru glikemii na czczo, jako badania przesiewowego, może istotnie zredu-

kować liczbę koniecznych do wykonania testów diagnostycznych (nawet o 50% wg Agarwala) [216,217,218,219].

Z kolei Mahdavian, oceniając znaczenie kliniczne oznaczeń FPG (Fasting Plasma Glucose) w diagnostyce GDM w populacji kobiet rasy kaukaskiej, stwierdził, iż przy progach glikemicznych, które stosował Agarwal: na czczo <80mg/dl i >92mg/dl, istotnie zmniejsza się o 40% częstość wykonywania testu diagnostycznego, lecz 23% przypadków cukrzycy ciążowej pozostaje nierozpoznana [220].

Dostępne, zatem dane, nie pozwalają na uznanie ani oznaczeń glikemii przygodnej, ani glikemii na czczo za parametry odpowiednie do rozpoznawania cukrzycy pojawiającej się w ciąży. Rekomendowane natomiast oznaczanie glikemii na czczo w pierwszym trymestrze ciąży ma na celu identyfikację przypadków niezdiagnozowanej cukrzycy przedciążowej [34,192].

#### Test obciążenia 50g glukozy.

Doustny test obciążenia 50g glukozy, od czasu badań bostońskich przeprowadzonych w latach 50-tych XX w., został powszechnie akceptowanym i zgodnie z 1-szą Warsztatową Konferencją na temat Cukrzycy Ciążowej w 1979r., formalnie rekomendowany przez ADA, jako test przesiewowy w dwustopniowej diagnostyce GDM [18,162]. Równocześnie, wraz zaleceniami WHO w 1980r test obciążenia 50g glukozy przestał pełnić funkcję testu diagnostycznego w populacji ogólnej i został zastąpiony testem obciążenia 75g glukozy [26].

Badanie polegające na niezależnym od spożycia posiłku i pory doby obciążeniu roztworem 50g glukozy i tylko jednym oznaczeniu po 1 godzinie poziomu glikemii jest najmniej obciążającym i najlepiej tolerowanym spośród 3-ch testów prowokacyjnych, a również mniej czasochłonnym i bardziej ekonomicznym niż test obciążenia 75g czy 100g glukozy. Stąd też wynika jego znaczna przydatność kliniczna w zastosowaniu do badań przesiewowych.

Test ten ma jednak pewne ograniczenia. Wartości graniczna 140 mg/dl zaproponowana przez O'Sullivana w 1973r. i rekomendowana przez ADA cechuje się czułością około 80% i wypada dodatnio u 14-18% wszystkich ciężarnych, natomiast obniżenie progu odcięcia do 130mg/dl zwiększa czułość do 91% i redukuje swoistość do 73% [16,25,203]. Badania Bonomo i wsp. wykazały, iż wartość graniczna 140mg/dl nie wykrywa przypadków GDM „granicznych” wg kryteriów ADA, natomiast obniżenie progu odcięcia do 136mg/dl pozwala zidentyfikować i te ciężarne (wg WHO i PTD są to przypadki spełniające kryteria rozpoznania cukrzycy ciążowej) [221]. Obszerna analiza

van Leeuwena i wsp. 26 badań przeprowadzonych w latach 1950-2010, obejmujących 13564 kobiet, wykazała, iż przy progu odcięcia 140mg/dl, przy prowadzeniu badań przesiewowych selektywnie, czułość GCT 50g wynosi 76% i specyficzność 76%, natomiast przy diagnostyce uniwersalnej odpowiednio 76% i 85% [222].

Dostępne dane wskazują, iż wartość kliniczna GCT uwarunkowana jest również innymi czynnikami. Sermer i wsp. w badaniu The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project ujawnili, iż na wynik pomiaru glikemii 1h po obciążeniu 50 g glukozy wpływa czas, który minął od spożycia ostatniego posiłku przed wykonaniem badania, (dotychczas uznawano, że czas poprzedniego posiłku nie ma wpływu na wynik tego testu).

Na podstawie krzywej ROC oszacowano najbardziej efektywne punkty odcięcia na 147,6 mg/dl (8,2mmol/l), 142,2mg/dl (7,9mmol/l) i 149,4(8,3mmol/l), gdy odpowiednio od spożycia ostatniego posiłku przed testem minęło mniej niż 2h, 2-3h i powyżej 3h [195,223]. Z kolei Espinosa de los Monteros, czy Sacks stwierdzili zmienną powtarzalność testu, zależną od okresu ciąży [16,224].

Kolejnym czynnikiem mającym wpływ na przydatność kliniczną tego badania jest zależność wyniku oznaczenia glikemii od pory dnia, w której test jest przeprowadzany. Naukowcy australijscy McElduff i Hitchman stwierdzili 31% wyników dodatnich GCT wykonanych pomiędzy godziną dziewiątą trzydzieści a dwunastą, podczas, gdy testy wykonano w godzinach pomiędzy dwunastą pięć a siedemnastą dziesięć, dodatnio wypadło 17% [225]. Podobne rezultaty uzyskał Goldberg i wsp., u którego częstość pozytywnych wyników badania progresywnie zmniejszała się od godzin porannych do godzin popołudniowych. Testy wykonane przed godziną dziewiątą wypadały dodatnio w 26,9%, natomiast po godzinie trzynastej pozytywne wyniki uzyskano u 21,5% badanych. W badaniu tym naukowcy z Kanady, określając w czasie wykonywanego następnie OGTT poziomy glikemii oraz insulinowrażliwość i funkcję komórek beta, stwierdzili lepszy profil metaboliczny i mniejsze ryzyko rozwoju cukrzycy ciążyowej u kobiet z pozytywnym wynikiem GCT wykonanym w godzinach popołudniowych, co wiązano z występowaniem u niektórych kobiet w czasie ciąży większej insulinooporności o tej porze doby [226].

Pomimo tych niedostatków, test obciążenia 50g glukozy jest ciągle uznawany za najlepszy test przesiewowy w diagnostyce cukrzycy ciążyowej. Wspomniana, wieloczynnikowa analiza Van Leeuwena potwierdza jednak, iż na podstawie tego badania nie można ustalić rozpoznania GDM [222].



### Testy obciążenia 75g i 100g glukozy.

Badania z obciążeniem 75g i 100g glukozy znalazły zastosowanie do oceny tolerancji glukozy umożliwiającej określenie stopnia zaburzeń gospodarki węglowodanowej i rozpoznawania jej poszczególnych kategorii. Nie były natomiast zalecane do przeprowadzania badań przesiewowych, tak w populacji ogólnej, jak i u kobiet w okresie ciąży. Oba testy wykonywane są na czczo, w godzinach porannych, po minimum 8 godzinnym wstrzymywaniu się od przyjmowania posiłków i poprzedzającym 3 dniowym okresie bogatowęglowodanowej diety ( spożywanie minimum 150g węglowodanów w ciągu doby). W teście obciążenia 100g glukozy wykonywane są 4 oznaczenia glikemii: na czczo oraz po 1, 2 i 3-ch godzinach po doustnym obciążeniu roztworem glukozy, natomiast obciążając 75 g glukozy oznaczenia stężenia glukozy we krwi (aktualnie rekomendowane oznaczenia w osoczu krwi żyłnej) wykonuje się na czczo oraz 2 godziny lub 1 i 2 godziny po obciążeniu glukozą [1,227]. Test z użyciem 100g był do 1979 roku testem diagnostycznym w populacji ogólnej powszechnie stosowanym w krajach Ameryki Północnej i w mniejszym stopniu w Europie (jak wspomniano uprzednio, w krajach europejskich w tym czasie, w diagnostyce cukrzycy w populacji ogólnej najczęściej stosowano test obciążenia 50g glukozy). W 1979r wraz z nową klasyfikacją cukrzycy, NDDG (National Diabetes Data Group) zaproponowała nowe procedury diagnostyczne i obciążanie 75g glukozy do oceny gospodarki węglowodanowej w populacji ogólnej, natomiast 100g OGTT nadal u kobiet w okresie ciąży [23]. Zalecenia te przyjęte i rekomendowane przez ADA, nie zostały w pełni zaakceptowane przez WHO, które pozostało na stanowisku stosowania tych samych zasad prowadzenia diagnostyki wśród kobiet ciężarnych, jak w populacji ogólnej i zaleca 75g OGTT, jako jedyny test diagnostyczny [26]. WHO, ponadto, niezmiennie zaleca również rozpoznawanie cukrzycy ciążowej na podstawie takich samych kryteriów diagnostycznych, jak poza ciążą. Z kolei ADA, od czasu opracowania przez O'Sullivan i Mahana, w 1963 r. odrębnych kryteriów diagnostycznych dla rozpoznawania cukrzycy u kobiet ciężarnych, rekomenduje inne wartości graniczne. W teście obciążenia 100g glukozy od 1964r były to wartości: na czczo 90mg oraz po 1h, 2h, 3h po obciążeniu odpowiednio 165mg/dl, 145mg/dl i 125mg/dl. Kryteria te O'Sullivan opracował oznaczając glikemię w krwi żyłnej pełną metodą redukcyjną Samogyi-Nelsona [21]. NDDG w 1979r. zaproponowała nowe wyższe wartości graniczne 105mg/dl (5,8mmol/l), 190mg/dl (10,5mmol/l), 165mg/dl (9,1mmol/l) i 140mg/dl (7,8mmol/l) odpowiednio w 0, 1, 2, 3-ciej godzinie testu, w oparciu o konwersję stężenia glukozy w krwi żyłnej do osocza, jednak bez

uwzględnienia stosowanych już wówczas nowych biochemicznych metod oznaczania poziomu glikemii [23]. Natomiast w 1982r Carpenter i Coustan modyfikując wartości punktów odcięcia z uwzględnieniem metod enzymatycznych oznaczeń stężenia glukozy podali kolejne progi glikemiczne dla GDM: 95mg/dl(5,3mmol/l), 180mg/dl (10,1mmol/l), 155mg/dl (8,7mmol/l), 140mg/dl (7,8mmol/l), dla kolejnych oznaczeń na czczo, 1, 2, 3 godziny po obciążeniu [228]. Obie propozycje NDDG i Carpentera-Coustana były zmiennie i równocześnie stosowane i wraz z testem OGTT 100g nadal w niektórych krajach używane są do rozpoznawania cukrzycy ciążowej. W 1997r., wraz z rekomendacjami 4-tej Międzynarodowej Konferencji Roboczej dotyczącej Cukrzycy Ciążowej, ADA wprowadza do diagnostyki GDM, jako drugi możliwy do stosowania test obciążenia 75g glukozy, zalecając te same wartości graniczne jak przy obciążeniu 100g glukozy, czyli potwierdzone również wówczas kryteria Carpentera i Coustana [25].

Strategia badań diagnostycznych, wywodząca się z metodologii O'Sullivanowa umożliwiała ustalenie rozpoznania GDM przy spełnieniu, co najmniej 2-ch kryteriów w teście tolerancji glukozy.

Światowa Organizacja Zdrowia natomiast, jak już przedstawiono, nigdy nie wyodrębniła innych metod ani kryteriów diagnostycznych dla rozpoznawania GDM i zmiany wprowadzane przez kolejne klasyfikacje stosowano również u kobiet ciężarnych.

Od 1980r. eksperci WHO zalecali test obciążenia 75g glukozy z początkowo wprowadzonym wymaganym spełnienia 2-ch kryteriów diagnostycznych testu, co zmieniono w ostatniej klasyfikacji z 1999r, rekomendując ustalenie rozpoznania na podstawie spełnienia 1 wartości w OGTT [26,1]. W zaleceniach tych, zatem, każdy stopień zaburzeń gospodarki węglowodanowej stwierdzany w okresie ciąży, a więc nieprawidłową glikemię na czczo, jak i nieprawidłową tolerancję glukozy, zakwalifikowano do pojęcia cukrzycy ciążowej [1].

Progi glikemiczne stosowane w diagnostyce cukrzycy i GDM ulegały również kolejnym zmianom. W pierwszych zaleceniach z 1965r, wartość progowa na czczo wynosiła 130 mg/dl oraz w teście tolerancji glukozy, po obciążeniu 50g lub 100g glukozy również 130mg/dl w krwi żyłnej pełnej, przy wartości prawidłowej odpowiednio 110mg/dl. Przypadki z wartościami po obciążeniu glukozą pomiędzy 110mg/dl a 130mg/dl określano jako stan graniczny [24]. Pierwsze wartości progowe, dla wprowadzonego w 1980r. testu obciążenia 75g glukozy wynosiły na czczo 140 mg/dl w osoczu krwi żyłnej i 2h po obciążeniu 200mg/dl w osoczu krwi żyłnej, przy wartości prawidłowej po

obciążeniu 140mg/dl [26]. W klasyfikacji tej WHO zdefiniowało nowe pojęcie nieprawidłowej tolerancji glukozy, gdy glikemia na czczo była prawidłowa i wynosiła <140mg/dl i 2h po obciążeniu glukozą >140mg/dl i <200mg/dl (osocze krwi żyłnej) i kategorię tę poza ciążą określano, jako nieprawidłową tolerancję glukozy, w ciąży uznawano za GDM. W 1999r. zarekomendowano takie same wartości graniczne glikemii po obciążeniu glukozą, natomiast na czczo 126mg/dl w osoczu krwi żyłnej, przy wartości prawidłowej na czczo 110mg/dl w populacji ogólnej. Wprowadzono równocześnie nową kategorię-hiperglikemię na czczo dla wartości >110 i <126mg/dl, którą u kobiet w okresie ciąży WHO włączyło do pojęcia cukrzycy ciążowej, podobnie, jak wspomniany powyżej stan nieprawidłowej tolerancji glukozy [1]. Zatem od 1999r wartości graniczne dla GDM na czczo wynosiły 110mg/dl i 2h po obciążeniu glukozą 140mg/dl (osocze krwi żyłnej). W 2004r. ADA próg prawidłowej glikemii na czczo w populacji ogólnej obniżyło do 100mg/dl w osoczu krwi żyłnej, utrzymując te same odrębne wartości graniczne dla kobiet w okresie ciąży, natomiast WHO utrzymało wartość progową prawidłowej glikemii na czczo 110mg/dl w osoczu krwi żyłnej w populacji ogólnej, a zatem i u kobiet ciężarnych [39,188]. W Polsce powołany w 1993 r. Zespół Ekspertów do spraw wczesnego rozpoznawania cukrzycy w ciąży opracowując strategię diagnostyczne cukrzycy w ciąży zalecał kryteria rozpoznawania GDM rekomendowane przez WHO [189]. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne od 2005r. przyjęło wartość graniczną prawidłowej glikemii na czczo 100mg/dl w osoczu krwi żyłnej w populacji ogólnej i u kobiet ciężarnych i wraz z Polskim Towarzystwem Ginekologicznym wartość glikemii na czczo 100mg/dl w osoczu krwi żyłnej i 140mg/dl 2 godziny po obciążeniu 75g glukozy zaleca, jako kryteria rozpoznania cukrzycy ciążowej [190,191].

W 2010 r. IADPSG w oparciu o wyniki międzynarodowego badania HAPO, przeprowadzonego na grupie 23 316 kobiet ciężarnych, zaproponowało jednostopniową diagnostykę cukrzycy ciążowej w oparciu o test obciążenia 75g glukozy i nowe progi glikemiczne: 92mg/dl (5,1mmol/l) w osoczu krwi żyłnej na czczo oraz 180mg/dl (10,0mmol/l) 1h po obciążeniu i 153mg/dl(8,5mmol/l) 2h po obciążeniu glukozą [229]. Ocena kliniczna poszczególnych testów i kryteriów diagnostycznych wskazuje na ich różną czułość i specyficzność. Ferrara i wsp. wykazała, iż przy stosowaniu kryteriów rozpoznania cukrzycy ciążowej wg Carpentera i Coustana w teście OGTT 100g glukozy, wykrywa się 2-krotnie więcej przypadków GDM w porównaniu z liczbą przypadków po zastosowaniu kryteriów NDDG [230]. W późniejszych badaniach kalifornij-

skich Cheng udowodniła, iż kryteria diagnostyczne Carpentera i Coustana są predykcyjne dla rozwoju powikłań położniczych, natomiast cechy tej nie mają kryteria NDDG [231]. Badania Schmidta i wsp. przeprowadzone w grupie 4977 kobiet ciężarnych w Brazylii, wykazały, iż stosując dla testu 75g OGTT kryteria diagnostyczne wg WHO wykrywa się 3-krotnie więcej przypadków cukrzycy ciążowej w porównaniu z kryteriami ADA (Carpentera-Coustana), a częstość GDM wynosiła 7,2% vs 2,4% [232]. Podobnie naukowcy brytyjscy Pullen i Grenfell, prowadząc badania w wieloetnicznej grupie kobiet ciężarnych, stwierdzili istotnie większą liczbę przypadków GDM przy stosowaniu kryteriów WHO [233]. Z kolei Kautzky-Willer po zastosowaniu kryteriów ADA, ale rozpoznając GDM na podstawie spełnienia 1-go kryterium po obciążeniu 75g glukozy, tak jak zaleca WHO, wykryła 2-krotnie więcej przypadków cukrzycy ciążowej wg kryteriów ADA w porównaniu z kryteriami WHO, a również kryteria te były lepszym predyktorem wystąpienia powikłań położniczych oraz zaburzeń gospodarki węglowodanowej u matki po porodzie [234]. W badaniu HAPO częstość przypadków cukrzycy ciążowej rozpoznanych na podstawie nowych kryteriów IADPSG, przy ustalaniu rozpoznania, gdy 1 wartość w teście jest nieprawidłowa, wzrosła do 17,8% [235].

**Tabela III.** Strategie i kryteria rozpoznawania GDM aktualnie rekomendowane przez wiodące organizacje i towarzystwa naukowe.

	<b>PTD (2013)</b>	<b>ADA (do 2010)</b>		<b>ACOG (2011)</b>	<b>WHO (1999- do 2013)</b>	<b>IDF (2009)</b>	<b>IADPSG (2010) (ADA-2011 WHO-2013)</b>
Test przesiewowy	nie	50g, selektywnie		50g, selektywnie	nie	nie	nie
Test diagnostyczny	75g	100g	75g	100g	75g	różne	75g
Glikemia na czczo	100mg/dl	95mg/dl	95mg/dl	95mg/dl	126 mg/dl		92mg/dl
Glikemia 1h po obciążeniu	180mg/dl (nieobowiązkowe)	180mg/dl	180mg/dl	180mg/dl	-----		180mg/dl
Glikemia 2h po obciążeniu	140mg/dl	155mg/dl	155mg/dl	155mg/dl	140mg/dl		153mg/dl
Glikemia 3h po obciążeniu	-----	140mg/dl	-----	140mg/dl	-----		-----
Liczba wartości do rozpoznania	≥ 1	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 1		≥ 1

Szereg przeprowadzonych badań ujawniło nieco odmienne powiązanie poszczególnych kryteriów OGTT z różnymi powikłaniami cukrzycy ciążowej.

Glikemia na czczo wydaje się być najsilniejszym predyktorem rozwoju cukrzycy u kobiety po porodzie, natomiast nie ustalono wartości glikemii, z którą najsilniej wiąże się to powikłanie [33]. Metzger i wsp. stwierdzili, iż wzrost poziomu glikemii na czczo od wartości poniżej 105 mg/dl (5,8mmol/l) do powyżej 130mg/dl (7,2mmol/l) powoduje wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy 1 rok po porodzie z 23% do 86% [236]. W badaniach Coustana i wsp. czy Damma, którzy oceniali występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet po przebytej GDM w późniejszym okresie, 10 oraz 2-11 lat po porodzie, również hiperglikemia na czczo najsilniej korelowała z wystąpieniem cukrzycy [237,238]. Podwyższone poziomy glikemii stwierdzone w OGTT po obciążeniu glukozą również wiążą się ze wzrostem zagrożenia rozwojem nietolerancji glukozy po ciąży, ale w mniejszym stopniu niż IFG (Impaired Fasting Glucose) [33]. W ośrodkach polskich obserwowano podobne zależności. Malinowska-Polubiec wykazała, iż wartość glikemii na czczo powyżej 126mg/dl w porównaniu do glikemii poniżej 105mg/dl zwiększa 5,2-krotnie ryzyko rozwoju cukrzycy po ciąży i na każdy 1mg/dl glikemii powyżej wartości granicznej na czczo to ryzyko wzrasta o 2,3%, natomiast każdy wzrost glikemii o 1mg/dl 1h i 2h po obciążeniu glukozą wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju cukrzycy odpowiednio o 1% i o 2% [161]. Istotne znaczenie prognostyczne podwyższonej glikemii na czczo dla rozwoju cukrzycy w przyszłości potwierdziło również badanie Spornej [11]. Hiperglikemia na czczo w OGTT ma również znaczenie predycyjne dla LGA i makrosomii, natomiast spośród glikemii oznaczanych po obciążeniu testową dawką glukozy jedynie glikemia w 1 h testu wykazuje istotny związek z powikłaniami położniczymi [239,240,241]. Szymańska i wsp. wykazała, iż pomijając oznaczenie glikemii 1h po obciążeniu 75g glukozy u 18% kobiet z płodami LGA cukrzyca ciążowa nie zostałaby rozpoznana [242].

Wartość kliniczna testów diagnostycznych jest podobnie jak testu przesiewowego uzależniona od wielu czynników.

## **2.Cel pracy**

W niniejszej rozprawie porównano nowe kryteria diagnostyczne cukrzycy ciążowej, rekomendowane przez International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG), z obowiązującymi w Polsce kryteriami diagnostycznymi

wg WHO, zmodyfikowanymi przez Polskiego Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) i Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), w celu oceny, które wartości progowe glikemii mają większe znaczenie predykcyjne dla powikłań ciąży oraz dla rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet po przebytej GDM.

Aby zrealizować zasadniczy cel pracy ustalono poniższe cele szczegółowe:

1. Ocena częstości występowania powikłań u płodu i matki w grupach pacjentek spełniających i niespełniających nowe kryteria rozpoznania GDM wg IADPSG
2. Porównanie zaburzeń metabolicznych w badanych grupach pacjentek w zależności od wyniku OGTT
3. Określenie, które kryteria diagnostyczne stanowią silniejszy czynnik ryzyka wystąpienia cukrzycy po ciąży
4. Zbadanie częstości spełniania nowych kryteriów wg IADPSG wśród pacjentek niespełniających obowiązujących w Polsce kryteriów diagnostycznych.

### **3. Materiał i metodyka pracy**

#### **3.1. Materiał**

Badaniem objęto 3 grupy pacjentek o różnym profilu metabolicznym:

**-Grupa A**-pacjentki leczone w przyszpitalnej Poradni Diabetologicznej Szpitala Wojewódzkiego w Zielonej Górze z powodu cukrzycy ciążowej od 1 stycznia 2010r. do 30.06. 2012. Z całej grupy, liczącej 191 kobiet ciężarnych wyeliminowano te pacjentki, które nie zgłosiły się na kontrolną wizytę z wynikiem wykonego 6 tygodni po porodzie OGTT 75g (N=100, 52% kobiet). Do grupy A zakwalifikowano 91 pacjentek.

**-Grupa B**-pacjentki leczone w przyszpitalnej Poradni Diabetologicznej w/w Szpitala z powodu różnego typu cukrzycy, które w przeszłości przebyły cukrzycę ciążową oraz posiadały dokumentację medyczną z okresu ciąży lub rodziły w tej ciąży w Szpitalu Wojewódzkim w Zielonej Górze (dostęp do dokumentacji tych pacjentek w Archiwum szpitalnym). Do grupy B zakwalifikowano 78 pacjentek.

**-Grupa C**-pacjentki, które nie były leczone w w/w Poradni Diabetologicznej, które w czasie ciąży nie miały rozpoznanej cukrzycy ciążowej, natomiast spełniały kryteria rozpoznania GDM wg IADPSG

Pacjentki te nie były pod opieką Poradnio Diabetologicznej przyszpitalnej. Grupę tę utworzono na podstawie danych z dokumentacji medycznej Oddziału Położniczego i Oddziału Neonatologii dostępnej w Archiwum szpitalnym. Przeanalizowano 1073 kolejne Historie Chorób pacjentek, które rodziły w Szpitalu Wojewódzkim w Zielonej Górze od 01.01.2012r. i odrzucono dokumentację 73 kobiet, w której nie stwierdzono wyników oznaczeń glikemii (6,8%), tak, aby poddać analizie grupę 1000 kolejnych pacjentek. W tej grupie zidentyfikowano 47 ciężarnych (4,7%) spełniających kryteria IADPSG, które nie miały rozpoznanej cukrzycy ciążowej (nie spełniały ówczesnych kryteriów PTD). 31 spośród wybranych kobiet spełniałoby kryteria IADPSG na podstawie pełnego testu OGTT 75 g i 16 kobiet wg zmierzonego poziomu glikemii na czczo (w Karcie Ciąży) mieszczącego się w przedziale  $\geq 92$ mg/dl do  $<100$  mg/dl łącznie. Wyodrębniono również dokumentację medyczną noworodków urodzonych przez w/w pacjentki, w celu uzyskania danych dotyczących wyników położniczych uzyskanych u tych pacjentek.

### **3.2. Metodyka badania.**

#### **3.2.1. Podział badanych grup.**

Podział badanych podgrup pacjentek dokonany został wg kryteriów opartych na dwóch testach diagnostycznych proponowanych w celu rozpoznawania GDM, w których co najmniej jedna z podanych wartości jest powyżej normy:

- wg PTD: wartości glikemii na czczo  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l), po 2 godz.  $\geq 140$  mg/dl (7,8 mmol/l)
- wg IADPSG wartości glikemii na czczo  $\geq 92$ mg/dl (5,1 mmol/l), po 1 godz.  $\geq 180$  mg/dl (10,0 mmol/l), a po 2 godz.  $\geq 153$  mg/dl (8,5 mmol/l)

W ocenianych grupach A i B wyodrębniono:

1. Ciężarne spełniające kryteria PTD, a niespełniające kryteriów wg IADPSG:  
na czczo  $<92$ mg/dl i 2h po obciążeniu  $\geq 140$ mg/dl i  $<153$ mg/dl
2. Ciężarne spełniające kryteria IADPSG:  
na czczo  $\geq 92$ mg/dl lub/i 2h po obciążeniu  $\geq 153$ mg/dl  
2' ciężarne spełniające kryteria IADPSG tylko na czczo:  
na czczo  $\geq 92$ mg/dl i  $<100$ mg/dl i 2h po obciążeniu  $\geq 140$ mg/dl i  $<153$ mg/dl.

W pracy przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji łącznie 216 pacjentek. Korzystano z dokumentacji prowadzonej w Poradni Diabetologicznej przyszpitalnej oraz z dokumentacji medycznej Archiwum szpitalnego.

Pacjentki z Grupy A będące pod opieką Poradni w czasie ciąży, wszystkie badania biochemiczne miały wykonywane w Laboratorium Centralnym Szpitala Wojewódzkiego w Zielonej Górze (pojedyncze badania wykonane w innych Laboratoriach analitycznych za pomocą certyfikowanych metod), wg rutynowych zaleceń, zgodnie z obowiązującymi standardami.

Pacjentki z Grupy B dysponowały dokumentacją z okresu ciąży, w której wykryto GDM, brakujące dane uzyskano natomiast na podstawie dokumentacji medycznej dostępnej w Archiwum szpitalnym. Pacjentki te w czasie ciąży, w której rozpoznano GDM nie były objęte opieką w/w Poradni diabetologicznej a rozpoznanie cukrzycy ciążowej (kryterium wg PTD), było ustalone w różnym okresie czasu w przeszłości, stąd wynikają różnice w ilości parametrów, które można było ocenić w poszczególnych grupach badanych.

Aby zrealizować zasadniczy cel pracy:

**3.2.2.** Przeprowadzono charakterystykę porównawczą poszczególnych grup pacjentek A, B i C uwzględniając:

a) znane czynniki matczyne mające wpływ na rozwój GDM, rozwój płodu i przebieg ciąży:

- wiek ciężarnej, gdy rozpoznano GDM
- masę ciała ciężarnej przed ciążą i jej przyrost w okresie ciąży
- wyliczono wskaźnik BMI na podstawie wzoru:

$$\text{BMI}(\text{kg}/\text{m}^2) = \text{masa ciała}(\text{kg}) / \text{wzrost}(\text{m}^2)$$

oraz oceniono obecność nieprawidłowej masy ciała wg kryteriów

WHO [243]:

- $\text{BMI} < 17,5 \text{kg}/\text{m}^2$  -niedowaga
- $\text{BMI} = 18-24,9 \text{kg}/\text{m}^2$  -prawidłowa masa ciała
- $\text{BMI} = 25-29,9 \text{kg}/\text{m}^2$  -nadwaga
- $\text{BMI} \geq 30 \text{kg}/\text{m}^2$  -otyłość:

klasa I (umiarkowana) - $\text{BMI} = 30-34,9 \text{kg}/\text{m}^2$

klasa II (ciężka) - $\text{BMI} = 35-39,9 \text{kg}/\text{m}^2$

klasa III (bardzo ciężka) - $\text{BMI} \geq 40 \text{kg}/\text{m}^2$



- wartości glikemii w teście OGTT na podstawie, którego ustalono rozpoznanie GDM
- wielorództwo
- występowanie cukrzycy u krewnych I stopnia

b) występowanie u badanych kobiet czynników ryzyka cukrzycy

- obciążony cukrzycą wywiad rodzinny,
- nadciśnienie tętniczego przewlekłe
- nadwaga lub otyłość oceniane j.w.
- rozpoznanie cukrzycy ciążowej przed 24 tygodniem ciąży
- konieczność stosowania insulinoterapii celem normalizacji glikemii (klasa G2 GDM)
- wartość glikemii na czczo w OGTT na podstawie, którego rozpoznano GDM

c) uzyskane w poszczególnych grupach wyniki położnicze

- średnia masa urodzeniowa noworodków
- częstość urodzeń noworodków z cechami makrosomii wyrażonej 2 sposobami:
  - jako masa ciała urodzeniowa > 4000g
  - w percentylach należnej masy ciała dla danego tygodnia ciąży:  
do obliczeń percentyli korzystano z kalkulatora „Fetus Measurment Growth Calculators” dostępnego na stronie internetowej: [www. baby2see.com/medical/charts.htm](http://www.baby2see.com/medical/charts.htm)
- częstość porodów zabiegowych i instrumentalnych
- występowanie wad rozwojowych, wewnątrzmacicznego obumarcia płodu i zgonów noworodków do 6 doby życia.

**3.2.3.** Przedstawiono parametry gospodarki węglowodanowej uzyskane w wyniku leczenia (dostępne tylko w grupie pacjentek A)

- HbA1c w momencie rozpoznania oraz w III trymestrze ciąży
  - średnia glikemia na czczo w trakcie leczenia
  - średnia glikemia poposiłkowa, oznaczana 1h po posiłku w trakcie leczenia
- wartości średnich glikemii na czczo i poposiłkowych obliczono z

wyników pomiarów wykonanych przez pacjentki w czasie samokontroli, na podstawie wydruków z glukometrów i zapisów w Dzienniczkach samokontroli

**3.2.4.** Oceniono występowanie czynników ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej, parametrów metabolicznych matki oraz wybranych powikłań matczynych i płodowych w grupach spełniających nowe kryteria rozpoznania GDM (A2 i A2', B2 i B2') w porównaniu z ich występowaniem w grupach niespełniających kryteriów IADPSG (A1, B1) oraz określono ich częstość w grupie badanej C.

Przeprowadzono analizę porównawczą parametrów metabolicznych matki, wpływających na przebieg ciąży i stan noworodków, w grupach A i B w zależności od wyniku OGTT, uwzględniając:

- wybrane parametry gospodarki węglowodanowej
- parametry gospodarki lipidowej (dostępne tylko w grupie A)

Analizując powikłania matczyne i płodowe uwzględniono:

- u dziecka:
  - stan noworodka wg skali Apgar
  - częstość występowania makrosomii i LGA,
  - charakterystyczne zaburzenia metaboliczne- hipoglikemię oraz zaburzenia oddychania w pierwszych dobach życia
  - występowanie poronień i obumarć wewnątrzmacicznych płodu
- u matki :
  - obecność nadciśnienia indukowanego ciążą
  - konieczność stosowania insulinoterapii
  - występowanie porodów przedwczesnych i operacyjnych

**3.2.5.** Zbadano zależności wystąpienia określonych powikłań okresu ciąży oraz ryzyka rozwoju cukrzycy po ciąży od wybranych parametrów metabolicznych matki:

- ocena wystąpienia wybranych powikłań okresu ciąży:
  - nadciśnienia indukowanego ciążą,
  - porodu operacyjnego
  - cech makrosomii u noworodka, definiowanej masą urodzeniową

>4000g

-zaburzeń oddychania u noworodka

w zależności od określonych, dostępnych w poszczególnych grupach badanych A, B, C, parametrów metabolicznych matki, stwierdzonych w chwili ustalenia rozpoznania GDM:

-okresu ciąży, w którym rozpoznano GDM

- obecności cech zespołu metabolicznego przed ciążą: nadwagi lub otyłości ocenionych wartością BMI, hiperlipidemii (stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów we krwi), nadciśnienia tętniczego przewlekłego

-wartości glikemii na czczo i po obciążeniu glukozą w OGTT diagnostycznym

- określono czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy po ciąży za pomocą krzywych ROC, z uwzględnieniem parametrów metabolicznych (masa ciała, BMI, HbA1c, wartości glikemii w OGTT) i wieku kobiet w ciąży, w której rozpoznano GDM.

**3.2.6.** Oceniono uzyskane wartości oraz częstości spełniania poszczególnych kryteriów rozpoznania GDM w badanych grupach pacjentek.

**3.2.7.** Przeprowadzono analizę częstości spełniania nowych kryteriów diagnostycznych w grupie aktualnie obserwowanych ciężarnych z GDM (A) oraz w grupie pacjentek leczonych z powodu cukrzycy z GDM w wywiadzie (B), jak również, jaki procent ogólnej populacji kobiet ciężarnych niespełniających kryteriów diagnostycznych wg PTD, spełnia kryteria zaproponowane przez IADPSG

**3.2.8.** Oceniono, w zależności od profilu metabolicznego badanych (Grupa A i B) na podstawie, których kryteriów OGTT ustalono rozpoznanie GDM w poszczególnych grupach

**3.2.9.** Analiza statystyczna

Analiza statystyczna obejmowała zmienne ilościowe jak i jakościowe.

Zmienne ilościowe opisano za pomocą miar takich jak mediana, wartość kwartyła górnego i dolnego. Natomiast zmienne jakościowe opisano podając liczebności i wartości procentowe dla odpowiednich kategorii.

Dalsza analiza miała na celu badanie różnic wybranych zmiennych między grupami. Przed zastosowaniem testów badających istotność różnic między grupami, sprawdzono zgodność rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym stosując test Shapiro-Wilka. Ponieważ zdecydowana większość zmiennych nie miała takiej zgodności, do badania użyto testu Manna-Whitneya lub Kruskala-Wallisa. Dla zmiennych jakościowych zastosowano test Fishera- Freemana-Haltona.

Obliczano również OR (odds ratio, iloraz szans) i przedział ufności dla OR, dla zbadania stosunku szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik ryzyka i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej.

Szansa to stosunek prawdopodobieństwa wystąpienia określonego stanu klinicznego do prawdopodobieństwa jego niewystąpienia w danej grupie.

W badaniu przydatności wybranych cech ilościowych jako testów diagnostycznych wykorzystano krzywe ROC (Receiver Operator Characteristics curves). Analiza krzywej ROC pozwala także wybrać optymalną dla testu wartość odcięcia. Krzywe są wykreślane na podstawie obliczonej dla różnych poziomów badanej cechy wartości czułości i swoistości. W analizie tej wykorzystano obliczenie pól pod krzywą ROC (AUC) i weryfikację hipotezy, że pole to jest większe od 0,5, co stanowi o możliwości dyskryminacji za pomocą tej cechy.

## **4. Wyniki i ich omówienie**

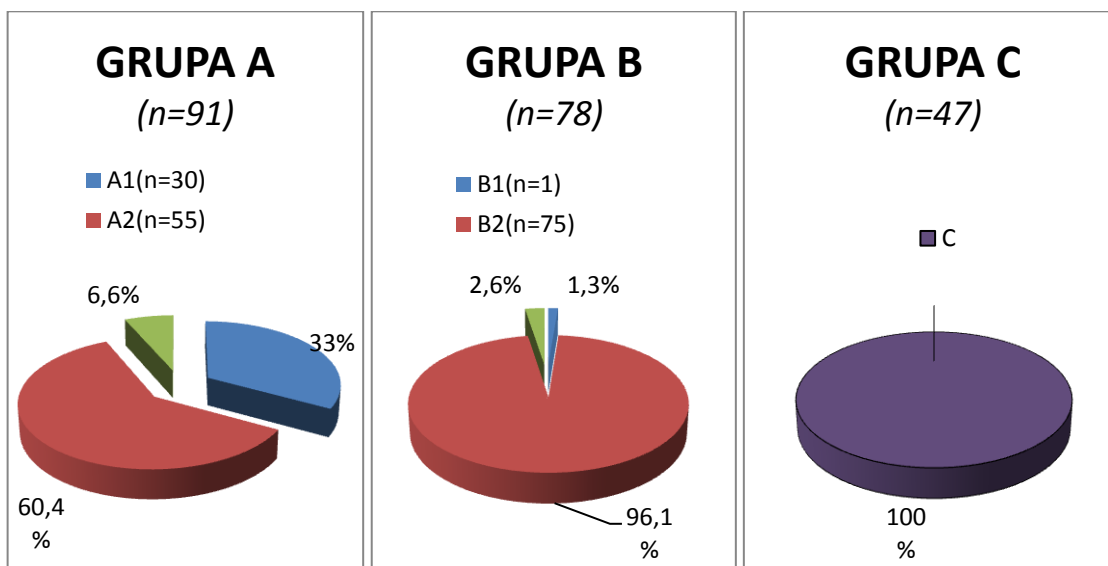
### **4.1. Charakterystyka badanych grup.**

Badaniem objęto 3 grupy pacjentek (N=216), istotnie różniące się profilem metabolicznym. W Grupie A (N=91) leczonej z powodu rozpoznanej w aktualnej ciąży cukrzycy ciężowej, wg obowiązujących w Polsce kryteriów, 30 pacjentek (33%) z tej grupy nie spełniało nowych kryteriów zaproponowanych przez IADPSG. W grupie tej 55 ciężarnych (60,4%) spełniało dotychczasowe kryteria i zaproponowane na podstawie badania HAPO, a 6 kobiet, czyli 6,6% spełniało nowe kryteria wg IADPSG tylko na czczo (Ryc.3).

Natomiast w Grupie B (N=78) pacjentek, które leczone są aktualnie z powodu różnych postaci cukrzycy, z przebytą w wywiadzie cukrzycą ciężową, tylko 1 pacjentka, co stanowi 1,3% grupy nie spełniłaby w ciąży, w której rozpoznano GDM wg ówczesnych polskich kryteriów, rozpoznania cukrzycy ciężowej wg IADPSG, natomiast 75 kobiet

(96,1%) tej grupy nowe kryteria spełniało, a 2 pacjentki (2,6%), spełniało kryteria IADPSG tylko na czczo ( Ryc.3).

Z kolei wyodrębniona trzecia grupa pacjentek (Grupa C), u których nie rozpoznano wg obowiązujących w Polsce kryteriów cukrzycy ciążowej, a które spełniałyby kryteria diagnostyczne GDM wg IADPSG, liczyła 47 ciężarnych.



**Rycina 3.** Liczebność poszczególnych grup badanych w zależności od wyniku OGTT  
Podgrupy w Grupach A i B:

- 1- Ciężarne spełniające kryteria PTD, a niespełniające kryteriów wg IADPSG
- 2- Ciężarne spełniające kryteria IADPSG
- 2'- ciężarne spełniające kryteria IADPSG tylko na czczo

#### 4.2. Charakterystyka porównawcza badanych grup pacjentek.

W kolejnym etapie pracy porównano wyodrębnione grupy badane A, B i C, uwzględniając występowanie czynników ryzyka GDM i cukrzycy, jak wiek w ciąży, w której rozpoznano GDM, rodność, tydzień ciąży, w którym stwierdzono lub stwierdzono zaburzenia gospodarki węglowodanowej, konieczność zastosowania insulinoterapii w celu uzyskania normoglikemii, występowanie cukrzycy wśród krewnych.

Wykazano, że ciężarne z grupy A i C były starsze, niż ciężarne z grupy B będąc w ciąży, w której rozpoznano GDM. W grupach A i B GDM rozpoznano średnio w 26 tygodniu ciąży, w Grupie C ustalono by średnio w 23,8 tygodniu. Mimo braku istotnej statystycznie różnicy w częstotliwości rozpoznania GDM przed 24 tygodniem ciąży, w Grupie B

była ona wyższa ( 28,2%) w porównaniu z Grupą A (16,8%), natomiast w Grupie C tak wysoka jak w Grupie B. W grupie B 2-krotnie częściej stosowano insulinoterapię w porównaniu z grupą A ( $p<0,001$ ) i ponad 10-cio krotnie częściej leczenie insuliną wdrożono przed 24 tygodniem ciąży ( $p<0,002$ ). W badanych grupach porównano również średnie wartości glikemii na czczo i po obciążeniu glukozą uzyskane w testach diagnostycznych, na podstawie których ustalono rozpoznanie GDM. Znamienne najwyższe wartości glikemii na czczo stwierdzono u pacjentek Grupy B. Również wartości glikemii w 2 godzinie po obciążeniu były w tej grupie bardzo wysokie. Średnia glikemia na czczo w OGTT była najniższa w Grupie A, a w 2-giej godzinie testu najniższe wartości stwierdzono w Grupie C. Charakterystykę badanych grup pacjentek przedstawiono w Tabeli IV.

**Tabela IV.** Charakterystyka porównawcza badanych grup ciężarnych ( A, B, C)

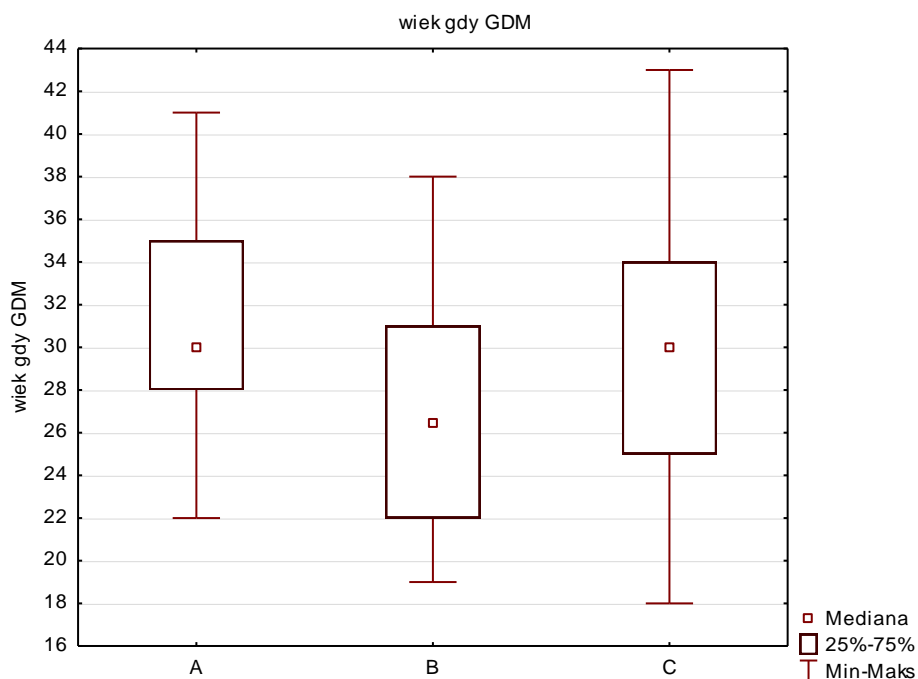
<b>Badany parametr</b>	<b>Grupa A N= 91</b>	<b>Grupa B N= 78</b>	<b>Grupa C N=47</b>	<b>p</b>
<b>Wiek, gdy rozpoznano GDM (lata)</b> (Mediana, IQR )	30 (28-35)	26,5 (22-31)	30 (25-34)	<b>p&lt;0,0001*</b>
<b>Pierwiastki (No,%)</b>	51 (56,03)	36 (46,1)	21 (44,7)	NS**
<b>Wieloródki (No,%)</b>	40 (44,0)	42 (53,8)	26 (55,3)	
<b>Tydzień ciąży, w którym rozpoznano GDM</b> (Mediana, IQR )	26 (24-28)	30 (21-33)	26 (21-28)	<b>P&lt;0,002*</b>
<b>Ciężarne z rozpoznaną GDM&lt;24tyg.cięży</b> (No,%)	15 (16,8)	22 (28,2)	13 (27,7)	NS**
<b>Średnia glikemia na czczo w OGTT<sup>#</sup>(mg/dl)</b> (Mediana, IQR )	81,9 (75-90)	120 (110-200)	94 (93-97)	<b>p&lt;0,0001*</b>
<b>Średnia glikemia 2h po obciążeniu w OGTT<sup>#</sup>(mg/dl)</b> (Mediana, IQR)	153 (147-162)	185 (169-198)	110 (90-121)	<b>p&lt;0,0001*</b>
<b>GDM-G2 (No, %)</b>	21 (31,9)	50 (64,1)	nie dotyczy	<b>p&lt;0,001**</b>
<b>% G2 z insulinoterapią przed 24 tyg. ciąży (N,%)</b>	1 (3,2)	16 (33,3)	nie dotyczy	<b>p&lt;0,002**</b>

\* test Kruskala-Wallisa

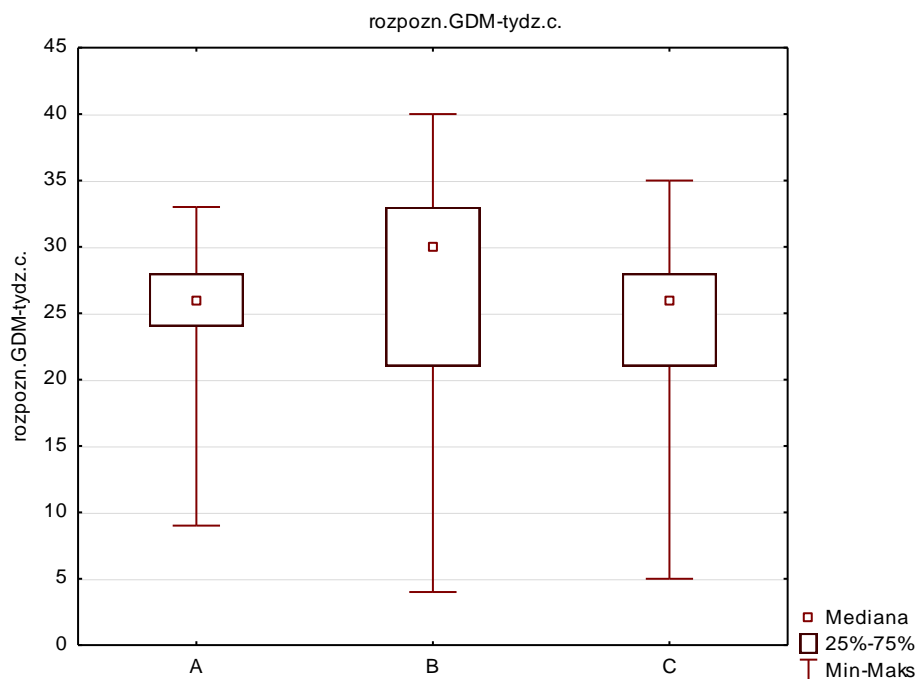
\*\* test Fishera-Freemana-Haltona

# OGTT na podstawie, którego rozpoznano GDM wg dotychczasowych kryteriów lub spełnia kryteria wg IADPSG

Na kolejnych rycinach przedstawiono te parametry, które różniły się znamienne między badanymi grupami. Warto zauważyć, że pacjentki, które rozwinęły po ciąży z GDM cukrzycę były najmłodsze w chwili, gdy rozpoznano u nich GDM (Ryc.4), chociaż cukrzycę rozpoznano u nich najpóźniej (Ryc.5).

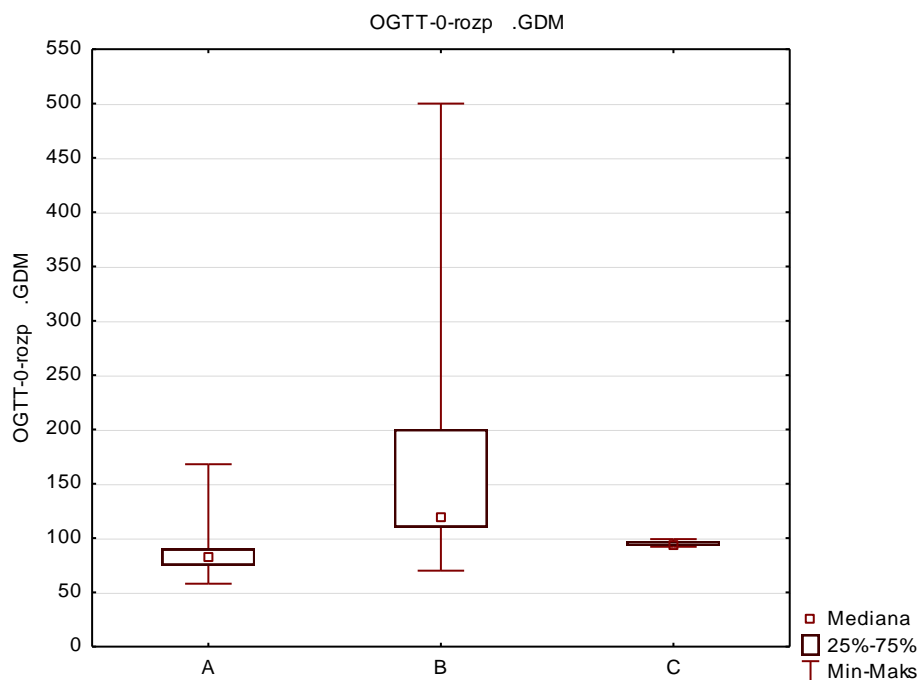


**Rycina 4.**Wiek pacjentek, gdy rozpoznano GDM w poszczególnych grupach.



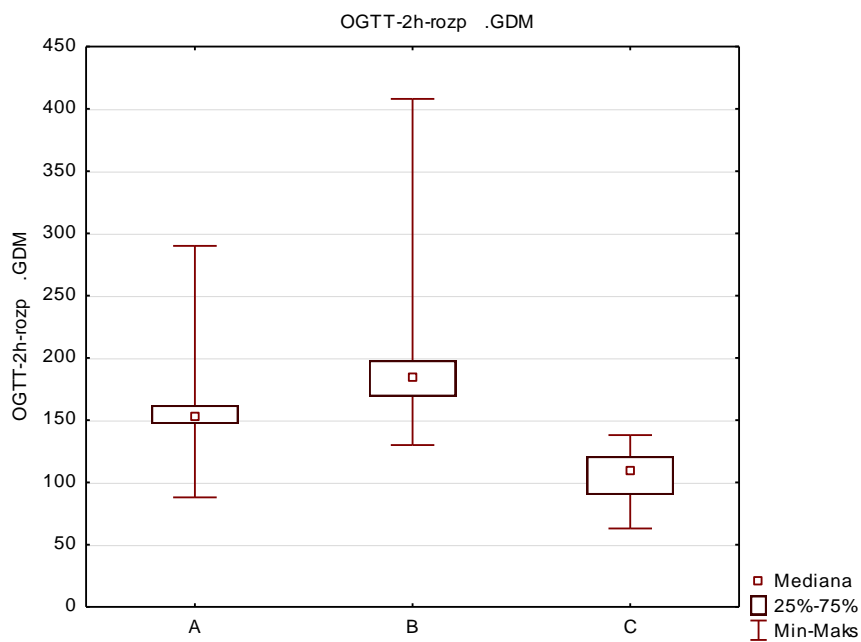
**Rycina 5.**Tydzień ciąży, w którym rozpoznano GDM w grupie A i B oraz wykonano badania diagnostyczne u pacjentek Grupy C.

Kolejna rycina (Ryc.6) pokazuje wartości glikemii na czczo w badanych grupach i wyraźnie zaznacza się największy rozrzut i najwyższa średnia wartość glikemii w grupie B.



**Rycina 6.** Średnia glikemia na czczo w teście diagnostycznym w poszczególnych grupach badanych.

Rycina 7 obrazująca średnie glikemie w 2-giej godzinie testu uwidacznia najwyższe wartości i rozrzut tego parametru również dla pacjentek grupy B.



**Rycina 7.** Średnia glikemia 2 h po obciążeniu 75g glukozy w teście diagnostycznym.



W kolejnym etapie pracy zbadano występowanie w poszczególnych grupach wybranych, nieglikemicznych czynników, mających wpływ na przebieg ciąży i wyniki położnicze, jak obecność nadwagi czy otyłości przed ciążą, przyrost masy ciała w czasie ciąży i obecność nadciśnienia tętniczego przewlekłego (Tab.IVcd).

Pacjentki z Grupy A cechował najczęściej prawidłowy wskaźnik masy ciała BMI przed ciążą oraz wykazano najmniejszy przyrost masy ciała w czasie ciąży w tej grupie. Natomiast w Grupie B istotnie statystycznie częściej występowały nadwaga i otyłość przed ciążą oraz wyższy przyrost masy ciała w okresie ciąży w porównaniu z Grupą A. Ciężarne z Grupy C charakteryzowały się najczęściej nadwagą przed ciążą z BMI porównywalnym do Grupy B, a przyrost masy ciała w czasie ciąży w tej grupie był najwyższy. Nadciśnienie tętnicze stwierdzone przed ciążą (przewlekłe) najczęściej charakteryzowało pacjentki grupy B, natomiast w grupie A i C występowało w niewielkim procencie. W Grupie B istotnie statystycznie częściej występowała cukrzyca u krewnych I stopnia, w Grupie A natomiast u dalszych krewnych, a w grupie C nie stwierdzono w ogóle istotnego obciążenia rodzinnego cukrzycą.

**Tabela IV cd.** Charakterystyka porównawcza badanych grup ciężarnych (A, B, C).

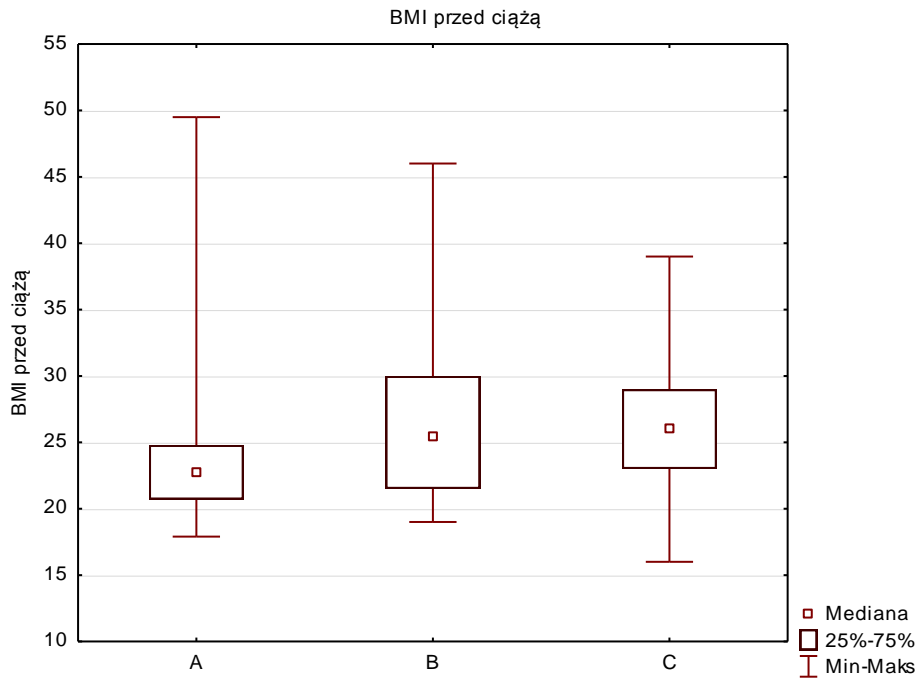
	A	B	C	p
<b>Wskaźnik masy ciała przed ciążą-BMI-1<sup>##</sup> (kg/m<sup>2</sup>)</b> (Mediana, IQR)	22,8 (20,7-24,8)	25,5 (21,5-30)	26 (23-29)	<b>A z B p&lt;0,005*</b> <b>A z C p&lt;0,002*</b> <b>B z C NS*</b>
<b>Przyrost masy ciała w czasie ciąży<sup>###</sup> (kg)</b> (Mediana, IQR)	9,8 (7-14)	13 (9-16)	16 (11-20)	<b>A z C p&lt;0,0001*</b> <b>B z C p&lt;0,05*</b> <b>A z B NS*</b>
<b>Nadciśnienie tętnicze przewlekłe</b> (N, %)	1 (1,1)	15 (19,2)	1 (2,2)	<b>p&lt;0,0001**</b>
<b>DM w rodzinie</b> (N, %)	48 (52,7)	35 (44,9)	4 (11,4 z 35)	<b>p&lt;0,0001**</b>
<b>DM u krewnych I stopnia</b> (N, %)	23 (44,2)	34 (94,4)	2 (5,7 z 35)	<b>p&lt;0,0001**</b>
<b>DM u krewnych II i III stopnia</b> (N, %)	37 (71,2)	2 (5,6)	3 (8,6 z 35)	<b>p&lt;0,0001**</b>

\* test Kruskala-Wallis, \*\* test Fishera- Freemana- Haltona

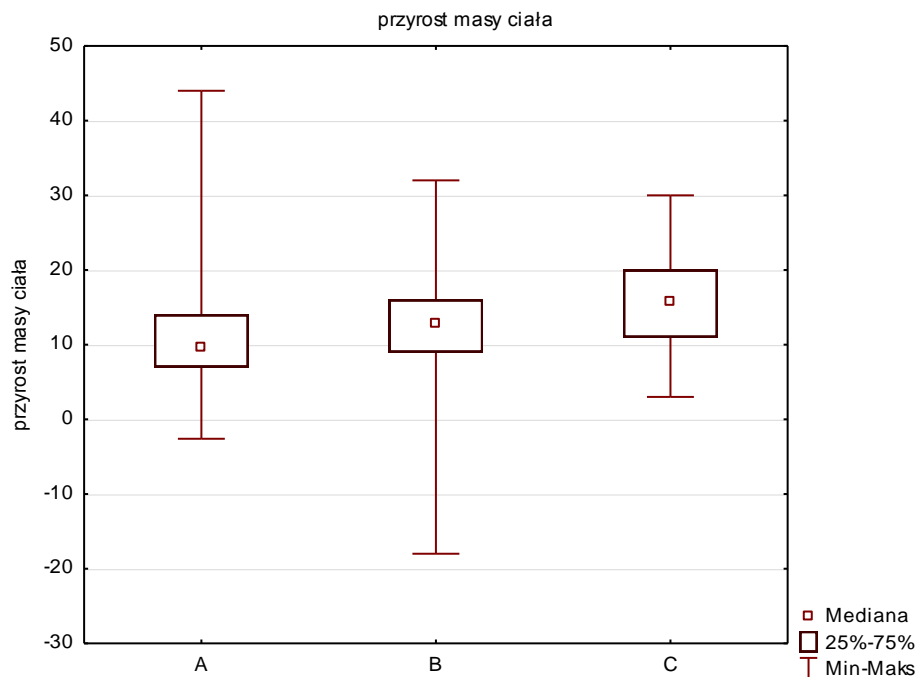
<sup>##</sup>BMI-1-wskaznik masy ciała przed ciążą, w której rozpoznano GDM

<sup>###</sup>Przyrost masy ciała od początku ciąży do porodu

Na Rycinie 8 pokazano, iż pacjentki grupy A w przeciwieństwie do pacjentek grup B i C miały najczęściej prawidłową masę ciała przed ciążą i w tej grupie zanotowano również najmniejszy przyrost masy ciała w czasie ciąży, co obrazuje kolejna rycina (Ryc.9) Zwraca uwagę również fakt, iż największy przyrost masy ciała w ciąży stwierdzono u kobiet grupy C.

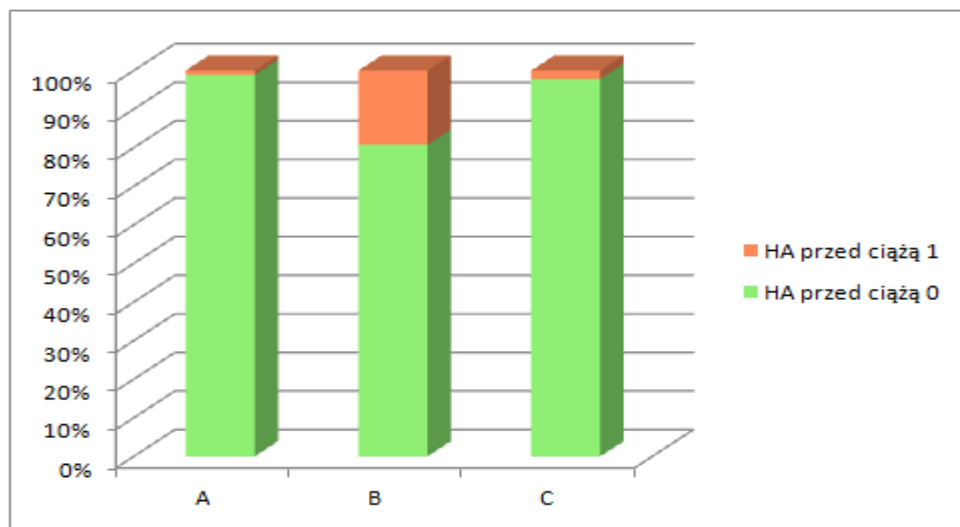


**Rycina 8.** Wartość wskaźnika masy ciała (BMI) przed ciążą w poszczególnych grupach badanych.



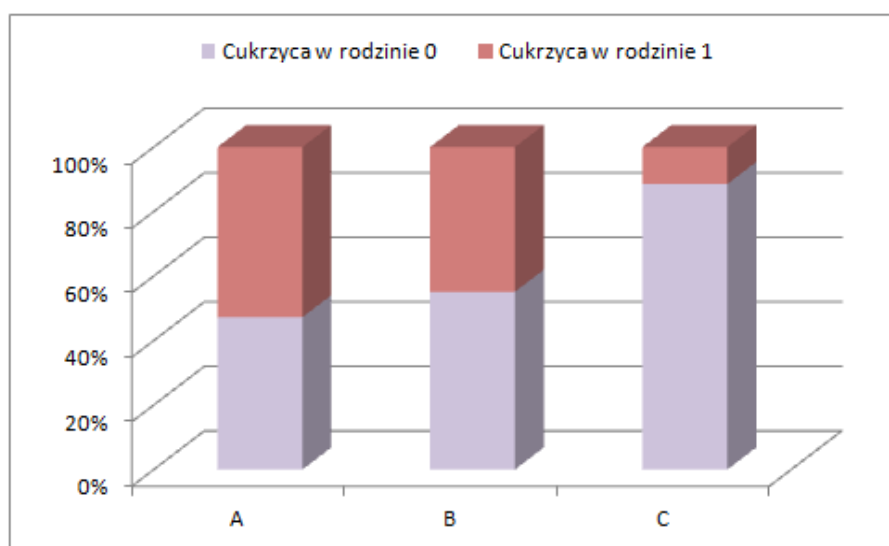
**Rycina 9.** Porównanie wartości przyrostu masy ciała w poszczególnych grupach pacjentek.

Kolejna rycina pokazuje, iż nadciśnienie tętnicze przewlekłe występowało znamiennej najczęściej w grupie B pacjentek, natomiast w stopniu niewielkim i porównywalnym w grupie A i C (Ryc.10).

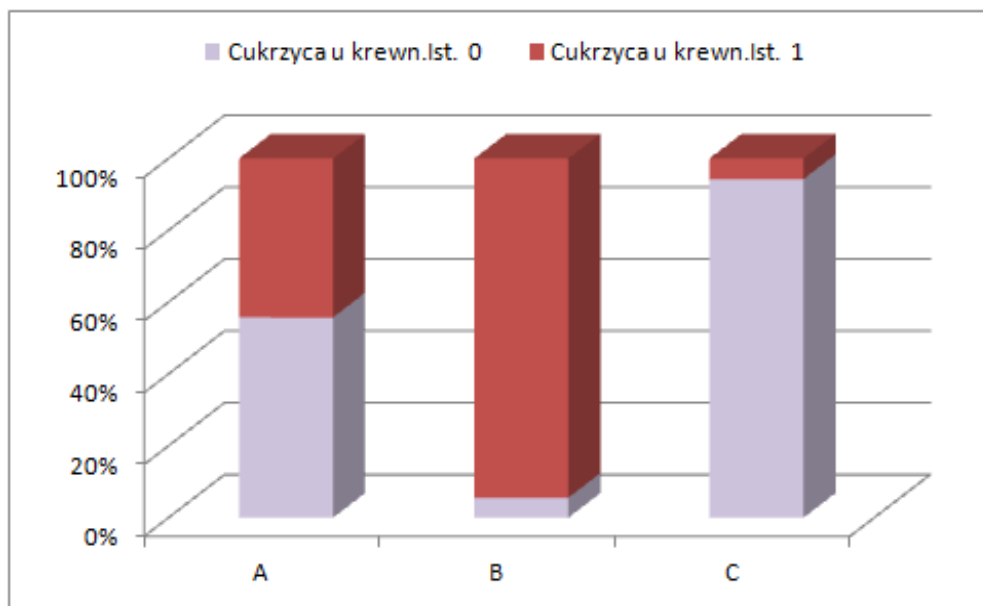


**Rycina 10.** Częstość występowania nadciśnienia tętniczego (HA) przed ciążą w grupach badanych (0- nie występuje; 1-występuje)

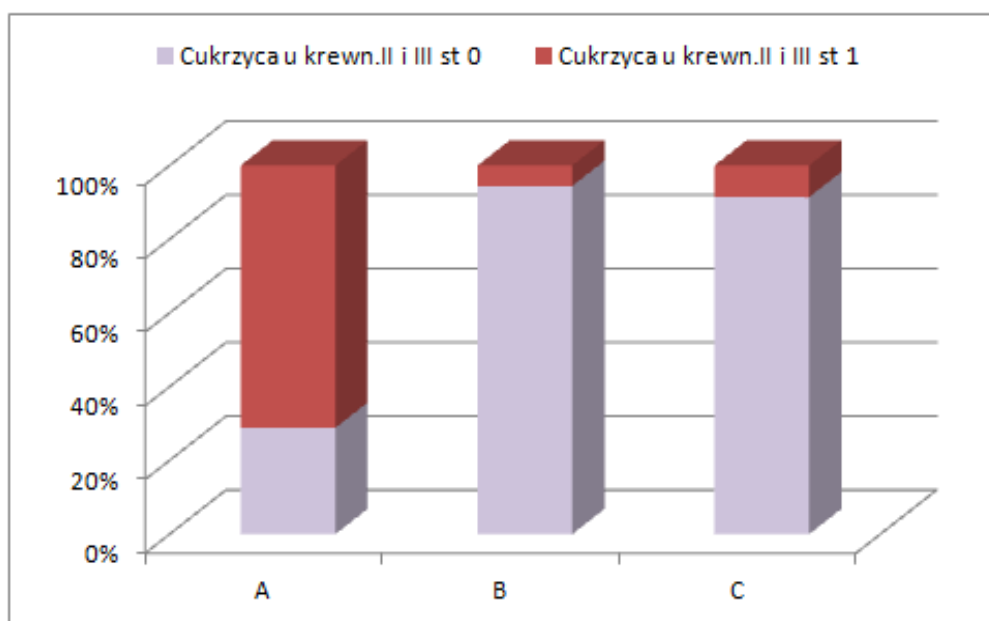
Natomiast Ryciny 11,12 i 13 obrazują, jakie było obciążenie cukrzycą w rodzinach pacjentek poszczególnych grup w zależności od stopnia pokrewieństwa. Wyraźnie widać, iż w Grupie A najczęściej cukrzyca występowała wśród dalszych krewnych II i III stopnia, natomiast w grupie B najczęściej u krewnych I stopnia, a w grupie C u wszystkich krewnych występowała tylko w pojedynczych przypadkach.



**Rycina 11.** Występowanie cukrzycy w rodzinie u pacjentek poszczególnych grup (0- nie występuje; 1-występuje).



**Rycina 12.** Występowanie cukrzycy u krewnych I stopnia pacjentek w grupach badanych (0- nie występuje;1- występuje)



**Rycina 13.** Występowanie cukrzycy u krewnych II i III stopnia pacjentek w grupach badanych (0- nie występuje;1- występuje)

W kolejnym etapie charakterystyki klinicznej pacjentek porównano wyniki porównano wyniki porównano wyniki porównano w poszczególnych grupach badanych (A, B i C). Częstość wybranych powikłań okresu ciąży u matki, jak: nadciśnienie indukowane ciążą, porody

przedwczesne, porody operacyjne nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentek (Tab. V). Warto jednak zwrócić uwagę na pewne różnice w częstości ich występowania. Nadciśnienie indukowane ciążą rozwinęło 14,1% pacjentek Grupy B i porównywalnie 12,8% pacjentek grupy C, natomiast około 2-krotnie rzadziej, czyli tylko 6,6% pacjentek Grupy A.

Porody przedwczesne najczęściej dotyczyły ciężarnych z Grupy B-10,9%, a najrzadziej z Grupy A-6,6%. Zaskakującym jest fakt, że porody operacyjne przeprowadzono najczęściej u pacjentek Grupy C (51,1%), a rzadziej w grupach z rozpozną GDM, czyli w Grupie A (w 45,1%) i w Grupie B (26,7%). Zwraca również uwagę, że masa największego noworodka urodzonego w poprzednich ciążach była najwyższa w Grupie B, a pacjentki z Grupy C rodziły we wcześniejszych ciążach dzieci o masie urodzeniowej o podobnej masie, jak ciężarne z Grupy A, ale również o masie przekraczającej 4000g (Tab. V).

Tabela V. Wyniki położnicze w poszczególnych grupach ciężarnych.

<b>Badany parametr</b>	<b>Grupa A N=91</b>	<b>Grupa B N=78</b>	<b>Grupa C N=47</b>	<b>P</b>
<b>Masa urodzeniowa największego noworodka w wywiadzie (g)</b> ( <i>Mediana, IQR</i> )	3625 (3350-3950)	3870 (3540-4210)	3600 (3365-3720)	NS*
<b>Poród-Tydzień ciąży</b> ( <i>Mediana, IQR</i> )	39 (39-40)	40 (38-40)	39 (38-40)	NS*
<b>Porody &lt; 37 tygodniem ciąży (N, %)</b>	6 ( 6,6)	7 (10,9)	4 (8,5)	NS*
<b>Cięcie cesarskie (No, %)</b>	41 (45,1)	19 (26,7)	24 (51,1)	NS**
<b>Poród zabiegowy (kleszczowy, vacuum) (N,%)</b>	2 (2,2)	5 (7,8)	1 (2,1)	NS**
<b>Nadciśnienie indukowane ciążą (N,%)</b>	6 (6,6)	11 (14,1)	6 (12,8)	NS**

\* test Kruskala-Wallisa, \*\* test Fishera- Freemana- Haltona

W przeciwieństwie do powikłań matczyńskich stwierdzono natomiast istotne statystycznie różnice w występowaniu powikłań charakterystycznych dla GDM wśród dzieci badanych ciężarnych (Tab. V cd). Pacjentki z Grupy B rodziły dzieci o najwyż-

szej średniej masie urodzeniowej (3700g), ale i podobnie z Grupy C (o masie 3670g), natomiast noworodki kobiet z grupy A cechowały się niższą masą urodzeniową od pozostałych grup i wynoszącą 3350g. Cechy makrosomii wyrażone zarówno, jako masa urodzeniowa >90 percentyla, jak i masa urodzeniowa > 4000g najczęściej występowały u noworodków matek Grupy B (odpowiednio 42,2% i 31,8%), rzadziej w Grupie C, ale nadal w wysokim procencie (u odpowiednio 21,28% i 23,4%) oraz w znacznie niższym w Grupie A (5,6% i 6,9%). Wewnątrzmaciczne obumarcie płodu (5,1%) i zgon noworodka do 6-tej doby życia ( 7,2%) wystąpiły tylko w grupie B, a nie stwierdzono tych powikłań w grupach A i C. Zwraca również uwagę wysoki procent wad rozwojowych w Grupie B (10,2%), ale również w Grupie A (6,6%). Najmniej powikłań okresu ciąży typowych dla GDM stwierdzono wśród ciężarnych z Grupy A pacjentek. W tabeli X przedstawiono również parametry gospodarki węglowodanowej u pacjentek tej grupy, które dokumentują bardzo dobre wyniki kontroli glikemii uzyskane w efekcie zastosowanego leczenia.

**Tabela V cd.** Wyniki położnicze w poszczególnych grupach ciężarnych.

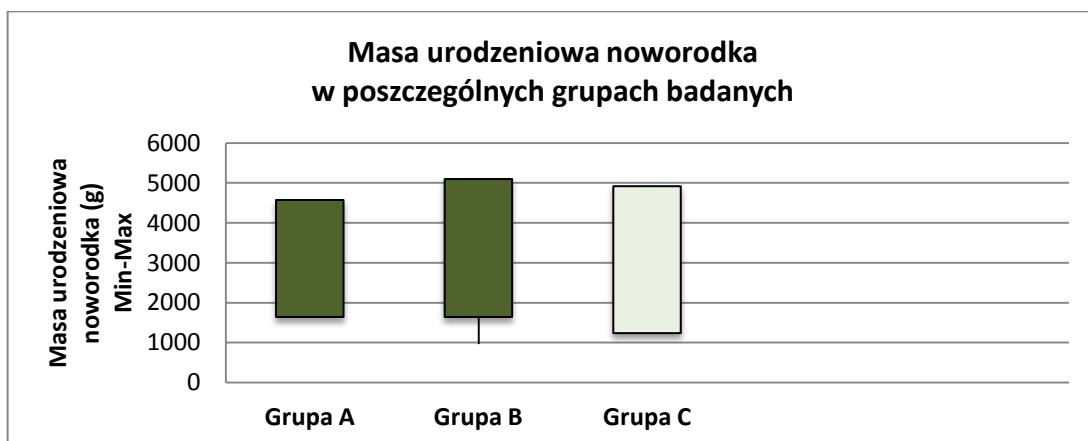
<b>Badany parametr</b>	<b>Grupa A N= 91</b>	<b>Grupa B N= 78</b>	<b>Grupa C N=47</b>	<b>p</b>
<b>Masa noworodka (g)</b> ( <i>Mediana, IQR</i> )	3350 (3060-3700)	3700 (3200-4150)	3670 (3160-3965)	<b>P&lt;0,002*</b>
<b>Noworodki o masie urodzeniowej &gt;90 percentyla</b> ( <i>No, %</i> )	5 (5,6)	27 (42,2)	10 (21,3)	<b>p&lt;0,0001*</b>
<b>Noworodki o masie urodzeniowej &gt;4000g</b> ( <i>No, %</i> )	7 (7,7)	20 (31,8)	11 (23,4)	<b>p=0,0004*</b>
<b>Noworodki o masie urodzeniowej &lt;10 percentyla</b> ( <i>No, %</i> )	8 (8,8)	2 (3,1)	2 (4,3)	NS*
<b>Wady rozwojowe</b> ( <i>N, %</i> )	6 (6,6)	6 (10,2)	1 (2,1)	NS**
<b>Wewnątrzmaciczne obumarcie płodu</b> ( <i>N, %</i> )	0	4 (5,1)	0	<b>P&lt;0,05**</b>
<b>Zgon noworodka do 6 doby</b> ( <i>N, %</i> )	0	5 (7,8)	0	<b>P&lt;0,005**</b>

\* test Kruskala-Wallisa,

\*\* test Fishera- Freemana- Haltona

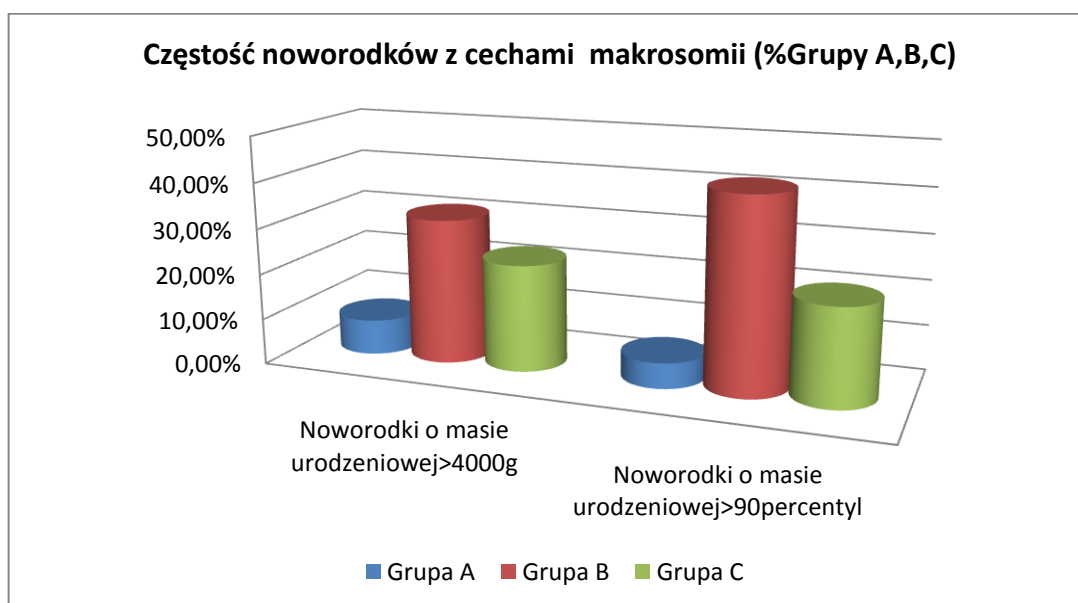
Istotne statystycznie różnice stwierdzone w częstości występowania większości badanych powikłań u dziecka przedstawiono na kolejnych rycinach.

Rycina 14 pokazuje, iż pacjentki Grupy B ale również Grupy C rodziły noworodki o największej masie urodzeniowej, natomiast o najniższej masie urodzeniowej ciężarne z Grupy A.



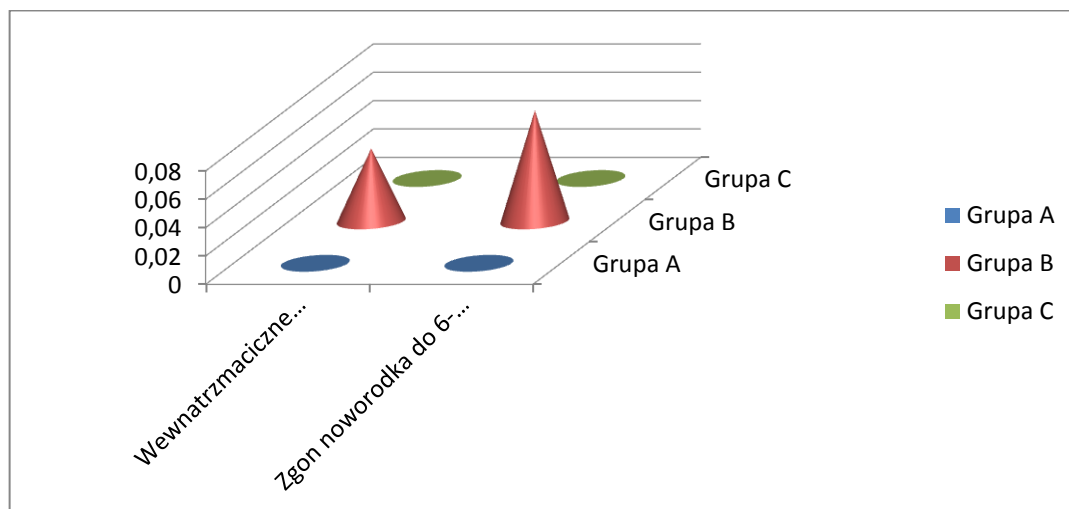
**Rycina 14.** Porównanie masy urodzeniowej noworodków w poszczególnych grupach badanych.

Kolejna rycina, (Ryc.15) przedstawia znamienne najwyższą częstość makrosomii i LGA w grupie B, ale również wysoką w Grupie C.



**Rycina 15.** Porównanie częstości występowania makrosomii wyrażonej masą urodzeniową noworodka >4000g lub masą urodzeniową >90 percentyla w poszczególnych grupach badanych.

Na kolejnej rycinie (Ryc.16), pokazano, że najcięższe powikłania: wewnątrzmaciczne obumarzenie płodu i zgon noworodka w pierwszych dobach życia wystąpiły najczęściej w Grupie B, natomiast nie występowały ani w Grupie A, ani w Grupie C.



**Rycina 16.** Częstość wewnątrzmacicznego obumarzenia płodu i zgonu noworodka do 6-tej doby życia w poszczególnych grupach pacjentek (procent grupy)

W tabeli VI przedstawiono wartości parametrów glikemicznych uzyskanych w wyniku zastosowanego leczenia, które dostępne były tylko w Grupie A.

**Tabela VI.** Parametry glikemii u pacjentek Grupy A

BADANY PARAMETR	GRUPA A
HbA1c w momencie rozpoznania GDM (%) (Mediana, IQR )	5,4 (5,1-5,8)
HbA1c w III trymestrze ciąży (%) (Median, IQR )	5,3 (5,1-5,7)
Średnia glikemia na czczo w trakcie leczenia (mg/dl); (Średnia ±SD)	83,0 6±9,3
Średnia glikemia poposiłkowa (1 godz. po posiłkach) w trakcie leczenia (mg/dl) (Średnia ±SD)	108,0 2±8,3
Ciężarne z HbA1c > 6,1% w momencie rozpoznania GDM (N, %)	9 (10)
Ciężarne z HbA1c > 6,1% w III trymestrze ciąży (N, %)	5 (6,3)



**4.4. Ocena występowania czynników ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz wybranych powikłań matczynych i płodowych w grupach badanych w zależności od wyniku OGTT**

W kolejnym etapie badań w grupach pacjentek, z rozpoznaną i leczoną GDM (Grupa A i B) oceniono występowanie czynników ryzyka GDM, wyniki okresu ciąży i porodu, a następnie występowanie czynników ryzyka rozwoju cukrzycy po przebytej GDM, w zależności od wyniku OGTT, w podgrupach 1, 2 i 2'.

**4.4.1. Wyniki uzyskane w Grupie A**

Kolejna tabela VII przedstawia częstość występowania czynników ryzyka GDM i DM w wyodrębnionych podgrupach Grupy A.

**Tabela VII.** Występowanie czynników ryzyka GDM i DM w poszczególnych podgrupach badanych Grupy A (N=91).

<b>Badany parametr</b>	<b>GrupaA1 (N=30; 33%)</b>	<b>GrupaA2 (N=55;60,4%)</b>	<b>GrupaA2' (N=6; 6,6%)</b>	<b>P***</b>
<b>Wiek&gt;35lat (N, %)</b>	4 (13,3)	14 (25,5)	0	NS
<b>BMI*<math>\geq</math>25kg/m2 (N, %)</b>	5 (16,7)	6(11,1)	1 (20)	NS
<b><math>\geq</math>30 kg/m2 (N,%)</b>	2 (6,7)	4 (7,4)	1 (20)	
<b><math>\geq</math>35 kg/m2 (N, %)</b>	0	1 (1,9)	0	
<b><math>\geq</math>40 kg/m2 (N,%)</b>	0	3 (5,6)	0	
<b>Nadciśnienie tętnicze przewlekłe (N, %)</b>	0	1 (1,8)	0	NS
<b>Obciążony DM wywiad rodzinny (N,%)</b>	11 (36,7)	35 (63,6)	2 (33,3)	NS
<b>Wielorództwo (N,%)</b>	12 (40)	25 (45,5)	3 (50)	NS
<b>Urodzenie dziecka o m. c &gt; 4000g w poprzednich ciążach (N, %)</b>	4 (13,3)	3 (5,5)	1 (16,7)	NS
<b>GDM w poprzednich ciążach (N,%)</b>	1 (3,3)	1 (1,8)	0	NS
<b>Obciążony wywiad położniczy** (N, %)</b>	2 (6,7)	8 (14,6)	0	NS

\*BMI przed ciążą

\*\*urodzenie noworodka z wadą rozwojową, zgony wewnątrzmaciczne w wywiadzie(zgodnie z PTD)

\*\*\* test Fishera- Freemana- Haltona.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentek: niespełniających nowych kryteriów rozpoznania GDM wg IADSPG, spełniających nowe kryteria i spełniających nowe kryteria tylko na czczo, w badanej Grupie A. Zwraca jednak uwagę, iż czynniki ryzyka wystąpienia cukrzycy i w okresie ciąży i poza nią najczęściej stwierdzane były w grupie A2, a najrzadziej w A2', poza nadwagą i otyłością, która cechowała największy procent kobiet z grupy A2'

W następnej tabeli (Tab. VIII) porównano parametry metaboliczne matki w poszczególnych podgrupach Grupy A.

**Tabela VIII.** Parametry metaboliczne matki w zależności od wyniku OGTT w grupie A (N=91)

<b>Badany parametr</b>	<b>GrupaA1 (N=30;33%)</b>	<b>GrupaA2 (N=55;60,4%)</b>	<b>GrupaA2' (N=6;6,6%)</b>	<b>p</b>
<b>Glikemia na czczo w OGTT (mg/dl)</b> (Mediana, IQR )	79 (74-84)	83 ( 74-91)	92 ( 92-95)	<b>A2 z A2' p&lt;0,05*</b> <b>A1 z A2' p&lt;0,005*</b>
<b>Glikemia w 2 godz. OGTT (mg/dl)</b> (Mediana, IQR )	147 (143-149)	161 ( 155-171)	146,5 (141-148)	<b>A1 z A2 p&lt;0,001*</b> <b>A2 z A2'* P&lt;0,001</b>
<b>HbA1C- w momencie rozpoznania GDM(%)</b> (Mediana, IQR )	5,3 (5,1-5,8)	5,5 ( 5,1-5,8)	5,5 (5,1-5,6)	NS*
<b>HbA1C- w trakcie ciąży(%)</b> (Mediana, IQR)	5,2 ( 5,1-5,60)	5,5 ( 5,1-5,7)	5,5 (5,2-5,8)	NS*
<b>Glikemia na czczo w trakcie leczenia (mg/dl)(Mediana, IQR)</b>	81,6 (77,7-87,8 )	83,8 (78,9-90,3)	86,4 (81,6-89,5)	NS*
<b>Glikemia poposiłkowa* w trakcie leczenia(mg/dl)</b> (Mediana, IQR )	106,8 (103,4-111,3)	109,3 ( 103,3-112,4)	107 ( 103,3-112,1)	NS*
<b>Cholesterol w momencie rozpoznania GDM (mg/dl)</b> (Mediana, IQR )	259,5 (230-280)	269 ( 230-289)	253 (229-290)	NS*
<b>Cholesterol w trakcie leczenia (mg/dl)(Mediana, IQR )</b>	264 (229,5-285,5)	248 ( 234-275)	264 (260-310)	NS*
<b>Triglicerydy w momencie rozpoznania GDM (mg/dl)</b> (Mediana, IQR )	180 ( 161-226)	178 ( 147-244)	231 ( 171-259)	NS*
<b>Triglicerydy w trakcie leczenia(mg/dl) (Mediana, IQR)</b>	210 (184-242)	254 (175-329)	275 ( 268-293)	NS*
<b>GDM-G1 (N,%)</b>	23 (76,7)	33 (60)	6 (100)	NS**
<b>GDM-G2(N,%)</b>	7 (23,3)	22 (40)	0 (0)	
<b>Moment wdrożenia insuliny u ciężarnych G2 (tc)</b> (Mediana, IQR )	33 ( 31-36)	31 ( 29,5-32)	-	NS*

\*test Kruskala-Wallisa;

\*\*test Fishera- Freemana- Haltona

Analiza parametrów metabolicznych matki w Grupie A pacjentek, poza różnicami wartości glikemii wynikającymi z zastosowanych kryteriów podziału na poszczególne grupy, nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zależności od wyniku OGTT.

W kolejnej tabeli (Tab. IX) oceniono parametry przebiegu ciąży i wyniki położnicze w zależności od wyniku OGTT w grupie A.

**Tabela IX.** Przebieg ciąży i wyniki położnicze w grupie A (N=91)

<b>Badany parametr</b>	<b>GrupaA1 (30;33%)</b>	<b>GrupaA2 (55;60,4%)</b>	<b>GrupaA2' (6;6,6%)</b>	<b>p</b>
<b>Nadciśnienie indukowane ciążą (N,%)</b>	1 (3,3)	5 (9,1)	0	NS**
<b>Poród-tydzieńcięży (Mediana, IQR)</b>	39,5 (39-40)	39 (38-40)	40 (40-40)	NS*
<b>Poród przedwczesny &lt;37tydz. (N,%)</b>	1 (3,3)	5 (9,1)	0	NS**
<b>Poród zabiegowy (kleszczowy, vaccum) (N,%)</b>	0	2 (3,6)	0	NS**
<b>Cięcie cesarskie (N,%)</b>	11 (36,7)	26 (47,3)	4 (66,7)	NS**
<b>Poród samoistny (N, %)</b>	19 (63,3)	27 (49,1)	2 (33,3)	NS**
<b>Masa urodzeniowa noworodka (g) (Mediana, IQR)</b>	3280 (2970-3640)	3320 (3085-3690)	3630 (3350-3990)	NS*
<b>Masa urodzeniowa noworodka&gt;4000g (N, %)</b>	1 (3,3)	5 (9,1)	1 (16,7)	NS**
<b>Masa urodzeniowa dziecka&gt;90 percentyla (N, %)</b>	1 (3,3)	3 (5,45)	1 (16,7)	NS**
<b>Zaburzenia oddychania (N,%)</b>	3 (10)	9 (16,4)	0	NS**
<b>Hipoglikemia (N, %)</b>	3 (10)	1 (1,8)	0	NS**
<b>Appgar- 10pkt; (N, %)</b>	27 (90,0)	45 (81,8)	6 (100)	
<b>≥8&lt;10pkt (N,%)</b>	2 (6,7)	5 (9,1)	0	NS**
<b>&lt;8pkt (N, %)</b>	1 (3,3)	5 (9,1)	0	
<b>Uraz okołoporodowy (N, %)</b>	1 (3,3)	2 (3,6)	0	NS**

\*test Kruskala-Wallisa;

\*\*test Fishera- Freemana- Haltona

Nie stwierdzono statystycznej różnicy w częstości występowania powikłań matczynych i płodowych okresu ciąży i porodu w zależności od wyniku OGTT wśród pacjentek Grupy A. Warto jednak zauważyć, iż ciężarne spełniające kryteria IADPSG tylko na czczo A2') rodziły noworodki o największej średniej masie urodzeniowej, najczęściej noworodki z cechami makrosomii i LGA, a ciążę w tej grupie wymagały najczęściej rozwiązania na drodze operacyjnej.

Z kolei w Grupie A2 częściej niż w pozostałych podgrupach wystąpiły takie powikłania, jak nadciśnienie indukowane ciążą, poród przedwczesny, czy zaburzenia oddychania u noworodka. W grupie A1 powikłania okresu ciąży występowały najrzadziej.

Następna tabela X przedstawia analizę określonych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy, związanych z przebiegiem ciąży w badanych podgrupach pacjentek Grupy A.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania znanych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy związanych z przebiegiem ciąży u badanych w poszczególnych grupach Grupy A. Jednak pacjentki spełniające stare i nowe kryteria (Grupa A2) wymagały najczęściej leczenia insuliną w czasie ciąży. Natomiast ciężarne grupy A2', które nie wymagały wdrożenia insulinoterapii najczęściej rodziły noworodki z cechami LGA, przy czym charakteryzował je również największy przyrost masy ciała w czasie ciąży. Parametry metaboliczne, zarówno gospodarki węglowodanowej jak i lipidowej w trakcie leczenia, nie różniły się między podgrupami.

#### **4.4.2. Wyniki uzyskane w Grupie B**

Analogiczną analizę przeprowadzono wśród pacjentek grupy B.

Ze względu na zbyt małą liczebność poszczególnych podgrup w Grupie B w zależności od wyniku OGTT, tylko 1 pacjentka nie spełniała nowych kryteriów rozpoznania GDM wg IADPSG, a 2 spełniały nowe kryteria tylko na czczo, nie można było dla badanych parametrów określić współczynnika prawdopodobieństwa  $p$  i to porównanie nie miało istotnego znaczenia.

**Tabela X.** Porównanie wybranych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy, związanych z przebiegiem ciąży u pacjentek z grupy A

<b>Badana cecha</b>	<b>GrupaA1 (30;33%)</b>	<b>GrupaA2 (55;60,4%)</b>	<b>GrupaA2' (6;6,6%)</b>	<b>P</b>
<b>Rozpoznanie GDM przed 24tyg.cięży</b> (N, %)	4 (13,3)	10 (18,2)	1 (16,7)	NS^^
<b>G2</b> (N, %)	7 (23,3)	22 (40)	0	NS^^
<b>Tydzień ciąży, w którym wdrożono insulinoterapię (G2)</b> (Mediana, IQR )	33 (31-36)	31 (29,5-32)	0	NS^
<b>HbA1C&gt;6,1% w I trymestrze ciąży</b> (N, %)	3 (10)	6 (10,9)	0	NS^
<b>Średnia glikemia na czczo</b> (Mediana, IQR )	81,6 (77,7-87,8)	83,8 (78,9-90,3)	86,4 (81,6-89,5)	NS^
<b>Średnia glikemia poposiłkowa(1h po posiłkach)</b> (Mediana, IQR )	106,8 (103,4-111,3)	109,3 (103,3-112,4)	107 (103,3-112,1)	NS^
<b>Hypercholesterolemia I*( &gt;180mg/dl)</b> (N, %)	22 (73,3)	41 (74,6)	5 (83,3)	NS^
<b>Hypercholesterolemia III**</b> ( >180mg/dl) (N, %)	16 (53,3)	25 (45,5)	3 (50)	NS^
<b>Hipertriglicydemia I***</b> (>150 mg/dl) (N, %)	20 (66,7)	29 (52,7)	6	NS^
<b>Hipertriglicydemia III****</b> (>150 mg/dl) (N, %)	16 (53,3)	27 (49,1)	5	NS^
<b>Masa urodzeniowa dziecka&gt; 90 procentyla</b> (N, %)	1 (3,5)	3 (5,5)	1 (16,7)	NS^
<b>Masa urodzeniowa dziecka&lt;10 procentyla</b> (N, %)	3 (10)	5 (9,1)	0	NS^
<b>Przyrost masy ciała w czasie aktualnej ciąży*****</b> (Mediana, IQR )	9 (7,5-13)	10 ( 6,3-14)	13,3 ( 8,3-19,5)	NS^

^test Kruskala-Wallis;

^^test Fishera- Freemana- Haltona

\*obliczono przy braku danych w Grupie A1-u 8 pacjentek(26,67%), A2-14(25,45%)

\*\* obliczono przy braku danych w Grupie A1-u 14 pacjentek(46,6%), A2- 30 (54,4%), A2'-3(50%)

\*\*\* obliczono przy braku danych w Grupie A1-u 5 pacjentek (16,6%), A2-14(25,54%)

\*\*\*\* obliczono przy braku danych w Grupie A1-u 13 pacjentek(43,33%), A2-26(47,27%), A2'-1(16,67%)

\*\*\*\*\* Przyrost masy ciała od początku ciąży do porodu

W tabeli XI przedstawiono częstość występowania badanych czynników ryzyka GDM u pacjentek z Grupy B.

**Tabela XI.** Występowanie czynników ryzyka GDM w poszczególnych podgrupach badanych Grupy B (N=78).

<b>Badany parametr</b>	<b>Grupa B1 (N=1; 1,3%)</b>	<b>Grupa B2 (N=75; 96,1%)</b>	<b>Grupa B2' (N=2; 2,6%)</b>
<b>Wiek, gdy GDM (lata)</b> (Mediana, IQR)	20	27(22-31)	27(23-31)
<b>Wiek*&gt;35lat (N, %)</b>	0	2 (2,7)	0
<b>BMI<math>\geq</math>18 &lt;25KG/m<sup>2</sup> (N,%)</b>	1(100)	37 (49,3)	1 (50)
<b>BMI*<math>\geq</math>25kg/m<sup>2</sup> (N, %)</b>	0	20 (26,7)	0
<b><math>\geq</math>30 kg/m<sup>2</sup> (N, %)</b>	0	15 (20)	1 (50)
<b><math>\geq</math>35 kg/m<sup>2</sup> (N, %)</b>	0	2 (2,7)	0
<b><math>\geq</math>40 kg/m<sup>2</sup> (N, %)</b>	0	1 (1,3)	0
<b>Nadciśnienie tętnicze przewlekłe (N, %)</b>	0	14 (18,7)	1 (50)
<b>Obciążony DM wywiad rodzinny (N, %)</b>	1(100)	33 (44)	1 (50)
<b>Wieloródki* (N, %)</b>	0	2 (2,7)	1 (50)
<b>Urodzenie dziecka o m. c &gt; 4000g w poprzednich ciążach* (N, %)</b>	0	32 (42,7)	0
<b>Obciążony wywiad położniczy ** (N, %)</b>	0	15 (20)	0
<b>Poronienia(N, %)</b>	0	10 (13,3)	0

\* dotyczy ciąży, w której rozpoznano GDM

\*\* urodzenie noworodka z wadą rozwojową, zgony wewnątrzmaciczne w wywiadzie (zgodnie z PTD)[34].

Wśród czynników ryzyka rozwoju GDM w grupie B najczęściej występowała nadwaga i otyłość oraz w kolejności, obciążony cukrzycą wywiad rodzinny, urodzenie dziecka z cechami makrosomii w poprzednich ciążach, obciążony wywiad położniczy i nadciśnienie tętnicze. Najmniejsze znaczenie miał wiek >35 lat, wielorództwo, nieco większe przebyte poronienia.

W następnym tabeli (Tab. XII) przedstawiono parametry metaboliczne matki w Grupie B.

**Tabela XII.** Parametry metaboliczne matki w zależności od wyniku OGTT w Grupie B (N=78)

<b>Badany parametr</b>	<b>Grupa B1 (No=1)</b>	<b>Grupa B2 (No=75)</b>	<b>Grupa B2' (No=2)</b>
<b>Tydzień ciąży w którym rozpoznano GDM</b> (Mediana, IQR)	26	30 (18-33)	30 (30-30)
<b>Rozpoznanie GDM przed 24tyg.ciąży</b> (N,%)	0	22 (29,3)	0
<b>Glikemia na czczo w OGTT (mg/dl)</b> (Mediana, IQR )	78	120 (110-200)	96 (94-98)
<b>Glikemia w 2 godz. OGTT (mg/dl)</b> (Mediana, IQR )	145	186 (170-198)	147,5 (145-150)
<b>GDM-G2</b> (N,%)	0	50 (66,7)	-
<b>Insulinoterapia przed 24 tyg.ciąży</b> (N,%)	0	16 (21,3)	-
<b>DM ile lat po GDM</b> (Mediana, IQR )	7	2 (1-4)	2 (1-3)
<b>DM&lt;5lat po porodzie</b> (N,%)	0	62 (82,7)	2 (100)
<b>DM&gt;5lat po porodzie</b> (N,%)	1 (100)	13 (17,3)	0

Pacjentki te charakteryzowały bardzo wysokie wartości glikemii zarówno na czczo, jak i po obciążeniu glukozą. Prawie 30% przypadków GDM rozpoznano przed 24 tygodniem ciąży i 66,7% wymagało zastosowania insulinoterapii celem uzyskania normoglikemii. Większość pacjentek tej grupy rozwinęła cukrzycę w czasie krótszym niż 5 lat po ciąży, w której rozpoznano GDM.

W dalszym etapie pracy przeanalizowano przebieg ciąży i uzyskane wyniki położnicze w grupie B, co przedstawia tabela XIII.

**Tabela XIII.** Przebieg ciąży i wyniki położnicze w grupie B.

<b>Badany parametr</b>	<b>Grupa B1 (No=1)</b>	<b>Grupa B2 (No=75)</b>	<b>Grupa B2' (No=2)</b>
<b>Nadciśnienie indukowane ciążą (N,%)</b>	0	11 (14,7)	0
<b>Poród-tydzień ciąży (Mediana, IQR )</b>	28	40 (38-40)	39 (38-40)
<b>Poród przedwczesny&lt;37tydz. (N,%)</b>	1 (100)	6 (9,8)	0
<b>Poród zabiegowy (kleszczowy, vaccum) (N,%)</b>	0	5 (6,7)	0
<b>Cięcie cesarskie (N,%)</b>	0	19 (25,3)	0
<b>Poród fizjologiczny (N, %)</b>	1 (100)	37 (60,7)	2 (100)
<b>Masa urodzeniowa noworodka (g) (Mediana, IQR )</b>	960	3750 (3325-4175)	3130 (3060-3200)
<b>Masa urodzeniowa noworodka&gt;4000g (N, %)</b>	0	20 (34,5)	0
<b>Masa urodzeniowa dziecka&gt;90percentyl (N, %)</b>	0	27 (36)	0
<b>Zaburzenia oddychania* (N,%)</b>	0	1 (1,3)	0
<b>Uraz okołoporodowy* (N, %)</b>	0	3 (4,9)	0

\*u noworodka

Najczęstszym powikłaniem okresu ciąży w Grupie B były cechy makrosomii u noworodka, najrzadziej zaburzenie oddychania i uraz okołoporodowy noworodka oraz porody zabiegowe, nieco częściej nadciśnienie indukowane ciążą. Porody operacyjne przeprowadzono u 25% kobiet.



Analizę wybranych czynników ryzyka cukrzycy związanych z przebiegiem ciąży pokazano w Tabeli XIV.

**Tabela XIV.** Porównanie wybranych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy związanych z przebiegiem ciąży, w której rozpoznano GDM u pacjentek z grupy B.

<b>Badana cecha</b>	<b>GrupaB1 (No=1)</b>	<b>GrupaB2 (No=75)</b>	<b>GrupaB2' (No=2)</b>
<b>Rozpoznanie GDM przed 24tyg.cięży(N,%)</b>	0	22 (29,3)	0
<b>G1 (N, %)</b>	1(100)	25 (33,3)	0
<b>G2 (N, %)</b>	0	50 (66,7)	2 (100)
<b>Tydzień ciąży, w którym wdrożono insulinoterapię u kobiet z G2 (Mediana, IQR )</b>	-	29 (12-33,5)	-
<b>Masa urodzeniowa dziecka&gt; 90 percentyla (N, %)</b>	0	27 (44,3)	0
<b>Masa urodzeniowa dziecka&lt;10 percentyla (N, %)</b>	0	2 (3,3)	0
<b>Przyrost masy ciała w czasie ciąży*(kg) Mediana, IQR )</b>	11 (11-11)	13 (8-16)	16 (15-17)

\* przyrost masy ciała od początku ciąży do porodu

Najczęstszym czynnikiem rozwoju cukrzycy po ciąży, w której rozpoznano GDM była konieczność stosowania insulinoterapii, urodzenie dziecka z cechami LGA oraz rozpoznanie cukrzycy przed 24 tygodniem ciąży.

#### 4.4.3. Wyniki uzyskane w Grupie C<sub>2</sub>

W Grupie C, pacjentek, które nie były leczone z powodu GDM, a spełniały nowe kryteria diagnostyczne wg IADPSG, zbadano dostępne retrospektywnie parametry metaboliczne.

W tabeli XV oceniono, jak często w tej grupie występowały wybrane czynniki ryzyka cukrzycy ciążowej.

**Tabela XV.** Występowanie wybranych czynników ryzyka GDM wśród pacjentek Grupy C.

<b>Badany parametr</b>	<b>GRUPA C (N=47)</b>
<b>Wiek, gdy GDM* (lata)</b> ( <i>Mediana, IQR</i> )	30 (25-34)
<b>Wiek&gt;35lat* (N, %)</b>	8 (17,0)
<b>BMI*&gt;18 &lt;25 kg/m2 (N, %)</b>	13 (27,7)
<b>BMI*≥25kg/m2 (N, %)</b>	19 (40,4)
≥30 kg/m2 (N,%)	6 (12,8)
≥35 kg/m2 (N, %)	4 (8,5)
≥40 kg/m2 (N,%)	0
<b>Nadciśnienie tętnicze przewlekłe** (N,%)</b>	1 (2,1)
<b>Wieloródka* (N,%)</b>	26 (55,)
<b>Największy noworodek (g)</b> ( <i>Mediana, IQR</i> )**	3600 (3365-3720)
<b>Urodzenie dziecka o m. c &gt; 4000g w poprzednich ciążach**</b> (N, %)	2 (4,3)
<b>Przebyte poronienia** (N,%)</b>	7 (14,9)

\*dotyczy analizowanej ostatniej ciąży, w której rozpoznano by GDM wg

\*\*przed analizowaną ciążą, w której rozpoznano by GDM wg IADPSG

Ciężarne należące do Grupy C były w badanej ciąży w ponad połowie przypadków wieloródkami, w wieku około 30-tu lat i w przeważającej liczbie ponad 70% przypadków miały nadwagę lub otyłość.

**Tabela XVI.** Występowanie wybranych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy po ciąży, związanych z przebiegiem ciąży u pacjentek z grupy C

Badany parametr	GRUPA C (N=47)
Masa urodzeniowa dziecka > 90 percentyla (N,%)	10 (21,3)
Masa urodzeniowa dziecka < 10 percentyla (N,%)	2 (4,3)
Przyrost masy ciała w czasie aktualnej ciąży <sup>^</sup> (kg) (Mediana, IQR)	16 (11-20)

<sup>^</sup>od pierwszej wizyty położniczej do porodu

W grupie C najczęstszym czynnikiem wpływającym na rozwój zaburzeń gospodarki węglowodanowej zarówno w okresie ciąży jak i poza nią była nieprawidłowa, nadmierna masa ciała pacjentek.

W kolejnej XVII tabeli przedstawiono zaburzenia stwierdzane u noworodków ciężarnych grupy C.

**Tabela XVII.** Stan noworodków matek z grupy C.

Badany parametr	GRUPA C (N=47)
Masa urodzeniowa noworodka (g) (Mediana, IQR)	3670 ( 3160-3965)
Masa urodzeniowa > 4000g (N,%)	11 (23,4)
Masa urodzeniowa dziecka > 90 percentyla (N,%)	10 (21,3)
Zaburzenia oddychania (N,%)	6 (12,8)
Hipoglikemia (N,%)	1 (2,1)
Punktacja Appgar 3 min 10pkt (N,%)	41 (87,2)
≥ 8 < 10pkt (N,%)	5 (10,6)
< 8pkt (N,%)	1 (2,1)
Uraz okołoporodowy (N,%)	3 (6,4)

U ponad 20% noworodków kobiet ciężarnych, które nie miały rozpoznanej GDM a spełniały kryteria diagnostyczne IADPSG, stwierdzono typowe dla cukrzycy ciążowej powikłanie, czyli makrosomię i LGA. Rzadziej obserwowano inne charakterystyczne zaburzenia, jak zaburzenia oddychania, urazy okołoporodowe czy hipoglikemię.

#### 4.5. Ocena zależności wystąpienia określonych powikłań okresu ciąży oraz ryzyka rozwoju cukrzycy po ciąży od wybranych parametrów metabolicznych matki

W wyniku przeprowadzonej analizy regresji logistycznej nie wykazano, które wartości testów diagnostycznych, aktualnie stosowane, czy nowe, proponowane przez IADPSG mają większą wartość predykcyjną dla oceny ryzyka rozwoju powikłań okresu ciąży i zaburzeń tolerancji węglowodanów po porodzie.

Na tym etapie badań podjęto również próbę oceny zależności między wybranymi parametrami metabolicznymi, a ryzykiem wystąpienia typowych powikłań okresu ciąży i porodu w poszczególnych grupach badanych.

Wyniki przeprowadzonej analizy przedstawiono w kolejnych tabelach XVIII, XIX oraz XX, odpowiednio dla Grupy A, B i C.

W Grupie A pacjentek stwierdzono istotną zależność pomiędzy glikemią na czczo w OGTT, na podstawie, którego ustalono rozpoznanie GDM, a wystąpieniem nadciśnienia indukowanego ciążą oraz pomiędzy wartością wskaźnika BMI przed ciążą a porodem operacyjnym (cięcie cesarskie) oraz nadciśnieniem indukowanym ciążą. Parametry gospodarki lipidowej oraz glikemia w drugiej godzinie OGTT nie wykazywały związku z badanymi powikłaniami położniczymi ani u matki ani u dziecka, podobnie jak okres ciąży, w którym rozpoznano GDM.

W Grupie pacjentek B nie stwierdzono znamiennej zależności pomiędzy wybranymi parametrami metabolicznymi matki w chwili ustalenia rozpoznania GDM, a wystąpieniem określonych powikłań położniczych

Analiza przeprowadzona dla pacjentek Grupy C wykazała korelację pomiędzy BMI matki i wartością glikemii na czczo w OGTT, a rozwojem nadciśnienia indukowanego ciążą. Innych zależności w tej grupie badanej nie stwierdzono.

**Tabela XVIII.** Ocena zależności wybranych powikłań okresu ciąży od parametrów metabolicznych matki w momencie ustalenia rozpoznania cukrzycy ciążowej w Grupie A(N=91).

Powikłanie Para metr metabolicz ny matki	Poród-cięcie cesarskie			Nadciśnienie indukowane Ciężą			Masa urodze- niowa nowo- rodka>4000g			Zaburzenia oddychania u noworodka		
	0	1	p	0	1	P	0	1	p	0	1	p
<b>Tydzień ciąży, w którym rozpoznano GDM</b> (Mediana; IQR)	26; 24- 28	27; 24- 29	NS	26; 24- 28	27; 21-30	NS	26; 24- 28	26; 26- 29	NS	26; 24- 29	25,5; 23,5- 27,5	NS
<b>BMI przed ciążą (kg)</b> (Mediana; IQR)	22,2 20,4- 23,7	24; 21,5- 29,2	0,00 35	22,7; 20,7- 24,3	36,9; 23,6- 44,8	0,0028	22,7; 20,7- 25	23,1; 22,6- 24,1	NS	22,8; 20,7- 24,3	23,9; 19,7- 31,5	NS
<b>Nadciśnienie tętnicze przewlekłe</b> (N;%)	0; 0	1; 2,4	NS	14; 9,2	2; 11,8	NS	1; 1,2	0; 0	NS	0; 0	1; 8,3	NS
<b>OGTT-0 -rozp. GDM(mg/dl)</b> (Mediana; IQR)	80,5; 74- 86	83; 76- 92	NS	81; 74- 88	90; 87- 106	0,0217	81,5; 74,5- 88,5	92;75- 102	NS	81; 74- 90	86; 79,5- 89	NS
<b>OGTT-2h -rozp. GDM(mg/dl)</b> (Mediana; IQR)	153; 147- 162	153; 147- 162	NS	153; 147- 162	160; 143- 164	NS	153; 147- 162	153; 147- 169	NS	153; 147- 162	158, 5; 151, 5- 171	NS
<b>Cholesterol w momencie rozpoznania GDM (mg/dl)</b> (Mediana; IQR)	263; 229- 282	257, 5; 230- 290	NS	264; 230- 289	242; 229- 287,5	NS	263; 229- 289	264,5; 230- 282	NS	265; 230- 290	242, 5; 206- 269	NS
<b>Triglicerydy w momencie rozpoznania GDM (mg/dl)</b> (Mediana; IQR)	178; 145- 240	183; 161- 248	NS	180; 155, 5- 240	205; 151,5 - 295,5	NS	181; 160- 24)	174,5; 145- 290	NS	183; 161- 240	161; 123- 244	NS

0- dane powikłanie nie występuje, 1-dane powikłanie występuje

**Tabela XIX.** Ocena zależności wybranych powikłań okresu ciąży od parametrów metabolicznych matki w momencie ustalenia rozpoznania cukrzycy ciążowej w Grupie B(N=78)

Powikłanie  Zmienna ilościowa	Poród-cięcie cesarskie			Nadciśnienie indukowane ciążą			Masa urodzeniowa noworodka >4000g			Zaburzenia oddychania u noworodka		
	0	1	p	0	1	p	0	1	p	0	1	p
<b>Tydzień ciąży, w którym rozpoznano GDM (Mediana; IQR)</b>	30; 25-33	30; 25-35		30; 18-33	30; 21-33	NS	30; 26-33	33; 25,5-35	NS	30; 25-33	30	
<b>BMI przed Ciążą (Mediana; IQR)</b>	24; 21,5-30	26; 22-30	NS	24; 21-30	30; 26-30,45	NS	25; 22-30,45	24,2; 21,7-30	NS	25; 21,8-30	22	
<b>Nadciśnienie tętnicze przewlekłe (N;%)</b>	9; 20	4; 21,1	NS	14; 20,9	1; 9,09	NS	9; 22,0	3; 15,0	NS	3; 75	0	
<b>OGTT-0 rozp.GDM (Mediana; IQR)</b>	115; 110-179	123; 110-159	NS	120; 110-200	123; 105-179	NS	115; 110-140	120; 115-179	NS	116; 110-159	160	
<b>OGTT-2h -rozp.GDM (Mediana; IQR)</b>	180; 165-198	187; 178-205	NS	185; 167,5-197	185; 182-228	NS	178,5; 165,5-189	198; 187-220	0,03 7	185; 169-198	-	

0- dane powikłanie nie występuje, 1-dane powikłanie występuje

-dla zaburzeń oddychania u noworodka nie obliczono „p” ponieważ w grupie B to zaburzenie wystąpiło tylko w 1 przypadku

**Tabela XX.** Ocena zależności wybranych powikłań okresu ciąży od parametrów metabolicznych matki w momencie, w którym ustalono by rozpoznanie cukrzycy ciążowej wg IADPSG w Grupie C(N=47)

Powikłanie  Zmienna ilościowa	Poród-cięcie cesarskie			Nadciśnienie indukowane ciążą			Masa urodzeniowa noworodka >4000g			Zaburzenia oddychania u noworodka		
	0	1	p	0	1	p	0	1	p	0	1	p
<b>Tydzień ciąży, w którym rozpoznano by GDM (Mediana; IQR )</b>	26; 24- 28	26; 18- 28	NS	26; 23- 28	26,5; 7-27	NS	27;2 4- 29,5	24;1 0-26	0,0272	26;2 1-28	27;2 4-28	NS
<b>BMI przed ciążą (Mediana; IQR)</b>	25; 24- 28	27; 24- 28,5	NS	26; 23- 28	31,5; 27- 33	0,0167	27; 23- 31	25,5; 24- 27	NS	26; 23- 28	29; 27- 34	NS
<b>Nadciśnienie tętnicze przewlekłe (N;%)</b>	0	1; 4,4	NS	1; 2,5	0	NS	1; 2,9	0	NS	1; 2,4	0	NS
<b>OGTT-0 -rozp. GDM(Mediana; IQR)</b>	94; 93- 96	94,5; 93,5- 97,5	NS	94; 93- 96	97,5; 97- 98	0,0245	94; 93,5- 97	94; 93- 95	NS	94; 93- 97	94,5; 93,6- 97	NS
<b>OGTT-2h rozp.GDM (Mediana; IQR)</b>	107; 89- 116	114, 5; 104- 121	NS	110; 98- 121	89; 64- 116	NS	111, 5; 101- 120, 5	100; 69- 121	NS	107; 89- 121	116; 113- 121, 3	NS

0- dane powikłanie nie występuje, 1-dane powikłanie występuje

Następnie, za pomocą krzywych ROC określono wartości predykcyjne dla rozwoju cukrzycy po ciąży wybranych parametrów metabolicznych matki, co obrazuje tabela XXI.

**Tabela. XXI.** Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy po ciąży powikłanej GDM

Parametr	Wartość progowa	Pole pod krzywą	95% CI	P
Masa ciała ciężarnej przed ciążą (kg)	62,5	0,61	0,52-0,69	< <b>0,01</b>
BMI przed ciążą (kg/m <sup>2</sup> )	23,5	0,64	0,55-0,72	< <b>0,001</b>
Wiek ciężarnej (lata)	30	0,74	0,66-0,81	< <b>0,0001</b>
HbA1C w momencie rozpoznania GDM (%)	5,6	0,72	0,46-0,99	=0,051
Poziom glikemii na czczo w OGTT (mg/dl)	102	0,95	0,91-0,99	< <b>0,0001</b>
Poziom glikemii w drugiej godzinie OGTT( mg/dl)	165	0,86	0,79-0,93	< <b>0,0001</b>

Analiza ta ujawniła, iż ryzyko rozwoju cukrzycy po ciąży istotnie wzrasta przy wartości masy ciała matki przed ciążą powyżej 62,5kg i BMI powyżej 23,5 kg/m<sup>2</sup>, wieku ciężarnej powyżej 30 lat oraz HbA1c powyżej 5,6%, glikemii na czczo w OGTT przekraczającej 102mg/dl, a w drugiej godzinie testu 165mg/dl.

#### 4.6. Analiza częstości oraz rodzaju zaburzeń gospodarki węglowodanowej po ciąży u pacjentek z rozpoznaną GDM.

W kolejnej części pracy oceniono rozwój zaburzenia gospodarki węglowodanowej u pacjentek po przebytej GDM.



#### 4.6.1. Wyniki uzyskane w Grupie A.

Tabela XXII przedstawia jak kształtowały się wyniki kontroli gospodarki węglowodanowej we wczesnym okresie, średnio 10 tygodni po porodzie u pacjentek Grupy A.

**Tabela XXII.** Wyniki testu 75 g OGTT w 6 tyg. (średnio 10tyg) po porodzie w Grupie A (N=91)

Badany parametr	Mediana	Kwartył dolny- -kwartył górny	
	(mg/dl)	(mg/dl)	
Poziom glikemii na czczo	<b>84</b>	<b>79-88</b>	
Poziom glikemii w 2 godz.	<b>98</b>	<b>89-108</b>	
	A1	A2	A2'
Poziom glikemii na czczo (Mediana, IQR )	86 (83-89)	82 (79-87)	85,0 (80-91)
Poziom glikemii w 2 godz. (Mediana, IQR )	94,5 (88-104)	101 (91-112)	87,5 (82-94)
IGT po ciąży (N,%)	1 (3,3)	1 (1,8)	0
IFG po ciąży (N,%)	0	3 (5,5)	0
DM po ciąży (N,%)	0	1 (1,8)	0

W Grupie A, w średnio 10 tygodni po ciąży, w której rozpoznano GDM, u 6 spośród 91, co stanowi 6,6% badanych pacjentek stwierdzono zaburzenia gospodarki węglowodanowej, natomiast u większości wartości glikemii w OGTT były prawidłowe. W podgrupie A1, niespełniającej nowych kryteriów IADPSG, u 1 badanej po porodzie wykryto łagodne zaburzenia w postaci nieprawidłowej tolerancji glukozy. W grupie spełniającej zarówno kryteria dotychczas obowiązujące jak i nowe stwierdzono 1 przypadek cukrzycy, 3 przypadki nieprawidłowej glikemii na czczo i 1 z nieprawidłową tolerancją glukozy. Natomiast pacjentki spełniające kryteria IADPSG tylko na czczo, nie wykazywały zaburzeń jakichkolwiek w 10 tygodni po porodzie.

#### 4.6.2. Wyniki uzyskane w Grupie B.

W tabeli XXIII pokazano, które postaci zaburzeń gospodarki węglowodanowej i z jaką częstością rozwinęły się u pacjentek grupy B.

**Tabela XXIII.** Porównanie częstości rozwoju określonych postaci cukrzycy po przebyciu GDM wśród kobiet w poszczególnych podgrupach Grupy B.

Typ cukrzycy	Grupa B1 (N=1)	Grupa B2 (N=75)	Grupa B2' (N=2)
<b>Cukrzyca typu 1</b> (N,%)	1(100)	38(50,7)	0
<b>Cukrzyca typu 2</b> (N,%)	0	34 (45,3)	1(50)
<b>IGT</b> (N,%)	0	3(4)	1(50)

U 50,7% pacjentek, które przebyły GDM rozpoznano cukrzycę typu 1, podczas gdy cukrzycę typu 2 u 45,3%. Należy jednak zauważyć, że rozwój tych zaburzeń stwierdzono na podstawie wywiadu w 6-12 lat po porodzie.

#### 4.7. Ocena uzyskanych wartości oraz częstości spełniania poszczególnych kryteriów rozpoznania GDM w badanych grupach pacjentek.

W kolejnej części pracy przeanalizowano poszczególne wartości testu obciążenia glukozą na podstawie, którego rozpoznano GDM, co przedstawia tabela XXIV i XXV oraz porównano, na podstawie, których wartości to rozpoznanie ustalono w grupach badanych, co obrazuje rycina 17.

**Tabela XXIV.** Wartości glikemii na czczo i po obciążeniu glukozą w wykonanym OGTT uzyskane w poszczególnych grupach kobiet ciężarnych.

Badany parametr	Grupa A N= 91	Grupa B N= 78	Grupa C N=47	p
Średnia glikemia na czczo w OGTT <sup>#</sup> (mg/dl) (Mediana, IQR )	81,9 (75-90)	120 (110-200)	94 (93-97)	p<0,0001*
Średnia glikemia 2h po obciążeniu w OGTT <sup>#</sup> (mg/dl) (Mediana, IQR )	153 (147-162)	185 (169-198)	110 (90-121)	p<0,0001*

**TabelaXXV.** Rozpoznanie GDM w zależności od poszczególnych kryteriów OGTT w badanych grupach.

Rozpoznanie ustalone na podstawie kryteriów OGTT	Grupa A N=91	Grupa A1 N=30	Grupa A2 N=55	Grupa A2' N=6	Grupa B N=78	Grupa B1 N=1	Grupa B2 N=75	Grupa B2' N=2	Grupa C N=47
<b>Tylko na czczo</b> (N,%)	2 (2,2)	0	2 (3,6)	0	25 (32,1)	0	25 (33,3)	0	47 (10)
<b>Tylko 2h po obciążeniu</b> (N,%)	82 (90,1)	30 (100)	46 (83,6)	6 (100)	14 (17,9)	1 (100)	14 (18,7)	2 (100)	0
<b>Oba kryteria</b> (N,%)	7 (7,7)	0	7 (12)	0	49 (62,8)	0	49 (65,3)	0	0

Między grupami A i B i C występuje istotna statystycznie różnica (p<0,0001).

Między grupą A i B występuje istotna statystycznie różnica (p<0,0001).

Między grupą B i C występuje istotna statystycznie różnica (p<0,0001).

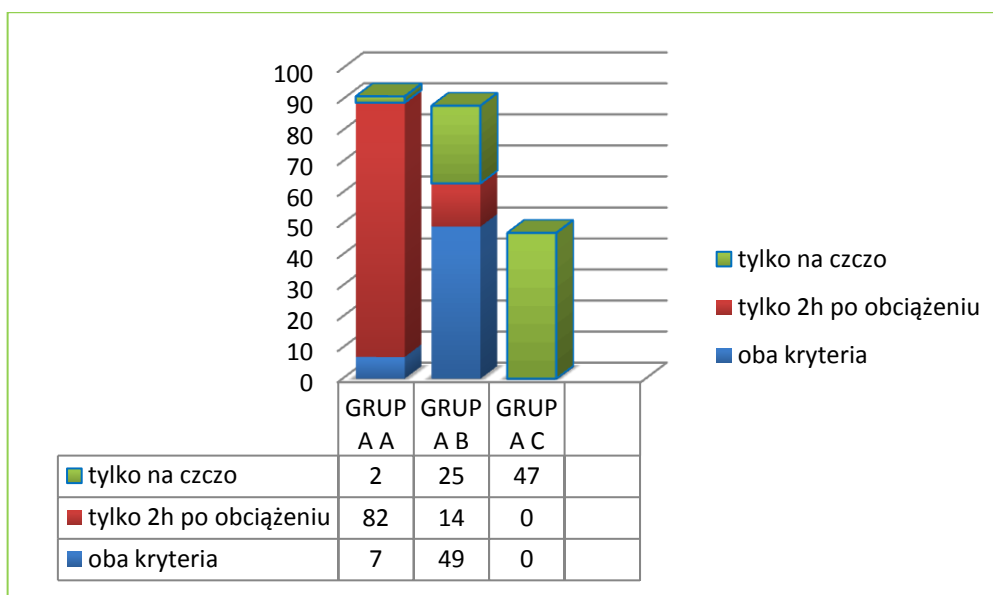
Między grupą A1 i A2 nie występuje istotna statystycznie różnica.

Między grupą A1 i B występuje istotna statystycznie różnica (p<0,0001).

Między grupą A2 i B występuje istotna statystycznie różnica (p<0,0001).

Między grupą A2' i B występuje istotna statystycznie różnica (p<0,0001).

Analizowano testem Fishera.

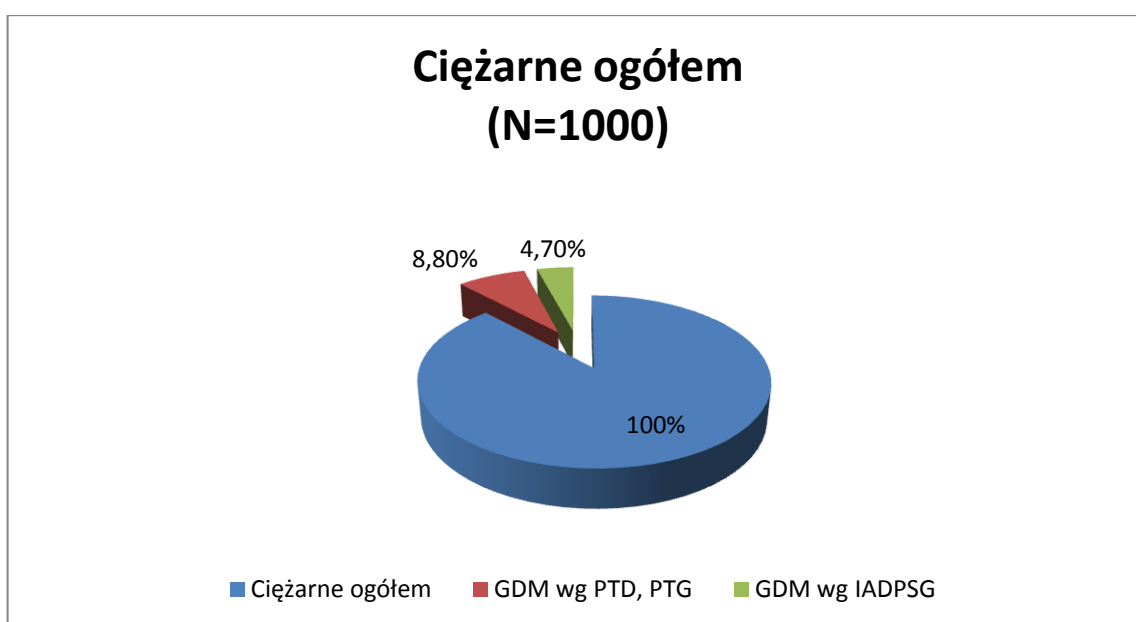


**Rycina 17.** Porównanie częstości ustalenia rozpoznania GDM na podstawie spełnienia poszczególnych kryteriów OGTT w Grupie A i w Grupie B.

W tabeli XXIV wykazano, że wartość średnia glikemii na czczo w diagnostycznym OGTT w Grupie C była wyższa niż w Grupie A ciężarnych leczonych z powodu GDM. Zwraca również uwagę fakt, iż rozpoznanie GDM w Grupie A ciężarnych ustalono w przeważającej liczbie 82 (90,1%) kobiet na podstawie glikemii 2 h po obciążeniu glukozą, a tylko u 2(2,2%) kobiet na podstawie spełnienia tylko kryterium na czczo i u 7(7,7%) kobiet w wyniku spełnienia obu kryteriów na czczo i po obciążeniu. Podobnie w tej grupie większość kryteriów wg IADPSG była spełniona wartością w 2h po obciążeniu glukozą (N-46). Natomiast w grupie pacjentek, które po przebytej GDM rozwinęły cukrzycę (Grupa B) najczęściej, bo w 49(62,8%) przypadkach spełnione były oba kryteria, ale również aż u 25(32,1%) kobiet rozpoznanie ustalono tylko na podstawie kryterium glikemii na czczo. Zatem łącznie u 74(94,9%) pacjentek tej grupy, glikemia na czczo przekraczała wartości progowe, natomiast tylko u 14(17,9%) pacjentek rozpoznanie GDM ustalono na podstawie spełnienia jedynie kryterium 2h po obciążeniu glukozą. W tej grupie, również kryteria diagnostyczne IADPSG, w przeważającej większości spełniane były wartością glikemii na czczo i równocześnie 2h po obciążeniu oraz u większości pacjentek wartości glikemii na czczo przekraczały wielkość progową. W grupie C rozpoznanie GDM ustalone było by u wszystkich kobiet na podstawie kryterium glikemii na czczo i w związku z tym nie ma możliwości porównania tej grupy z grupami A i B.

**4.8. Analiza częstości występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w populacji ogólnej kobiet ciężarnych w zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych.**

W kolejnym etapie badań określono jak kształtuje się zapadalność na GDM w populacji ogólnej kobiet ciężarnych, gdy rozpoznanie ustalone zostaje na podstawie obowiązujących w Polsce kryteriów, a jak przy zastosowaniu nowych kryteriów IADPSG. Porównanie częstości występowania GDM w zależności od zastosowanych w OGTT wartości progowych glikemii przedstawiono na rycinie 18.



**Rycina18.** Częstość występowania GDM wg PTD i wg IADPSG w populacji ogólnej kobiet ciężarnych

W przeanalizowanej populacji ogólnej kolejno rodzących 1000 kobiet ciężarnych GDM wg kryteriów PTD (PTG) rozpoznano u 88 kobiet, czyli 8,8% oraz na podstawie kryteriów IADPSG u 47 kobiet, czyli 4,7%, natomiast łącznie zaburzenia gospodarki węglowodanowej stwierdzono u 13,5% kobiet.

## 5. Dyskusja

W dobie epidemii otyłości i cukrzycy, zaburzenia gospodarki węglowodanowej wykrywane po raz pierwszy w okresie ciąży przybierają formę szczególnych nieprawidłowości, wywierających istotny wpływ zarówno na przebieg samej ciąży i porodu, jak i na dalsze losy zarówno matek jak i ich potomstwa. Szybko narastająca liczba przypadków cukrzycy ciążowej, a równocześnie populacji kobiet i ich dzieci, o zwielokrotnionym ryzyku rozwoju otyłości, cukrzycy, zespołu metabolicznego, jak i schorzeń układu sercowo-naczyniowego, zwraca uwagę coraz większej rzeszy specjalistów [9,10,11,138,147,161,171,173,174].

Biorąc pod uwagę negatywny wpływ GDM na przebieg ciąży, rozwój płodu, okres porodu i zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń metabolicznych w przyszłości oraz dysponując dowodami naukowymi o istotnej poprawie rokowania w wyniku stosowanego leczenia, szczególnego znaczenia nabiera fakt, iż niezmiernie istotny proces rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży nie został dotychczas ujednoczony i jednoznacznie określony [8,15,16,175,176,177,179].

Ze względu na najczęściej asymptomatyczny przebieg cukrzycy ciążowej, a z drugiej strony jej istotne, negatywne następstwa, ustalenie „złotego standardu” diagnostycznego ma ważne znaczenie zarówno w aspekcie jednostkowym jak i ogólnie populacyjnym. Prawidłowe rozpoznawanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet ciężarnych umożliwia wdrożenie odpowiedniego monitorowania i leczenia w czasie ciąży, zapewnienie dobrostanu płodu oraz zmniejszenie ryzyka powikłań u matki. Z drugiej strony, możliwość wdrożenia prostych działań profilaktycznych i w razie potrzeby wczesnych interwencji terapeutycznych po ciąży, ma istotne znaczenie rokownicze dla matki i jej dziecka [155,244]. Z kolei, w kontekście ogólnopopulacyjnym, szansa na interwencje prewencyjne w grupach o najwyższym ryzyku rozwoju cukrzycy, może stanowić istotny czynnik w dążeniu do powstrzymania dynamicznie postępującej epidemii chorób metabolicznych, prowadzącej do epidemii chorób układu sercowo-naczyniowego.

Wieloletnia dyskusja dla ustanowienia wspólnego stanowiska i opracowania jednolitych wytycznych postępowania diagnostycznego GDM ciągle się jeszcze nie zakończyła. Stosowane przez szereg lat kryteria rozpoznania GDM, jedne, oparte o propozycje O'Sullivana, identyfikują kobiety o zwiększonym ryzyku rozwoju cukrzycy w przyszłości, drugie, oparte na rekomendacjach WHO, są kryteriami diagnostycznymi stosowa-

nymi w populacji ogólnej i nie uwzględniają zmian hormonalnych i metabolicznych zachodzących w przebiegu fizjologicznej ciąży [1,21,168].

Wartości glikemii uznawane dotychczas za punkty odcięcia nie korelowały dobrze z powikłaniami związanymi z samym przebiegiem ciąży. Niepokojące obserwacje badaczy z różnych ośrodków na całym Świecie, sugerujące negatywny wpływ glikemii znacznie niższych niż dotychczas uważano, przyczyniły się do zaprojektowania i przeprowadzenia badania HAPO. Ten międzynarodowy, wieloośrodkowy projekt badawczy miał odpowiedzieć na pytania dotyczące wpływu wartości parametrów gospodarki węglowodanowej na rozwój powikłań okresu ciąży związanych z GDM [245]. To największe z dotychczas przeprowadzonych badań nad cukrzycą ciążową, w którym wzięło udział ponad 23000 kobiet ciężarnych różnych narodowości i grup etnicznych, przeprowadzono w 15 centrach medycznych, utworzonych w 9-ciu krajach [108]. W badaniu HAPO określano wpływ wzrostu wartości progowej glikemii na czczo, 1godz.

i 2 godz. po obciążeniu 75g glukozy w OGTT wykonanym pomiędzy 24 a 28 (32) tygodniem ciąży, na ryzyko wystąpienia powikłań perinatalnych u dziecka. Pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły: masa ciała urodzeniowa noworodka > 90 percentyla dla danego wieku ciążowego, hiperinsulinemia noworodka określana pomiarem stężenia C-peptydu w krwi pępowinowej, wystąpienie hipoglikemii objawowej u noworodka oraz rozwiązanie ciąży pierwszorazowym cięciem cesarskim. Drugorzędowymi punktami końcowymi były natomiast: poród przedwczesny (przed 37 tygodniem ciąży), dystocja barkowa lub uraz okołoporodowy, konieczność stosowania intensywnej terapii u noworodka, hiperbilirubinemia noworodkowa oraz stan przedrzucawkowy. Częstość poszczególnych powikłań określano w 7-miu zakresach wartości glikemii dla poszczególnych punktów progowych w OGTT. Wyniki badania HAPO potwierdziły ciągłą, liniową zależność powikłań ciąży od stopnia hiperglikemii, jednak nie wskazały jednoznacznie wartości progowych. Międzynarodowa grupa ekspertów IADPSG, ustalając „złoty standard” diagnostyczny GDM w oparciu o wyniki tego badania, za punkty odcięcia przyjęła wartości glikemii predykcyjne dla powikłań okresu ciąży, odpowiadające ilorazowi szans ich wystąpienia wynoszącemu 1,75 (OR=1,75) [229]. Są to wartości graniczne: na czczo 92mg/dl, 1h po obciążeniu 75g glukozy-180mg/dl i 2h po obciążeniu -153mg/dl. Przedstawione przez IADPSG w 2010r. propozycje rozpoznawania cukrzycy ciążowej na podstawie diagnostyki nieselektywnej, jednostopniowej i spełnienia tylko jednego z trzech nowych kryteriów OGTT nie zostały jednak jak dotychczas powszechnie przyjęte. Zostały one zarekomendowane w 2011r. między innymi przez

ADA, jednego z liderów światowej diabetologii, przy podtrzymywanym początkowo stanowisku WHO i IDF opartym na dowolności wyboru w zależności od decyzji odpowiedzialnych za opiekę diabetologiczną w danym kraju towarzystw naukowych czy instytucji rządowych [188,246].

Od czasu osiągnięcia pozornego konsensusu wokół klasyfikacji zaburzeń metabolizmu glukozy w okresie ciąży na podstawie wyników badania HAPO, rozgorzała ponownie burzliwa naukowa dyskusja czy nowe propozycje diagnostyczne GDM, ustalone ponownie arbitralnie, to faktycznie „złoty standard”.

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne i Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, jak dotychczas nie zmieniły stosowanych w naszym kraju dla rozpoznania GDM wartości progowych glikemii, natomiast oba towarzystwa nie rekomendują aktualnie, przeprowadzania testu przesiewowego, zalecając badania jednostopniowe [34,192].

Od czasu ogłoszenia propozycji rozpoznawania cukrzycy ciążowej przez IADPSG w żadnym z polskich ośrodków naukowych nie opublikowano wyników prac dostarczających dowodów „pro” lub „kontra” nowym kryteriom.

Biorąc pod uwagę powyższe fakty i bardzo istotne znaczenie prawidłowej identyfikacji kobiet z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej pojawiającymi się w okresie ciąży, podjęto próbę oceny, które wartości progowe, aktualnie stosowane w Polsce czy rekomendowane przez IADPSG, mają większe znaczenie predykcyjne dla przebiegu ciąży i wyników położniczych, oraz ryzyka rozwoju cukrzycy u kobiet po przebytej GDM.

W celu realizacji założeń pracy zbadano 3 grupy pacjentek istotnie różniące się profilem metabolicznym. Pierwszą grupę stanowią pacjentki objęte opieką Poradni Diabetologicznej w czasie ciąży z powodu rozpoznanej GDM (Grupa A), drugą Grupę B stanowią pacjentki leczone aktualnie z powodu różnych form cukrzycy, które w przeszłości przebyły GDM. Trzecia Grupa C, to kobiety ciężarne, u których na podstawie obowiązujących w Polsce kryteriów nie rozpoznano w okresie ciąży GDM i nie były z tego powodu leczone, a które spełniają kryteria rozpoznania cukrzycy ciążowej wg IADPSG.

W grupie pacjentek A około 1/3 nie spełniała nowych kryteriów wg IADPSG, natomiast w Grupie B nie spełniała ich tylko 1 pacjentka. Grupa B, zatem, o najcięższych zaburzeniach gospodarki węglowodanowej, praktycznie w całości, spełniała nowe, proponowane przez IADPSG, kryteria diagnostyczne.

W pierwszym etapie badania przeprowadzono charakterystykę porównawczą wyodrębnionych grup pacjentek A, B i C. Uwzględniono występowanie w poszczególnych grupach czynników ryzyka GDM i cukrzycy typu 2 jak wiek w ciąży, w której rozpoznano



GDM wg PTD i rozpoznano by wg IADPSG, rodność, okres ciąży, w którym stwierdzono/ stwierdzono by zaburzenia gospodarki węglowodanowej, konieczność zastosowania insulinoaterapii w celu uzyskania normoglikemii, występowanie cukrzycy wśród krewnych. Porównano średnie wartości glikemii na czczo i po obciążeniu glukozą w badaniach diagnostycznych, na podstawie, których ustalono rozpoznanie GDM w poszczególnych grupach pacjentek. Przeanalizowano również występowanie wybranych, innych metabolicznych czynników mających wpływ na przebieg ciąży i wyniki położnicze jak obecność nadwagi czy otyłości przed ciążą, przyrost masy ciała w czasie ciąży i obecność nadciśnienia tętniczego przed ciążą.

Charakterystyka badanych grup, wykazała, iż pacjentki Grupy A i Grupy C były starsze niż pacjentki grupy B będąc w ciąży, w której rozpoznano GDM, co jest spójne z obserwowaną w ostatnich latach tendencją do rodzenia dzieci przez coraz starsze kobiety. Z kolei w Grupie C rozpoznano by GDM najwcześniej i fakt ten może odzwierciedlać, coraz lepiej prowadzoną w naszym kraju ocenę gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży, co jest zapewne efektem jej uporządkowania, usystematyzowania i rozpowszechnienia przez wspólne działania PTD i PTG.

Kolejne porównanie poszczególnych grup potwierdziło istotną statystycznie różnicę w parametrach gospodarki węglowodanowej, z najwyższymi wartościami glikemii, zarówno na czczo jak i w 2-giej godzinie OGTT przy rozpoznaniu GDM u pacjentek Grupy B, a również najczęstszą w tej grupie konieczność stosowania insulinoaterapii w czasie ciąży i konieczność wdrożenia tego leczenia przed 24 tygodniem ciąży. Są to znane czynniki o najsilniejszej korelacji z rozwojem cukrzycy po ciąży u pacjentek z GDM, stąd ich największa częstość w grupie pacjentek B potwierdza te znane czynniki ryzyka.

Występowanie nieglikemicznych czynników ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej, mających istotny wpływ na przebieg ciąży i wyniki położnicze również znamienne różniło się w poszczególnych grupach. Pacjentki grupy A miały najczęściej prawidłową masę ciała przed ciążą, natomiast w grupach B i C porównywalnie częściej występowała nadwaga i w małym stopniu otyłość, natomiast największym przyrostem masy ciała w czasie ciąży charakteryzowały się pacjentki Grupy C, czyli pacjentki, które nie stosowały żadnej diety niskokalorycznej, bowiem nie miały rozpoznanej GDM.

Nadciśnienie tętnicze przewlekłe najczęściej było obecne u pacjentek Grupy B, natomiast w dwóch pozostałych grupach występowało rzadko. Obciążenie cukrzycą w rodzinie również wykazywało znamienne różnice. W Grupie B na cukrzycę najczęściej chorowali krewni I stopnia, w Grupie A krewni II i III stopnia, natomiast wśród krew-

nych pacjentek Grupy C choroba ta prawie nie występowała, ale dane w tej grupie były niekompletne, dostępne u 35 kobiet. Badane grupy nie różniły się statystycznie, jedynie rodnością oraz co dziwne, częstością ustalenia rozpoznania GDM przed 24 tygodniem ciąży. Znaczenie kliniczne może mieć jednak fakt, iż w grupie C ustalenie rozpoznania GDM we wczesnym okresie ciąży (przed 24 tygodniem), byłoby tak częste jak wśród pacjentek Grupy B i przewyższałoby o ponad 50% częstość w Grupie A, a wiadomo, że koreluje to silnie z rozwojem cukrzycy po ciąży [33,36,161,162].

Ciekawych danych dostarczyła również ocena wyników położniczych w badanych grupach. Częstość ocenianych powikłań matczyńskich, jak nadciśnienia indukowanego ciążą, porodów przedwczesnych czy porodów operacyjnych nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentek.

Warto jednak zwrócić uwagę, iż w grupie C częstość tych powikłań była wyższa niż w grupie A i bardziej zbliżona do grupy B, poza częstością rozwiązania „cięciem cesarskim”, która była prawie dwukrotnie wyższa w grupie C w porównaniu z grupą B i podobnie wysoka, jak w grupie A. Częściowo zapewne ma to związek z niepokojącym w ostatnich latach wzrostem liczby porodów operacyjnych, osiągającym w 2010r. już ponad 30% populacji ogólnej kobiet ciężarnych w Polsce [247].

Z kolei występowanie badanych powikłań u noworodków wykazywało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, oprócz IUGR określonego masą urodzeniową <10 percentyla oraz wad rozwojowych. Najbardziej charakterystyczne dla GDM powikłanie, w postaci nadmiernego wzrastania płodu, najczęściej stwierdzane było w Grupie B. Jednak średnia masa urodzeniowa noworodków matek grupy C, które nie były zdiagnozowane, jako cukrzyca ciążowa, była taka jak w Grupie B ciężarnych, a liczba noworodków makrosomicznych była prawie czterokrotnie większa niż w grupie A, w której uzyskano bardzo dobre wyrównanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Fakt ten może przemawiać za celowością wprowadzenia nowego kryterium rozpoznawania cukrzycy ciążowej, czyli niższym poziomie glikemii na czczo.

W grupie B występowały również zgony okołoporodowe noworodków, którego to powikłania nie stwierdzono w Grupach A i C, co jest zapewne między innymi wykładnikiem poprawy jakości opieki perinatalnej, wczesnego wykrywania zaburzeń metabolizmu węglowodanów w ciąży i efektywniejszego ich leczenia, o czym świadczy również bardzo dobre wyrównanie metaboliczne w badanej grupie A. Wyniki tej grupy są zbieżne z wynikami badań ACHOIS i MFMU [175,176].

W ocenie uzyskanych wyników położniczych uwagę zwraca jednakże wysoki procent wad rozwojowych wynoszący 10% w Grupie B i ponad 6% w grupie A, przemawiający raczej za dużą liczbą przypadków nierozpoznanej cukrzycy przedciążowej w tych grupach badanych. Wiadomo, bowiem, iż częstość występowania wad rozwojowych u noworodków matek z GDM porównywalna jest do ich częstości występowania u noworodków matek bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej i w badaniach przeprowadzonych w ośrodkach polskich wynosiła od 4,7% w ośrodku w Zabrze, poprzez 3,7% w ośrodku warszawskim do 2,3% w ośrodku krakowskim [99,100,110].

W kolejnym etapie badań, w celu oceny, które wartości progowe mają większe znaczenie predykcyjne dla przebiegu ciąży oraz rozwoju cukrzycy w przyszłości przeprowadzono analizę wybranych parametrów w poszczególnych podgrupach Grup A i B oraz porównano z grupą C, w której nie rozpoznano GDM wg obowiązujących w Polsce kryteriów.

Ponieważ jednak Grupa B pacjentek prawie w całości spełniała kryteria obowiązujące w Polsce jak i nowe, zaproponowane przez IADPSG, to ocena ta ograniczyła się praktycznie do zbadania zależności w podgrupach Grupy A i ich porównaniu z Grupą B i Grupą C. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla badanych cech pomiędzy pacjentkami, które spełniały tylko obowiązujące w Polsce kryteria diagnostyczne i nie spełniały nowych kryteriów, a tymi pacjentkami, które spełniały kryteria IADPSG oraz spełniającymi te kryteria tylko na czczo.

Jedynie wartości glikemii w OGTT na podstawie, którego ustalono rozpoznanie GDM różniły się znamienne w poszczególnych podgrupach. Wartości glikemii na czczo były najwyższe w Grupie A2', mimo, iż wartość graniczna na czczo była dla tej podgrupy najniższa (92mg/dl), natomiast najwyższe glikemie w 2-giej godzinie testu miały pacjentki grupy A2, a pomiędzy grupami A1 i A2' parametr ten nie różnił się istotnie.

Pacjentki spełniające aktualnie obowiązujące i nowe kryteria (Grupa A2) miały obie wartości glikemii w OGTT wyższe w porównaniu z pacjentkami, które nie spełniały kryteriów IADPSG (Grupa A1).

Częstość występowania czynników ryzyka cukrzycy i GDM, badane parametry metaboliczne matki oraz częstość powikłań matczynych i płodowych nie różniły się istotnie statystycznie w poszczególnych podgrupach ciężarnych Grupy A. Mimo to porównanie uzyskanych wyników dla poszczególnych grup uwidocznilo podobieństwo grupy A2 do grupy B oraz A2' do C, co potwierdza różny profil metaboliczny pacjentek w zależności od wartości progowych w diagnostycznym OGTT. Mimo braku istotności statystycznej,

podobnie jak ciężarne Grupy C, które nie miały rozpoznanej wg PTD/PTG cukrzycy ciążowej i spełniały kryterium glikemii na czczo  $92 \geq \text{mg/dl}$  i w 2 h po obciążeniu glukozą miały glikemie  $< 140 \text{mg/dl}$ , pacjentki Grupy A2', spełniające nowe kryteria IADPSG tylko na czczo (czyli na czczo  $\geq 92 \text{mg/dl}$  i 2h po obciążeniu  $\geq 140 \text{mg/dl}$ ) miały najczęściej nadwagę i otyłość, najczęściej rodziły dzieci o masie urodzeniowej  $> 4000 \text{g}$  w poprzednich ciążach, ale GDM w poprzednich ciążach u nich nie rozpoznawano. Może to sugerować, iż obserwowane powikłania okresu ciąży w tych grupach miały większy związek z nadwagą i otyłością niż z wartością glikemii.

W leczeniu hiperglikemii wystarczająca Grupie A2' była dieta i choć uzyskane parametry metaboliczne, zarówno gospodarki węglowodanowej, jak i lipidowej były podobne jak u pacjentek podgrupy A1 i A2, to średnia masa urodzeniowa noworodków matek tej podgrupy była najwyższa. Najczęściej również rodziły one noworodki z cechami makrosomii i LGA. Zwraca uwagę fakt, iż podobnie jak w Grupie C, pacjentki Grupy A2' charakteryzował największy przyrost masy ciała w czasie ciąży i najczęściej u tych pacjentek, ciążę rozwiązano operacyjnie poprzez „cięcie cesarskie”.

Nie można, jednak jednoznacznie stwierdzić, w jakim stopniu częściej obserwowana wśród noworodków pacjentek Grupy A2' i Grupy C makrosomia uzależniona była od nadwagi czy otyłości oraz nadmiernego przyrostu masy ciała matki w czasie ciąży, a w jakim od zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Wiadomo, bowiem, że nadwaga i otyłość ciężarnej stanowią niezależny czynnik ryzyka makrosomii u płodu. W badaniach Surkan z ośrodka w Szwecji, częstość LGA u noworodków matek z nadwagą była dwukrotnie wyższa niż u dzieci kobiet z prawidłową masą ciała, a otyłość matki łączyła się z trzykrotnym wzrostem ryzyka LGA u noworodka i była porównywalna z częstością LGA stwierdzaną wśród dzieci matek z GDM [248]. Ouzounian, oprócz zależności między przedciążowym BMI matki z rozpoznaną GDM, a ryzykiem makrosomii, wykazał również trzykrotny wzrost tego powikłania u noworodków matek charakteryzujących się nadmiernym przyrostem masy ciała w czasie ciąży, w porównaniu z grupą kontrolną [121].

W populacji ogólnej kobiet ciężarnych występowanie makrosomii określa się w zakresie od 0,5% do 15%, w zależności od przyjętej definicji:  $> 4000 \text{g}$ ,  $> 4500 \text{g}$  lub  $> 5000 \text{g}$  [249].

Częstość makrosomii w grupie badanej C, która nie spełnia kryteriów rozpoznania GDM wg PTD/PTG wynosiła 23,4%. Była, zatem wyższa niż w populacji ogólnej, natomiast porównywalna do częstości stwierdzanej w populacji kobiet z GDM.

W badaniach z ośrodka poznańskiego w grupie kobiet z GDM i przedciążowym BMI>32kg/m<sup>2</sup> oraz z nadmiernym przyrostem masy ciała w czasie ciąży częstość makrosomii wynosiła 25,6%, a więc była porównywalna [122].

Średni wskaźnik masy ciała przed ciążą u kobiet Grupy C wynosił 26,8kg/m<sup>2</sup>, był, więc niższy w porównaniu z ciężarnymi z ośrodka poznańskiego i Grupa C charakteryzowała się najwyższym przyrostem masy ciała w okresie ciąży, wynoszącym średnio 15,7kg, więc podobnie, przekraczającym zalecane normy. Przemawia to za wpływem wartości glikemii na czczo, poniżej uznanej w naszym kraju za graniczną w rozpoznaniu GDM, na ryzyko nadmiernego wzrastania płodu. Voldner i wsp. z ośrodka norweskiego w Oslo próbując odpowiedzieć na pytanie, dlaczego część otyłych kobiet (bez GDM) rodzi makrosomiczne noworodki, a pozostałe o prawidłowej masie ciała wykazali, iż u kobiet otyłych wzrost glikemii na czczo od początkowego okresu ciąży do 30-32 tygodnia o 0,6mmol/l (10,8mg/dl) powodował 4,5-krotny wzrost ryzyka makrosomii u dziecka [250]. Co ciekawe, stężenie insuliny na czczo ani wartość HOMA-IR takiej zależności u ciężarnych otyłych nie wykazywały. Z drugiej strony, część doniesień wskazuje, iż otyłość matki może mieć większe znaczenie niż hiperglikemia na nadmierne wzrastanie płodu i inne powikłania okresu ciąży. Ricard i wsp. w badaniach populacji ciężarnych Hiszpanek, stwierdził, iż górny kwartył przedciążowego BMI matki bez rozpoznanej GDM wiązał się z częstością makrosomii u noworodków wynoszącą 23% i LGA-17,6% oraz z rozwojem nadciśnienia indukowanego ciążą u 50% kobiet i porodami operacyjnymi u 9,4% [251]. W badaniu tym, u kobiet z rozpoznaną wg kryteriów NDDG cukrzycą ciążową (wartości progowe glikemii: 0-105mg/dl, 1h-190mg/dl, 2h-165mg/dl, 3h-145mg/dl w OGTT100g) cechy makrosomii wystąpiły tylko u 3,8% noworodków, nadciśnienie indukowane ciążą u 9,1% i porody przedwczesne u 3,4%. Badania Black i wsp. z ośrodka amerykańskiego w Kolorado, wykazały z kolei, iż ryzyko LGA u noworodków ciężarnych otyłych z GDM wzrasta 5,5-krotnie, ale częstość LGA w grupie kobiet z nadwagą i otyłością wynosiła 21,6%, natomiast, gdy te zaburzenia metaboliczne skojarzone były z GDM, to powikłanie to występowało u 23,3% noworodków [252]. Podobnie Retnakaran wykazał, iż u kobiet ciężarnych niespełniających kryteriów rozpoznania GDM, większy wpływ na nadmierne wzrastanie płodu ma matczyne przedciążowe BMI i przyrost masy ciała w czasie ciąży niż wartości glikemii [253].

Jakkolwiek istotna rola otyłości i nadwagi czy nadmiernego przyrostu masy ciała kobiety ciężarnej na wyniki położnicze wydaje się być bezsporna, to dostępne dane nie okre-

ślają jednak jednoznacznie, które czynniki metaboliczne wywierają wpływ silniejszy. Zarówno wyniki przeprowadzonej rozprawy, jak i w inne doniesienia pokazują, iż przypadki cukrzycy ciążowej rozpoznawane na podstawie kryteriów IADPSG wyróżniają się częstym skojarzeniem z nadwagą i otyłością. W grupie pacjentek z Grupy C, 40,4% miało nadwagę i ponad 20% było otyłych, a przyrost masy ciała w czasie ciąży był znamiennej najwyższy u tych kobiet, co jest zbieżne z wynikami innych badaczy.

W badaniach Black i wsp., częstość otyłości (43,3%) i nadwagi (32,9%) łącznie w grupie kobiet z rozpoznaną wg kryteriów IADPSG cukrzycą ciążową wynosiła 76,3%, jednak ponad 70% badanych stanowiły Hiszpanki należące do grupy etnicznej o częstej otyłości [252]. Z kolei w analogicznej grupie pacjentek w badaniu Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP), prowadzonym w ośrodkach w Irlandii, średnie BMI wynosiło 30,1kg/m<sup>2</sup>. i podobnie w kolejnym ośrodku europejskim we Francji, w badaniu Disse [254,255].

Ciekawe jednak, iż przeprowadzona wśród pacjentek wszystkich badanych grup A, B i C ocena zależności wystąpienia wybranych powikłań okresu ciąży od parametrów metabolicznych matki, jedynie w grupie B wykazała korelację glikemii w drugiej godzinie po obciążeniu glukozą w diagnostycznym OGTT z częstością makrosomii. Wytlumaczeniem tego faktu może być najwyższa średnia w drugiej godzinie testu w tej grupie ciężarnych. Pozostałe parametry glikemiczne i związane z masą ciała nie wykazywały istotnej statystycznie zależności z nadmierną masą urodzeniową noworodków. Nieprawidłowe BMI (nadwaga, otyłość) korelowały w Grupie A z częstością cięć cesarskich i nadciśnienia indukowanego ciążą i podobną korelację z częstością nadciśnienia indukowanego ciążą wykazywała wartość glikemii na czczo w OGTT. Natomiast u pacjentek Grupy B nie stwierdzono jakiegokolwiek z badanych zależności powikłań okresu ciąży od parametrów metabolicznych, poza korelacją glikemii w 2-giej godzinie testu z częstością nadciśnienia indukowanego ciążą.

W grupie C pacjentek BMI matki i glikemia na czczo w OGTT korelowały z częstością nadciśnienia indukowanego ciążą, podobnie jak w Grupie A i były to jedyne stwierdzone u tych kobiet zależności. Z kolei Disse, u pacjentek z rozpoznaną wg IADPSG cukrzycą ciążową, wykazała znaczący związek glikemii na czczo z LGA, niezależnie od matczynej BMI i wartości glikemii w 2h OGTT, a wartością odcięcia była glikemia 92mg/dl [255].

Reasumując, mimo braku istotnych statystycznie różnic, przeprowadzona analiza w grupie A wskazuje, iż większość powikłań okresu ciąży i porodu pojawiała się jednak

częściej w grupie pacjentek spełniających nowe i stare kryteria diagnostyczne (A2) w porównaniu z pacjentkami spełniającymi tylko kryteria PTD (PTG) (A1). W tej grupie również częściej obecne były czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej zarówno w okresie ciąży, jak i poza nią. Zatem pacjentki z cukrzycą ciążową grupy A, które spełniają kryteria PTD (PTG) i równocześnie nowe IADPSG (A2) prezentują zbliżony profil metaboliczny do grupy pacjentek, które po przebytej w ciąży GDM rozwinęły cukrzycę (Grupa B).

Z kolei charakterystyka grupy kobiet ciężarnych, u których nie rozpoznano GDM wg kryteriów PTD(PTG) a rozpoznano by wg IADPSG (Grupa C) wykazała, iż u kobiet tych, zarówno występowały czynniki ryzyka cukrzycy ciążowej jak i charakterystyczne dla GDM powikłania okresu ciąży, co przemawia za jednak istotnym znaczeniem wartości glikemii na czczo i niekorzystnym wpływie na przebieg ciąży niższych glikemii, niż stosowana w Polsce wartość progowa. Jest to zgodne z wynikami uzyskanymi w innych badaniach, zarówno przeprowadzonych na małych grupach kobiet np. badanie Disse et al., jak i największego badania-HAPO [255,108].

Jeżeli natomiast porówna się grupę A1, która nie spełnia kryteriów IADPSG i nie byłaby leczona, gdyby te kryteria w Polsce zostały przyjęte, z Grupą C kobiet, które nie są objęte opieką przy aktualnie stosowanych kryteriach a spełniają nowe kryteria diagnostyczne, to widać, że pacjentki grupy A1 charakteryzują rzadziej czynniki ryzyka GDM, natomiast ciężarne grupy C wykazują znacznie częściej cechy zespołu metabolicznego. Wyniki położnicze były lepsze w grupie A1, ale pacjentki grupy C nie były leczone, więc to porównanie niewiele wnosi do rozstrzygnięcia, które wartości progowe mają większe znaczenia dla wyników okresu ciąży.

Natomiast porównując wyniki położnicze uzyskane w grupie A2' pacjentek spełniających kryteria nowe tylko na czczo z wynikami w Grupie C, o takich samych wartościach glikemii na czczo w teście diagnostycznym, to ewidentnie uwidacznia się istotny, korzystny wpływ leczenia GDM na uzyskiwane wyniki.

Warto zauważyć, iż bez względu na brak czy obecność istotnych statystycznie różnic oraz obecne lub nie różnice kliniczne pomiędzy poszczególnymi grupami, wszystkie grupy badanych pacjentek, zarówno spełniające kryteria tylko WHO, jak i spełniające kryteria tylko IADPSG oraz spełniające stare i nowe kryteria równocześnie, charakteryzowały się zwiększonym ryzykiem typowych dla hiperglikemii powikłań okresu ciąży.

Badanie Atlantic DIP, w którym porównano wyniki położnicze w grupie pacjentek spełniających kryteria IADPSG i niespełniających WHO czyli analogicznej do Grupy C

w moim badaniu, z wynikami uzyskanymi u pacjentek, które nie spełniały ani kryteriów WHO ani IADPSG, wykazało istotne statystycznie różnice w występowaniu zarówno powikłań matczynych, jak i płodowych w porównaniu z grupą ciężarnych „zdrowych” [254].

Szereg przeprowadzonych po ogłoszeniu nowych rekomendacji badań porównywała nowe (IADPSG) kryteria ze stosowanym uprzednio 3-godzinnym testem obciążenia 100g glukozy i kryteriami wywodzącymi się z propozycji O'Sullivan z 1964r. i ich wyniki trudno odnieść do wyników badań porównujących kryteria WHO z IADPSG.

Jednak ciekawe rezultaty przedstawia badanie Bodmer-Roy i wsp. z Montrealu [256]. Przeprowadzona przez tych badaczy ocena wyników położniczych w grupie kobiet ciężarnych spełniających kryteria IADPSG i nie spełniających kryteriów Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (diagnostyka 2-stopniowa, diagnostyczny OGTT 75g, wartości progowe glikemii: 0-95mg/dl, 1h-191mg/dl, 2h-160mg/dl) i porównanie ich z wynikami kobiet nie spełniających żadnych kryteriów rozpoznania GDM, nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami. Niemniej w badaniu tym również w grupie spełniającej kryteria rozpoznania GDM wg IADPSG było więcej LGA (9,1% vs 5,9%), przypadków powikłanych stanem przedrzucawkowym (6,5% vs 2,7%), porodów przedwczesnych (6,5% vs 2,7%) i innych powikłań. Z drugiej strony, porównując wyniki tego badania z uzyskanymi przez badaczy w Irlandii (Atlantic DIP), gdzie stosowano wartość progową glikemii na czczo wg WHO wynoszącą 110mg/dl dla IFG, 126mg/dl dla cukrzycy i uwzględniając fakt niewielkiej różnicy między wartością progową 95 a 92 mg/dl, można uznać, że te doniesienia również dowodzą istotną rolę wpływu glikemii na czczo na powikłania okresu ciąży [254].

W kolejnym etapie rozprawy oceniono częstość występowania i rodzaj zaburzeń gospodarki węglowodanowej, które wykryto w badanych grupach, w różnym okresie po ciąży powikłanej GDM. W Grupie A, na podstawie testu obciążenia glukozą, wykonanego średnio 10 tygodni po porodzie, cukrzycę rozpoznano tylko u 1 pacjentki i należała ona do grupy spełniającej nowe kryteria IADPSG i obowiązujące PTD/PTG. U kolejnych 3 pacjentek tej grupy (A2) stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo, a u 1 nieprawidłową tolerancję glukozy. Wśród pacjentek Grupy A1, które nie spełniają nowych kryteriów IADPSG, tylko u 1 wykryto zaburzenia w postaci nieprawidłowej tolerancji glukozy natomiast u pacjentek spełniających nowe kryteria tylko na czczo, po porodzie nie stwierdzono żadnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej. W całej, zatem Grupie A wykryto po zakończeniu porożu łącznie 6 pacjentek z nieprawidłowymi wartościami



glikemii, co stanowi 6,65% tej grupy. Ogonowski i wsp. z ośrodka w Szczecinie, oceniając podobnie zaburzenia gospodarki węglowodanowej w okresie 6 tygodni po porodzie wykryli nieprawidłowości łącznie u 13,5% badanych, z tego przypadki cukrzycy stanowiły 1,3%, IFG-2,5%, IGT-7,5% [160]. Ta niewielka liczba przypadków zaburzeń gospodarki węglowodanowej wykrytych u kobiet po przebytej GDM wynika zapewne z faktu, iż ocenę przeprowadzono w bardzo wczesnym okresie po ciąży, kiedy dochodzi do poprawy insulinowrażliwości i hiperglikemia pojawiająca się w czasie ciąży ulega na ogół normalizacji. Z kolei analiza zaburzeń gospodarki węglowodanowej w Grupie B wykazała, iż w okresie 6-12 lat po ciąży, w której rozpoznano GDM, cukrzyca typu 1 rozwinęła się u nawet nieco większej liczby pacjentek niż cukrzyca typu 2 (N=39; 50% vs N=35; 45%), a grupa ta charakteryzowała się nadwagą i otyłością. Zwraca uwagę również fakt, iż u ponad 80% tych pacjentek cukrzycę rozpoznano przed upływem 5-ciu lat od ciąży, w której wykryto GDM. U jedynej pacjentki tej grupy, która nie spełniała nowych kryteriów IADPSG wystąpiła cukrzyca typu 1, natomiast w grupie B2 (N=2) pacjentek spełniających nowe kryteria tylko na czczo u 1 rozpoznano typ 2 cukrzycy, a u drugiej IGT. Dane te nie potwierdzają opinii, iż cukrzyca ciążowa jest etapem rozwoju głównie cukrzycy typu 2, natomiast dowodzą, iż pojęcie „cukrzycy ciążowej” należy rozumieć jako manifestację różnych form zaburzeń wydzielania insuliny, przebiegających dotychczas bezobjawowo, które w warunkach narastającej w czasie ciąży insulinooporności prowadzą do hiperglikemii, u większości przejściowej, mówiącej jednak o toczącym się procesie patologicznych zmian powodujących uszkodzenie komórek B.

Przeprowadzona kolejna analiza parametrów OGTT, na podstawie, którego rozpoznano GDM, w kontekście znaczenia poszczególnych wartości progowych dostarczyła również interesujących danych. Wartości średniej glikemii na czczo w tym teście były najwyższe w Grupie B, a najniższe w Grupie A, przekraczające jednak wartość w ciąży niepowikłanej GDM, określoną przez Hernandezę na  $71 \pm 8$  mg/dl [257]. Natomiast w Grupie C, mimo, iż stężenia glikemii mieściły się w granicach od 92 mg/dl do 99 mg/dl, to jednak średnia wartość była wyższa niż w Grupie A, z rozpoznaną GDM wg kryterium PTD/PTG z wartością graniczną 100mg/dl.

Średnie glikemie w 2h po obciążeniu glukozą również były najwyższe u pacjentek grupy B natomiast najniższe w Grupie C, ale z definicji tej grupy wartości te nie mogły dla ciężarnych z Grupy C przekraczać wartości 140 mg/dl. Większość pacjentek Grupy B, bo ponad 95% w diagnostycznym OGTT, miała nieprawidłową glikemię na czczo za-

równy wg kryterium PTD jak i IADPSG i podobnie wszystkie pacjentki Grupy C miały nieprawidłową glikemię na czczo wg IADPSG. W grupie badanej B u 62% obie wartości testu były nieprawidłowe, natomiast tylko u 18% rozpoznanie GDM ustalono na podstawie glikemii 2 godziny po obciążeniu glukozą. Wskazuje to na silniejsze znaczenie predykcijne glikemii na czczo w rozwoju cukrzycy po ciąży niż wartości glikemii w drugiej godzinie testu. Wyniki te, są zbieżne z uzyskanymi w wielu Ośrodkach, również polskich, między innymi Spornej, czy Malinowskiej-Polubiec [11,161]. Ten fakt może wskazywać na większe ryzyko rozwoju cukrzycy w przyszłości u niezdiagnozowanych w czasie ciąży kobiet Grupy C w porównaniu z objętymi opieką lekarską kobietami Grupy A.

W celu określenia, które kryteria diagnostyczne stanowią silniejszy predyktor rozwoju powikłań okresu ciąży oraz cukrzycy po ciąży przeprowadzono również analizę regresji logistycznej, która jednak nie dała znamiennej odpowiedzi. Wobec tego za pomocą krzywych ROC podjęto próbę określenia, jaka wartość liczbowa badanych parametrów w chwili ustalenia rozpoznania GDM koreluje z rozwojem cukrzycy po ciąży. Wyniki tej analizy wskazały na wiek kobiety ciężarnej powyżej 30-tu lat, BMI>23,5kg/m<sup>2</sup> i masę ciała >62,5kg oraz HbA1c>5,6%, a wartości glikemii w OGTT na czczo>102mg/dl i 2h po obciążeniu>165mg/dl, zatem wyższe zarówno od wartości progowych rekomendowanych przez PTD/PTG jak i nowych propozycji IADPSG.

W ostatnim etapie pracy określono częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w populacji ogólnej kobiet ciężarnych, na podstawie wyników uzyskanych w losowej grupie kolejnych 1000 rodzących, w zależności od zastosowanych wartości progowych glikemii. Stwierdzono, iż liczba przypadków GDM, przy stosowaniu kryteriów PTD/PTG wynosi 8,8%, natomiast na podstawie kryteriów IADPSG rozpoznano dodatkowo te zaburzenia u kolejnych 4,7% ciężarnych (Grupa C badanych).

Zatem łącznie zaburzenia gospodarki węglowodanowej stwierdzono u 13,5% kobiet.

Zmiana obowiązujących w Polsce kryteriów diagnostycznych na nowe zaproponowane po ogłoszeniu wyników badania HAPO, spowodowałyby wzrost liczby rozpoznawanych przypadków cukrzycy ciążowej o 53% w stosunku do dotychczasowej. Uzyskane wyniki różnią się istotnie od uzyskanych przez badaczy HAPO, gdzie wzrost rozpoznanych przypadków GDM przy stosowaniu nowych kryteriów diagnostycznych wynosił z 6% do 18%, czyli był trzykrotny [235]. Wyniki uzyskane w przeprowadzonym przeze mnie badaniu są natomiast zbieżne z rezultatami uzyskanymi przez E.P.O'Sullivan

i wsp., w toczącym się nadal w ośrodkach w Irlandii badaniu Atlantic DIP [254]. Częstość GDM po zastosowaniu nowych kryteriów rozpoznania wg IADPSG wzrosła w tym badaniu z 9,4% do 12,4%, a więc 1,3-krotnie. W badaniu HAPO, z jednej strony brała udział heterogenna grupa kobiet, różnej narodowości i pochodzenia etnicznego, o różnej częstości występowania cukrzycy [108]. Z drugiej strony w poszczególnych ośrodkach obowiązywały wcześniej inne metody diagnostyczne oraz różne testy i kryteria rozpoznania, stąd różnice w częstości GDM pomiędzy poszczególnymi ośrodkami, wynoszące od 9,3% do 25,5% wykrytych przy zastosowaniu nowych kryteriów rozpoznania przypadków cukrzycy ciążowej [235]. Jenum i wsp. z ośrodka w Oslo, oceniając częstość GDM w wieloetnicznej grupie kobiet ciężarnych stwierdziła, iż przy zastosowaniu nowych kryteriów IADPSG cukrzyca ciążowa występuje u 31,5 % kobiet ciężarnych, gdy przy stosowaniu kryteriów WHO u 13% i przynależność do mniejszości narodowej zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej ponad dwukrotnie oraz było największe u Azjatek (Azja Południowa) [258]. Z kolei badania, w których oceniano częstość GDM porównując kryteria IADPSG z dotychczasowymi kryteriami rekomendowanymi przez ADA (wg Carpentera i Coustana: 0'-95mg/dl, 1h-180mg/dl, 2h-155mg/dl, 3h-140mg/dl), wykazywały wzrost częstości GDM [25]. Benhalima i wsp. z ośrodka belgijskiego w Leuven, porównując te kryteria w populacji o niskiej częstości cukrzycy, stwierdzili wzrost liczby przypadków GDM z 3,3% przy stosowaniu starych kryteriów ADA do 5,7% po zastosowaniu nowych rekomendacji (1,7- krotny) [259]. Natomiast Reyes-Muñoz i wsp. w populacji kobiet meksykańskich, o wysokiej chorobowości na cukrzycę wykryli 3-krotny wzrost częstości GDM, z 10,3 % wg ADA do 30,1% wg IADPSG [260]. Ciekawe doniesienie z ośrodka w Londynie, w którym porównano równocześnie kryteria ADA, WHO i IADPSG, zaprezentowane na kongresie EASD w 2012r w Berlinie przez Sivappriyan i wsp. pokazało, iż najmniej przypadków GDM wykryto stosując stare kryteria ADA, najwięcej wg IADPSG, odpowiednio u 2,7% i 6,5%, natomiast wg WHO u 4% [261]. Kolejnym, bardzo znaczącym czynnikiem wpływającym na czułość badań diagnostycznych jest liczba wartości progowych w OGTT niezbędnych do rozpoznania GDM. Badania Kautzky-Willer wykazały ponad dwukrotny wzrost liczby kobiet z GDM, kiedy rozpoznanie ustalano na podstawie spełnienia 1 kryterium w porównaniu, gdy do rozpoznania GDM konieczne było spełnienie co najmniej dwóch kryteriów [234]. Częstość ta wzrosła z 21% do 46% populacji kobiet ciężarnych. Rekomendacje PTD i PTG, oparte na zaleceniach WHO z 1999r. uznają za niezbędne do ustalenia rozpoznania spełnienie 1 z kryteriów glikemicznych

w OGTT[1,34,192].

Podsumowując wyniki tego badania można stwierdzić, iż stosowana w Polsce strategia rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz uznane wartości progowe pozwalają na wykrycie 2/3 przypadków GDM, w porównaniu z zastosowaniem nowych propozycji diagnostycznych IADPSG. Grupa pacjentek, której nie identyfikują kryteria rekomendowane przez PTD/PTG, a które zostałyby rozpoznane na podstawie nowych kryteriów, charakteryzuje się cechami zespołu metabolicznego i zwiększonym, choć nieistotnie statystycznie, ryzykiem powikłań okresu ciąży typowych dla hiperglikemii. Z kolei wprowadzenie kryteriów IADPSG spowodowałoby pozbawienie leczenia około 1/3 kobiet z rozpoznaną na podstawie aktualnie obowiązujących kryteriów cukrzycą ciążową. Są to również pacjentki o udowodnionym ryzyku powikłań związanych z wykrywaną hiperglikemią w okresie ciąży.

Natomiast najcięższe zaburzenia metaboliczne oraz największe zagrożenie wystąpieniem powikłań okresu ciąży, stwierdzono wśród kobiet ciężarnych, które spełniają równocześnie jedno i drugie kryteria diagnostyczne, czyli próg glikemii na czczo wynoszący 92mg/dl i 2h po obciążeniu glukozą 140mg/dl.

W dyskusji nad zmianą kryteriów i metod rozpoznawania cukrzycy ciążowej, istotnego znaczenia nabiera również fakt zmiany stanowiska WHO, które w 2013 zarekomendowało wartości progowe dla GDM proponowane przez IADPSG [ 262].

Rozważając konsekwencje wdrożenia lub nie wprowadzania nowych metod diagnostycznych trudno ominąć aspekt ekonomiczny proponowanych zmian. Zastosowanie nowych wartości progowych glikemii do rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży, zwiększające liczbę wykrywanych przypadków GDM , spowoduje zapewne wzrost bezpośrednich kosztów badań i kompleksowej opieki medycznej nad kobietą ciężarną i jej dzieckiem. Biorąc jednak pod uwagę możliwości zapobiegania cukrzycy i jej powikłaniom, w tym schorzeniom układu sercowo-naczyniowego zarówno u matek z rozpoznaną cukrzycą ciążową jak i u ich potomstwa, koszty całkowite, perspektywicznie nie wzrosną, a wręcz przeciwnie, będą niższe.

Przeprowadzone badanie ma jednak pewne ograniczenia. Była to retrospektywna analiza danych a nie prospektywne badanie. W związku z tym uzyskane informacje nie zawsze były kompletne, zwłaszcza w dokumentacji archiwizowanej było szereg braków w danych, ograniczających pełną ocenę badanych parametrów. Stąd też części danych w grupach B i C nie można było w ogóle przeanalizować, na przykład parametrów metabolicznych, które uwzględniono w analizie Grupy A. Kolejnym ogranicze-

niem jest brak oceny gospodarki węglowodanowej po porodzie u pacjentek Grupy C. Zapewne ciekawych danych dostarczyłoby również bezpośrednie porównanie pacjentek spełniających kryteria IADPSG i niespełniających kryteriów PTD/PTG, z grupą kobiet, które nie spełniają żadnych kryteriów diagnostycznych GDM, ale uznano, iż wprowadzenie kolejnej grupy badanej może prowadzić do zdeorganizowania badania i błędów. Wartościowa zapewne byłaby ocena gospodarki węglowodanowej u kobiet Grupy A i C w określonym czasie, przykładowo 5 lat po ciąży, ale wykracza to poza zakres możliwości tego badania i możliwe jest jedynie w kolejnym programie-follow-up.

## **6.Wnioski.**

**1.**Zastosowanie przedstawionych przez IADPSG kryteriów diagnostycznych cukrzycy ciążowej w porównaniu z rekomendowanymi przez PTD/PTG zmodyfikowanymi kryteriami WHO istotnie wpływa na poprawę wyników położniczych, redukcję powikłań u dziecka i w mniejszym stopniu na poprawę stanu ciężarnych.

**2.**Pacjentki spełniające nowe kryteria diagnostyczne GDM częściej manifestują zaburzenia charakterystyczne dla zespołu metabolicznego.

**3.**Zastosowanie nowych punktów odcięcia w kryteriach diagnostycznych, co w warunkach polskich jest równoznaczne z obniżeniem progu glikemii na czczo, wpływa w sposób znamieny na predykcję powikłań charakterystycznych dla ciąży powikłanej GDM.

**4.**Zaproponowane przez IADPSG kryteria rozpoznawania cukrzycy ciążowej nie wpływają na poprawę wykrywalności cukrzycy po ciąży powikłanej GDM.

**5.**Istotnymi predyktorami rozwoju cukrzycy po przebytej GDM są, spośród ocenianych, znanych, czynników ryzyka, masa ciała, ale z wartością progową BMI=23,5kg/m<sup>2</sup> oraz wiek kobiety >30 lat.

**6.** Zastosowanie kryteriów IADPSG w Polsce może skutkować zwiększeniem rozpoznawalności GDM, ale równocześnie część przypadków rozpoznawanych do tej pory na podstawie kryteriów PTD/PTG pozostanie niezidentyfikowanych.

## 7. Streszczenie

Cukrzyca ciążowa (GDM), definiowana aktualnie, jako każdy rodzaj zaburzeń gospodarki węglowodanowej, który po raz pierwszy zostaje rozpoznany w okresie ciąży, wzbudza coraz większe zainteresowanie wśród lekarzy diabetologów, ginekologów-położników i neonatologów. Wraz z epidemią otyłości i cukrzycy dynamicznie wzrasta populacja kobiet ciężarnych z nieprawidłową tolerancją węglowodanów, wśród których 85-90% stanowią kobiety z cukrzycą ciążową. Typowe dla hiperglikemii zaburzenia rozwoju i wzrastania płodu, wiążące się z nimi zaburzenia okresu okołoporodowego i noworodkowego oraz charakterystyczne powikłania matczyne okresu ciąży, to nie jedyne następstwa GDM.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej pojawiające się w okresie ciąży mają również wpływ na dalsze losy zarówno matki jak i jej potomstwa. Zwiększają istotnie ryzyko rozwoju cukrzycy, zespołu metabolicznego i chorób układu sercowo-naczyniowego u obojga. U dzieci matek z GDM obserwuje się również zaburzenia rozwoju psychomotorycznego i zwiększoną zapadalność na schizofrenię. Dostępne dowody naukowe, a wśród nich wyniki badań ACHOIS i MFMU jednoznacznie ukazały istotny wpływ leczenia nawet niewielkiego stopnia hiperglikemii w czasie ciąży, na redukcję wiążących się z nią powikłań. Ze względu na najczęściej bezobjawowy przebieg GDM rola prawidłowego rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet ciężarnych jest jednoznaczna. Diagnostyka cukrzycy ciążowej nie została dotychczas ujednotwiona, w różnych krajach nadal stosowane są różne strategie i kryteria rozpoznawania GDM, oparte na propozycjach O'Sullivana lub WHO, które nie korelują dobrze z powikłaniami okresu ciąży. Zarekomendowane przez IADPSG, po ogłoszeniu wyników badania HAPO, przeprowadzonego w celu określenia wartości progowych glikemii negatywnie wpływających na wyniki położnicze, nowe kryteria diagnostyczne, ponownie ustalone arbitralnie, ożywiły toczącą się od wielu lat dyskusję nad „złotym standardem” diagnostycznym cukrzycy ciążowej. Stanowisko wiodących towarzystw naukowych jest odmienne, PTD i PTG nie przyjęło nowych propozycji IADPSG.

W niniejszej rozprawie podjęto próbę określenia, które kryteria diagnostyczne mają większe znaczenie predykcyjne dla rozwoju powikłań okresu ciąży oraz rozwoju cukrzycy po ciąży-IADPSG czy stosowane w Polsce kryteria WHO zmodyfikowane przez PTD i PTG.

W tym celu zbadano 3 grupy pacjentek o różnym profilu metabolicznym. Grupa A to kobiety ciężarne leczone w Poradni Diabetologicznej z powodu GDM (N=91), Grupę B (N=78) stanowią kobiety leczone aktualnie z powodu cukrzycy, z wywiadem przebytej GDM, a kolejna Grupa C (N=47), to ciężarne, które nie miały rozpoznanej GDM wg PTD/PTG i nie były leczone a spełniają nowe kryteria IADPSG. Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji łącznie 216 kobiet i ich dzieci. W ocenianych grupach A i B wyodrębniono podgrupy 1-nie spełniające nowych kryteriów, 2-spełniające nowe kryteria i 2" spełniające nowe kryteria tylko na czczo. W celu zrealizowania założeń pracy przeprowadzono charakterystykę porównawczą badanych grup A, B, C uwzględniając czynniki matczyne mające wpływ na rozwój GDM, rozwój płodu i przebieg ciąży, a również występowanie czynników ryzyka cukrzycy w poszczególnych grupach pacjentek oraz uzyskane wyniki położnicze. W grupie ciężarnych aktualnie leczonych z powodu GDM oceniono uzyskany stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy.

Następnie porównano występowanie czynników ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej, parametrów metabolicznych matki oraz wybranych powikłań matczynych i płodowych w grupach spełniających nowe kryteria rozpoznania GDM (A2, A2', B2, B2') w porównaniu z ich występowaniem w grupach niespełniających kryteriów IADPSG (A1, B1) oraz określono ich częstość w grupie badanej C.

W kolejnym etapie pracy zbadano zależności wystąpienia określonych powikłań okresu ciąży oraz ryzyka rozwoju cukrzycy po ciąży od wybranych parametrów metabolicznych matki. Następnie oceniono uzyskane wartości w OGTT oraz częstość spełniania poszczególnych kryteriów rozpoznania GDM w badanych grupach pacjentek. Przeanalizowano również, jaki procent pacjentek grupy A i B spełnia nowe kryteria diagnostyczne a również, jaki procent pacjentek, które nie spełniają kryteriów PTD/PTG spełnia kryteria IADPSG. Analizie statystycznej poddano zmienne ilościowe, które opisano za pomocą mediany i kwartyli oraz zmienne jakościowe, które opisano podając liczebności i wartości procentowe dla odpowiednich kategorii. W celu zbadania różnic wybranych zmiennych między grupami sprawdzono zgodność rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym stosując test Shapiro-Wilka, a następnie do badania użyto testu Manna-Whitneya lub Kruskala-Wallisa. Dla zmiennych jakościowych zastosowano test Fishera- Freemana-Haltona. W celu oceny czynników ryzyka rozwoju cukrzycy po przebytej GDM zastosowano analizę krzywych ROC. Przeprowadzona analiza wykazała znamienne różnice występowania powikłań okresu ciąży w zależności od stosowanych kryteriów diagnostycznych i korzystny wpływ obniżenia glikemii na czczo na wy-

niki położnicze, w mniejszym stopniu, nieistotnym statystycznie na powikłania matczyne. Nie stwierdzono korelacji nowych kryteriów IADPSG z rozwojem cukrzycy po ciąży powikłanej GDM. Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy po przebytej GDM były w momencie ustalenia rozpoznania cukrzycy ciążowej: wiek >30 lat, masa ciała >62,5kg i BMI >23,5kg/m<sup>2</sup> oraz HbA1c >5,6% i glikemia na czczo w OGTT >102mg/dl i w 2h >165mg/dl.

W grupie pacjentek A leczonych aktualnie z powodu GDM 33% nie spełniała nowych kryteriów diagnostycznych, w Grupie B kobiet leczonych z powodu cukrzycy, które przebyły GDM tylko 1 pacjentka nie spełniała kryteriów IADPSG, natomiast w populacji ogólnej kobiet ciężarnych 8,8% spełniało kryteria PTD/PTG i kolejne 4,7% spełniało kryteria IADPSG.

Wnioski:

1. Zastosowanie przedstawionych przez IADPSG kryteriów diagnostycznych cukrzycy ciążowej w porównaniu z rekomendowanymi przez PTD/PTG zmodyfikowanymi kryteriami WHO istotnie wpływa na poprawę wyników położniczych, redukcję powikłań u dziecka i w mniejszym stopniu na poprawę stanu ciężarnych.
2. Pacjentki spełniające nowe kryteria diagnostyczne GDM częściej manifestują zaburzenia charakterystyczne dla zespołu metabolicznego.
3. Zastosowanie nowych punktów odcięcia w kryteriach diagnostycznych, co w warunkach polskich jest równoznaczne z obniżeniem progu glikemii na czczo, wpływa w sposób znamieny na predykcję powikłań charakterystycznych dla ciąży powikłanej GDM.
4. Zaproponowane przez IADPSG kryteria rozpoznawania cukrzycy ciążowej nie wpływają na poprawę wykrywalności cukrzycy po ciąży powikłanej GDM.
5. Istotnymi predyktorami rozwoju cukrzycy po przebytej GDM są, spośród ocenianych, znanych, czynników ryzyka, masa ciała, ale z wartością progową BMI = 23,5kg/m<sup>2</sup> oraz wiek kobiety >30 lat.
6. Zastosowanie kryteriów IADPSG w Polsce może skutkować zwiększeniem rozpoznawalności GDM, ale równocześnie część przypadków rozpoznawanych do tej pory na podstawie kryteriów PTD/PTG pozostanie niezidentyfikowanych.



## 8. Abstract

Gestational diabetes (GDM), defined as an every kind of carbohydrate disturbances that happened or was firstly detected during pregnancy, causes increased interest among diabetologists, obstetricians and neonatologists.

Together with epidemic of obesity and diabetes the number of women with impaired glucose tolerance is visibly increasing and among them the 85-90% belongs to GDM patients. Typical for hyperglycaemia complications, like growth and developmental disturbances followed with complications at the time of delivery and afterwards as well as maternal complications constitute not the only problem in that group of patients. These disturbances have also the significant influence on maternal and foetal health later on. GDM predisposes to diabetes, metabolic syndrome as well as to cardiovascular diseases later in life. Children of GDM mothers are prone to develop psycho-motoric disturbances as well as the schizophrenia. Results of several scientific studies (ACHOIS and MFMU) have clearly revealed a significant role of a treatment even mild hyperglycaemia during pregnancy in reduction most of typical complications. Because GDM presents no clinical symptoms of the disease it is very important to perform proper diagnostic procedure during pregnancy. Diagnostics in GDM has not been clearly unified yet, and in several countries there are still different criteria for GDM diagnosis, based on O'Sullivan or WHO criteria, and they do not correlate with typical for GDM complications. In different countries there are still no unified GDM criteria, mainly based on O'Sullivan or WHO recommendations and they do not unfortunately correspond with the power of detection of GDM complications. Proposed lately by IADPSG new diagnostic criteria have unleashed the discussion if there is any gold standard in the diagnosis of GDM. The leading scientific societies, as well as PTD and PTG haven't accepted yet new proposed criteria for GDM diagnosis.

The purpose of this study was to analyse the possible role of new proposed diagnostic criteria in prediction of complications characteristic in GDM and later in life.

Material and methods:

Three groups of patients were enrolled into the study:

Group A: pregnant women treated in the outpatient clinic because of GD diagnosed according to actual polish diagnostic criteria (N=91)

Group B: diabetic women that in the past were treated because of GDM (N=78)

Group C: pregnant women, that hadn't fulfilled polish criteria for GDM and were not treated, but glucose fasting level in OGTT exceeded IADPSG criteria.

In the Group A and B the following groups were selected: 1. that doesn't fulfil new criteria, 2. that fulfils new criteria and 2'' that fulfils only new fasting criteria.

In the first step the characteristic of the study groups was performed; maternal parameters influencing GDM and fetal development and also the course of pregnancy was compared. In the next step risk factors for GDM development in all groups were analysed.

In the group actually treated with GDM the actual metabolic status was analysed. In the group A and B the following parameters were studied: risk factors for GDM, maternal metabolic parameters, maternal and fetal complications in the whole groups as well as in the groups related to new diagnostic criteria (A2, A2', B2, B2') in comparison to the groups that hadn't fulfilled new criteria and with the Group C.

In the next step of the study the correlation between pregnancy complications and diabetes development after pregnancy with maternal metabolic parameters were analysed. The study presents also number of patients from A and B groups that fulfil new diagnostic criteria.

Student t-test for independent samples was used to measure the significance of the difference between 2 independent samples when data presented normal distribution- data expressed as means  $\pm$  SD. Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test was used to measure the significance of the difference between 2 independent samples when data did not present normal distribution- data expressed as medians and quartiles. Wilcoxon test was used to measure the significance of the differences between 2 paired samples when data did not have normal distribution- data expressed as medians (IQR). Fisher-Freeman-Halton test was used for comparison of categorical variables. The receiver operating characteristic (ROC) curves were used to determine the cut-off values, sensitivity and specificity for factors predisposing to diabetes development after pregnancy. The levels of significance were indicated by P values. All P values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance.

The study revealed the significant differences between the groups in the following parameters: pregnancy complications in relations to different diagnostic criteria, as well as a positive influence of lower fasting glucose levels on the obstetrical results and on maternal condition.

There was no difference in diabetes development in relation to the new or old diagnostic criteria. In presented study the risk for diabetes development were: maternal age >30 years, maternal weight >62,5kg i BMI>23,5kg/m<sup>2</sup> and HbA1c >5,6% and fasting glycaemia in OGTT>102mg/dl and 2hr PP>165mg/dl.

In the group of patients actually treated because of GDM (Group A) 33% didn't fulfil new diagnostic criteria. In the Group B only one patient hadn't fulfil new diagnostic criteria, but in the whole studied group 8,8% PTD / PTG criteria and the next 4,7% of patients fulfilled IADPSG criteria.

This study confirms the positive influence on perinatal results of lower, than proposed nowadays in Poland as a diagnostic value glucose levels. But we didn't confirm the correlation between these new diagnostic tools with diabetic development later in life.

#### Conclusions:

- 1.Using new diagnostic criteria proposed by IADPSG in comparison with those recommended till now by PTD/PTG has a significant positive influence on the obstetrical results, reduction in the number of neonatal complications and in smaller degree on the maternal condition.
- 2.Patients that fulfil new diagnostic criteria are more susceptible to manifest symptoms of metabolic syndrome.
- 3.Using new cut off values in GDM diagnosis, what means in Poland the lower fasting value as a diagnostic marker, has a significant influence on prediction the characteristic for GDM complications.
- 4.New diagnostic criteria proposed by IADPSG have no positive influence on diabetes detection after the pregnancy complicated with GDM.
- 5.The significant role in prediction of diabetes after GDM pregnancy has BMI above 23,5kg/m<sup>2</sup> and maternal age above 30 years.
- 6.Using in Poland IADPSG criteria may increase the number of detected GDM cases, with parallel low percentage not detected patients that would fulfil previous criteria.

## 9. Piśmiennictwo:

1. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Geneva 1999.
2. Zawada-Targoni S. Ogłoszenie Rezolucji Zgromadzenia Ogólnego Organizacji Narodów Zjednoczonych w sprawie intensyfikacji walki z cukrzycą-zwycięstwo dla dobra chorych. *Med metabol* 2007; 2:8-9.
3. King H, Rewers M. WHO Ad HOC Diabetes Reporting Group: Global Estimates for Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Adults. *Diabetes Care* 1993;16:157-177.
4. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-1431.
5. IDF Diabetes Atlas Fifth edit. <http://www.idf.org/diabetesatlas/>.
6. Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. *Diabetol Prakt* 2002; 4:181-185.
7. Polakowska M, Piotrowski W. Występowanie cukrzycy w populacji polskiej- Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia (WOBASZ). V Karpacka Konferencja Diabetologiczna 13-16 maja 2010 Wisła. Streszczenia prac naukowych:24.
8. Wójcikowski Cz., Wender-Ożegowska E., Cypryk K. Cukrzyca i ciąża. W: Cukrzyca. Sieradzki J.(red) Via Medica, Gdańsk 2006, tom 2:541-575
9. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore J, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity. A study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208-2211.
10. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:1773-1779.
11. Wender-Ożegowska E, Sporna M, Zawiejska A. i wsp. Występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet po przebytej cukrzycy ciążowej. *Ginekol Pol* 2007;78:223-228.
12. Czupryniak L, Loba J. Perspektywa historyczna diabetologii. W: Cukrzyca. Sieradzki J.(red) Via Medica, Gdańsk 2006; tom 1:1-14.
13. Raźna I, Czech A, Tatoń J. Patofizjologia kliniczna ciąży u kobiety chorej na cukrzycę typu 1-współpraca z położnikiem. *Przewodnik Lekarza* 2003;6 :176-181
14. Wender-Ożegowska E, Zawiejska A. Cukrzyca i ciąża, problem nie tylko diabetologów i położników. *Przewodnik Lekarza* 2007;4:64-72.

- 15.Hod M,Jovanovic L, Di Renzo GC,De Leiva A, Langer O. Textbook of Diabetes and Pregnancy, Second Edition,2008.
- 16.Mc.Cance DR, Maresh M, Sacks DA. A practical manual of Diabetes in Pregnancy.2010:37-44.
- 17.Hoet JP. Carbohydrate metabolism in pregnancy. Diabetes1954;3:1-12.
18. Pedersen J. Diabetes and pregnancy; blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. Ugeskr Laeger 1952;114(21):685.
- 19.Freinkel N. Banting Lecture 1980: Of pregnancy and progeny. Diabetes 1980; 29:1023-1035.
- 20.Wilkerson HLC. Maternal Prediabetes and outcome of pregnancy-A preliminary raport. Am J Public Health 1959;49:1032-140.
- 21.O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278-285.
- 22.Knopp RH. John B.O'Sullivan: A pioneer in the study of Gestational Diabetes. Diabetes Care 2002; 25:943-944.
23. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28:1039-1057.
- 24.Diabetes mellitus. Report of a WHO Expert Committe. Technical Report Series No 310, Geneva, 1965.
- 25.Metzger EB, Coustan DR. The Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998; 21 (Suppl.2):161-167.
- 26.WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus Second Report. Technical Report Series 646, Geneva, 1980.
- 27.Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group, Technical Report Series 727, Geneva ,1985.
- 28.Buchanan TA, Kijos SL, Xiang A,Watanabe R. What is Gestational Diabetes? Diabetes Care 2007; 30 (Suppl.2):105-111.
- 29.Kuźmicki M, Kinalski M, Mirończuk K, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Okruszko A, Kinalska I, Krętowski A. Ocena częstości występowania wybranych alleli genów DRB1, DQA1, DQB1 HLA w cukrzycy ciążowej". Diabetologia Dośw Klin 2004; 4:463-468.
- 30.Okruszko A, Kinalski M, Kuźmicki M, Mirończuk K, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Kinalska I, Krętowski A. Mutacje genu glukokinazy w cukrzycy ciężarnych w populacji

polskiej. Prognozowanie ryzyka rozwoju cukrzycy po ciąży. *Przeł Lek* 2007; 6:401-405.

31.Konarzewska A, Bąkowska A, Kusiak E, Wierzchowska J, Wójcikowski Cz. Autoimmunologiczne markery cukrzycy typu 1 po przebyciu ciąży powikłanej cukrzycą ciążową. *Diabetologia Dośw Klin* 2005; 5:145-151.

32.Borodako A, Sieradzki J. Częstość występowania autoimmunizacyjnej cukrzycy ciężarnych. *Diabetol Prakt* 2007; 8:405-413.

33.Kim K, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 35:1862-1868.

34.PTD. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Klin* 2013; 2 (Supl.A).

35.Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in Gestational Diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:989-993.

36.Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2003; 21:103-113.

37.Dabelea D, Bischoff KJ, Snell-Bergeon JK, Hamman RF, Hartsfield CL, McDuffie R.S. Increasing prevalence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) over time and by birth cohort. *Diabetes Care* 2005; 28:579-84.

38.Bucley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, Vellinga A, Dunne F. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. *Diabet Med* 2012; 29:844-854.

39.ADA. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl.1):88-90

40.Galtier F. Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes Metab* 2010; 36:628-551.

41.Pedula KL, Hillier TA, Schmidt MM, Mullen JA, Charles M-A, Pettitt DJ. Ethnic differences in gestational oral glucose screening in a large US population. *Ethn Dis* 2009; 19:414-419.

42.Ferrara A. Increasing prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. A public health perspective. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl.2):141-146.

43.Wójcikowski Cz, Królikowska B, Konarzewska J, Kanadys W, Drożdżak M, Olszewski J. i wsp. Częstość cukrzycy ciężarnych (GDM) w Polsce w badaniach przesiewowych. *Ginekol Pol* 2002; 75:811-816.

44. Kanadys WM. Occurrence of gestational diabetes mellitus: prognostic value of diabetes risk factors. *Archives of Perinatal Medicine* 2009; 15:106-111.
45. Kopacz K, Myśliwiec M, Techmańska I, Brandt A, Wolnik B, Preis K, Połom W, Wojtyła A, Biliński P. Cukrzyca ciążowa-narastający problem diagnostyczny i epidemiologiczny. *Diabetol Prakt* 2011;12:96-102.
46. Prentice AM, Golberg GR. Energy adaptations in human pregnancy: limits and long-term consequences. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl.):1226-1232.
47. Zamłyński J, Olejek A, Więcek A, Mańka G, Chudek J, Bodzek P, Domasiewicz-Bodzek A. Wpływ zmian metabolicznych w ciąży prawidłowej i powikłanej cukrzycą na wewnątrzmaciczne wzrastanie płodu. *Postępy Hig Med Dosw* 2005; 59:490-495.
48. Desoye G, Hauguel-de Mauzon S. The human placenta in Gestational Diabetes Mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl.2):120-126.
49. Metzger BE, Phelps RL, Freinkel N, Navicas IA. Effects of Gestational Diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids, and individual amino acids. *Diabetes Care* 1980; 3:402-409.
50. Torlińska T, Torliński L. Receptor insulinowy-budowa i funkcja. W: Cukrzyca. Siemradzki J. (red) *Via Medica*, Gdańsk 2006; tom1:98-139.
51. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanism of insulin resistance in normal pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl.2):112-119.
52. D'Ipolito S, Tersigni Ch, Scambia G, Di Simone N. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological function during pregnancy. *Biofactors* 2012; 38:14-21.
53. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes and pre-eclampsia". *Clin Endocrinol* 2012; 76:2-11.
54. Kinalska I, Popławska-Kita A, Telejko B, Kinalski M, Zonnenberg A. Otyłość a zaburzenia gospodarki węglowodanowej. *Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii* 2006; 2:94-101.
55. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14:741-751.
56. Iciek R, Wender-Ożegowska E, Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Brązert J. Leptyna, polimorfizm genu leptyny i jej receptora a ciąża. *Ginekol Pol* 2007; 78:642-646.
57. Zamłyński J, Więcek A, Olejek A, Mańka G, Chudek J, Bodzek P. Rola leptyny

w utrzymaniu homeostazy masy ciała i zawartości tkanki tłuszczowej u kobiet w okresie perinatalnym. *Ginekol Prakt* 2005;13:24-28.

58.Vrachins N, Belitsos P, Sifakis S, Dafopoulos K, Siristatidis C, Pappa KI, Iliodromiti Z. Role of adipokines and other inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus and previous gestational diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2012:549748.

59.Jequier E. Leptin signaling, adiposity and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967:379-88.

60. Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Federick IO, Luthy DA. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2004;103:519-525.

61.Olszanecka-Glinianowicz M, Kacełak P, Orlik B, Handzlik G, Juszczak Ł. Nowe adipokiny- korzystne czy niekorzystne w aspekcie patogenezy insulinooporności? *Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii* 2009; 5:236-244.

62.Kozłowska A, Kowalska I. Rola adiponektyny w patogenezie zespołu metabolicznego oraz chorób układu krążenia. *Endokrynol Pol* 2006; 57:626-632.

63.Gola M, Grzeszczak W. Adiponektyna-gen, synteza, budowa molekularna oraz kontrola uwalniania. *Diabetologia Dośw Klin* 2011;11:84-92.

64.Kuźmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, Zonenberg A, Nikolajuk A, Krętowski A, Górka M. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25:258-263.

65.Megia A, Vendrell J, Gutierrez C, Sabaté M, Broch M, Fernández-Real JM, Simón I. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *Eur J Endocrinol* 2008;158:173-178.

66.Lewandowski K, Nadel I, Lewiński A, Bienkiewicz M, Tan B, Randeva HS, Cypryk K. Positive correlation between serum omentin and thrombospondin-1 in gestational diabetes despite lack of correlation insulin resistance indices. *Ginekol Pol* 2010; 81:907-912.

67.Kinalska M, Kuźmicki M, Telejko B, Buraczyk M, Kinalska I, Kretowski A. Ocena stężeń adiponektyny u kobiet w ciąży powikłanej cukrzycą ciężarnych. *Diabetol Dośw Klin* 2005; 5:41-45.

68.Kulik-Rechberger B, Mora-Janiszewska O. Stężenie rezystyny w surowicy ciężarnych z wyrównaną cukrzycą ciążową i w krwi pępowinowej. *Ginekol Pol* 2009; 80:432-436.



69. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115:1111-1119.
70. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier J-C, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM. TNF- $\alpha$  is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002; 51:2207-2213.
71. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:568-573.
72. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Hanley AJG, Zinman B.  $\beta$ -cell function declines within the first year postpartum in women with recent glucose intolerance in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:178-1804.
73. Petry CJ. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. *Br J Nutr* 2010; 104:775-787.
74. Wilkerson HLC, Remein QR. Studies of abnormal carbohydrate metabolism in pregnancy. The significance of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1957; 6:324-329.
75. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Spiegelman D, Manson JE. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1977; 278:1078-1083.
76. Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Barón A, Orleans M, Hamman RF. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for Gestational Diabetes. *JAMA* 2002; 287:2534-2541.
77. Egeland GM, Skjærven R, Irgens LM. Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. *Br Med J* 2000; 321:546-547.
78. Pettitt DJ, Jovanovic L. Low birth weight as a risk factor for Gestational Diabetes, Diabetes and Impaired Glucose Tolerance during pregnancy. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl.2):147-149.
79. Branchtein L, Schmidt MI, Matos MC, Yamashita T, Pousada JM, Duncan BB. Short stature and gestational diabetes in Brazil. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabetologia* 2000; 43:848-851.
80. Rudra CB, Sorensen TK, Leisenring WM, Dashow E, Williams MA. Weight characteristics and height in relation to risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 2007; 165:302-308.
81. Kousta E, Lawrence NJ, Penny A, Millauer BA, Robinson S, Johnston DG, McCarthy MI. Women with history of gestational diabetes of European and South Asian origin

are shorter than women with normal glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes UK. Diabet Med* 2000;17:792-797.

82.Ogonowski J, Miazgowski T. Are short women at risk for gestational diabetes mellitus? *Eur J Endocrinol* 2010;162:491-497.

83.Lo JC, Feigenbaum SL, Escobar GJ, Yang J, Crites YM, Ferrara A. Increased prevalence of Gestational Diabetes among women with diagnosed Polycystic Ovary Syndrome. A population-based study. *Diabetes Care* 2006; 29:1915-1917.

84.Tobias DK, Bowers K, Zhang C, VanDam RM, HU FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34:223-229.

85.Dye TD, Knox KL, Artal R, Aubry RH, Wojtowycz MA. Physical activity, obesity and diabetes in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1977; 166:961-965.

86.Dempsey JC, Butler CL, Sorensen TK, Lee I-M, Thompson ML, Miller RS, Frederick IO, Williams MA. A case-control of maternal recreational physical activity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66:203-215.

87.Rudra CB, Williams MA, Lee I-M, Miller RS, Sorensen TK. Perceived exertion in physical activity and risk of gestational diabetes. *Epidemiology* 2006; 17:31-37.

88.Luoto R, Kinnunen T, Aittasalo M, Kolu P, Raitanen J, Ojala K, Mansikkamäki K, Lamberg S, Vasankari T, Komulainen T, Tulokas S. Primary prevention of Gestational Diabetes Mellitus and Large-for Gestational-age newborns by lifestyle counseling: A Cluster-Randomized controlled trial. *PLOS Medicine* 2011; 8:e1001036:1-11.

89.Senti J, Thiele DK, Miller Anderson C. Maternal Vitamin D status as a critical determinant in Gestational Diabetes. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2012; 41:328-338.

90.Burris HH, Rifas-Shiman SL, Kleiman K, Litonua AA, Huh S.Y, Rich-Edward W, Camargo CA, Gilman MW. Vitamin D deficiency in pregnancy and Gestational Diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:235-236.

91.Tarim E, Kilicdag E, Bagis T, Ergin T. High maternal hemoglobin and ferritin values as risk factors for gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84(3):259-261.

92.Qui CH, Zhang C, Galaye B, Enquobahrie DA, Frederick IO, Williams MA. Gestational Diabetes Mellitus in relation to maternal dietary hem iron and non hem iron intake. *Diabetes Care* 2011; 34:1564-1569.

- 93.Bo S, Menato G, Bardelli C, Lezo A, Signorile A, Repetti E, Massobrio M, Pagano G. Low socioeconomic status as a risk factor for gestational diabetes. *Diabetes Metab* 2002;28:139-140.
- 94.VibekeA, VanDerPloeg HP, Cheung NW, Huxley R.R, Bauman A.E. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 2008; 31:2288-2293.
- 95.Walicka M, Czerwińska E, Marcinowska-Suchowierska E. Cukrzyca a ciąża. *Postępy Nauk Med* 2010; 5:360-368.
- 96.Murlewska J, Pietryga M, Bagnosz-Magnuszevska A, Zawiejska A, Brązert J, Gadzinowski J, Wender-Ożegowska E. Konsekwencje położnicze niewyrównanej metabolicznie cukrzycy ciążowej– analiza przypadku klinicznego. *Ginekol Pol* 2011; 82:627-631.
- 97.Prior MJ, Gopinth D, Schram CMH. Gestational Diabetes presenting as diabetic ketoacidosis. Abstract, *ADS Fetal Neonatal Ed* 2011; 78:748-756.
- 98.Bedalov A, Balasubramanyam A. Glucocorticoid-induced ketoacidosis in Gestational Diabetes:sequela of the acute of preterm labor. A case report. *Diabetes Care* 1997; 20:922-924.
- 99.Malinowska-Polubiec A, Czajkowski K, Sotowska A, Zareba-Szczudlik J, Świetlik A, Tołłoczko J, Kornacka MK. Zgony okołoporodowe i wady wrodzone w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2008;1(3):169-174.
- 100.Królak-Olejniki B, Adamowicz R.,Grzonka D, Muszer M, Łagan J. Wady rozwojowe u noworodków matek z cukrzycą ciążową hospitalizowanych w Klinice Perinatologii i Ginekologii w Zabrze. *Postępy Neonatologii* 2010;2(16):52-54.
- 101.Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Levenok J. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002; 100:925-930.
- 102.Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Major congenital malformations in women with gestational diabetes mellitus:a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28:252-257.
- 103.Aberg A,Westbom L, Källén B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev* 2001; 61:85-95.
- 104.Bręborowicz GH (red.). *Położnictwo i ginekologia tom 2*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; ISBN 978-83-200-3927-6.

- 105.Szejniuk W, Szymankiewicz M. Makrosomia i inne zaburzenia występujące u noworodka matki z cukrzycą. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2008; 1:253-259.
- 106.Małecki MT, Cyganek K. Nowoczesna insulinoterapia w ciąży powikłanej cukrzycą. *Przegląd Ginekologiczno-Położniczy* 2009, 9:109-112.
- 107.Kerenyi Z, Tomas G, Kivimäki M, Peterfalvi A, Madarasz E, Bosnyak Z, Tabak AG. Maternal glycemias and risk of large-for-gestational-age babies in a population-based screening. *Diabetes Care* 2009;32:2200-2205.
- 108.The HAPO Study Cooperative Resarch Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J of Med* 2008; 358:1991-2002.
- 109.The HAPO Study Cooperative Resarch Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome(HAPO) Study. Associations with neonatal antropometrics. *Diabetes* 2009;58:453-459.
- 110.Kaim I, Cyganek K, Wójtowicz A, Hebda-Szydło A, Małecki M, Reron A. Przebieg ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową typu 1 i 2 i cukrzycą ciążową. *Przegląd Ginekoogiczno-Położniczy* 2009; 9:121-125.
- 111.Schaefer-Graf UM, Dudenausen J, Graf K, Vetter K, Kulbacka I, Herrera E, Kijos SL. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31:1858-1863.
- 112.Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine* 2002;19:4-55.
- 113.Bronisz A, Barczyńska T, Jurecka A, Sobis-Żmudzińska M, Kamińska A, Ruprecht Z, Szymański W, Junik R. Analiza wybranych parametrów wpływających na masę ciała noworodka u kobiet z cukrzycą ciążowych. *Ginekol Pol* 2005;76:949-954.
- 114.Kitajima M, Oka S,Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum trigliceride at 24-28 weeks gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol* 2001; 97:776-780.
- 115.Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy-are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24:515-525.
- 116.Ate'gbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, MiledA, Grissa A, Jerbi, Tabka Z, Khan NA. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4137-4143.
- 117.Wiznitzer A, Furman B, Zuili I, Shany S, Reece EA, Mazor M. Cord leptin level and fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 2000; 96:707-713.

118. Wang J, Wang SH, Shang LX, Dong X, Wang X, Zhang F, Wu N, Xu LM, Ye YY. Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical and maternal serum with fetal macrosomia. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36:533-537.
119. Velliga A, Zawiejska A, Harreiter J, Buckley B, Di Cianni G, Lapolla A, Corcoy R, Simmons D, Adelantado JM, Damm P, Desoye G, Devlieger R, Hill D, Kautzky-Willer A, Klemetti M, Mathiesen E, Rebollo P, Snoek F, Tikkanen M, Timmerman D, Van Assche A, Van Poppel M, Wender- Ożegowska E, Dunne F. Associations of Body Mass Index (maternal BMI) and gestational diabetes mellitus with neonatal and maternal pregnancy outcomes in a Multicentre European Database (Diabetes and Pregnancy Vitamin D and Lifestyle Intervention for Gestational Diabetes Mellitus Prevention). *ISRN Obesity*, 2012; ID: 424010.
120. Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, Schmidt MM, Mullen JA, LeBlanc ES, Pettitt DJ. Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. *Obstet Gynecol* 2008; 112:1007-1014.
121. Ouzounian JG, Hernandez GD, Korst LM, Montoro MM, Battista LR, Walden CL, Lee RH. Pre-pregnancy weight and excess weight gain are risk factors for macrosomia in women with gestational diabetes. *J Perinatol* 2011; 31(1):717-21.
122. Gutaj P, Wender- Ożegowska E, Mantaj U, Zawiejska A, Brązert J. Matczyny BMI oraz przyrost masy ciała w ciąży i ich wpływ na wyniki położnicze u kobiet z cukrzycą ciążową. *Ginekol Pol* 2011; 82:827-833.
123. The HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study. Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012; 35:780-786.
124. Metha S, Nuamah I, Kalhan S. Altered diastolic function in asymptomatic infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetes* 1991; 40(Suppl.2):56-60.
125. Wong ML, Wong WHS, Cheung YF. Fetal myocardial performance in pregnancies complicated by gestational impaired glucose tolerance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:395-400.
126. Chu C, Gui YH, Ren YY, Shi LY. The impacts of maternal gestational diabetes mellitus (GDM) on fetal hearts. *Biomed Environ Sci* 2012; 25:15-22.
127. Wilczyński J, Dziatosz K. Cukrzyca ciążowa- ryzyko dla matki i jej dziecka. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2009; 2:85-89.
128. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl.7):246-250.

- 129.Rajewski P, Walaśkiewicz K, Rajewski P, Napiórkowska K. Analiza zakażeń układu moczowego u kobiet z cukrzycą ciężarnych. *Przeгляд Kardiologicheskii* 2007; 2:168-172.
- 130.Kim C. Gestational diabetes:risk, management, and treatment options. *Int J Women's Health* 2010;2:339-351.
- 131.Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J of Med* 1983; 308:242-5.
- 132.Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ. Effect of diabetes in pregnancy on offspring:follow-up research in the Pima Indians. *J Matern Fetal Med* 2000;9:83-88.
- 133.Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007;30(suppl.2):169-174.
- 134.Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl.2):B142-149.
- 135.Boerschmann H, Oflüger M, Henneberger L, Ziegler A-G, Hummel S.Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33:1845-1849.
- 136.Wróblewska-Seniuk K, Wender-Ożegowska E, Szczapa J. Long-term effects of diabetes during pregnancy on the offspring. *Pediatr Diabetes* 2009;10:432-440.
- 137.Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Rossi R, Bühner C, Harder T, Plegmann A, Vetter H, Kordonouri O. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1745-1750.
- 138.Kim SY, England L, Sharma JA, Njoroge T. Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring: a systematic review. *Exp Diabetes Res* 2011; ID:541308, 9 pages.
- 139.Dabelea D, Crume T. Maternal environment and transgenerational cycle of obesity and diabetes. *Diabetes* 2011;60:1849-1855.
- 140.Gach A, Młynarski W. Zaburzenia homeostazy glukozy, jako przyczyna niedoboru urodzeniowej masy ciała-udział czynników genetycznych. *Przeg Pediatr* 2007; 37:303-307.
- 141.Fernandez-Morera JL, Rodriguez-Rodero S, Menendez-Torre E, Fraga F.

The possible role of epigenetics in gestational diabetes: cause, consequence, or both. *Obstetrics and Gynecology International* 2010;ID:605163, 7 pages.

142. Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons R. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest* 2008;118:2316-2324.

143. Bouchard L, Thibault S, Guay S-P, Santure M., Monpetit A, ST-Pierre J, Perron P, Brisson D. Leptin gene epigenetic adaptation to impaired glucose metabolism during pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:2436-2441.

144. Yessoufou A, Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and concept of „metabolic memory“. *Exp Diabetes Res* 2011;ID:218598, 12 pages.

145. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen D, Lauenborg J, Damm P. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:340-346.

146. Cho NH, Silverman BL, Rizzo TA, Metzger BE. Correlations between the intrauterine metabolic environment and blood pressure in adolescent offspring of diabetic mothers. *J Pediatr* 2000; 136:587-592.

147. Tam WH, Wan Ma RCh, Yang X, Li AM, Choi Ko GT, Pik Shang Kong A, Tzu Hsi Lao T, Ho Ming Chan M, Wai Kei Lam C, Chung Ngor Chan J. Glucose intolerance and cardiometabolic risk in adolescents exposed to maternal gestational diabetes. A 15-year follow-up study." *Diabetes Care* 2010; 33:1382-1384.

148. Manderson JG, Mullan B, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, McCance DR. Cardiovascular and metabolic abnormalities in the offspring of diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2002; 45:991-996.

149. Marco LJ, McCloskey K, Vuillermin PJ, Burgner D, Said J, Ponsonby A-L. Cardiovascular disease risk in the offspring of diabetic women: the impact of the intrauterine environment. *Exp Diabetes Res* 2012;ID:565160, 10 pages.

150. Koklu E, Akcakus M, Kurtoglu S, Yikilmaz A, Coskun A, Gunes T. Aortic intima-media thickness and lipid profile in macrosomic newborns. *Eur J Peadiatr* 2007;166: 333-338.

151. Ornoy A, Wolf A, Ratzon N, Greenbaum C, Dulitzky M. Neurodevelopmental outcome at early school age of children born to mothers with gestational diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:F10-F14.

152. Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Wolf A, Dulitzky M. School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine gross motor impairment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(suppl1): 681-689.
153. Ornoy A. Growth and neurodevelopment outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 3: 104-113.
154. Van Lieshout RJ, Voruganti LP. Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of evidence and putative mechanisms. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33:395-404.
155. Ferrara A, Hedderson MM, Albright ChL, Ehrlich SF, Quesenberry ChP, Peng T, Feng J, Ching J, Crites Y. A pregnancy and postpartum lifestyle intervention in women with gestational diabetes mellitus reduces diabetes risk factors. *Diabetes Care* 2011; 34:1519-1525.
156. Kitzmiller JL, Dang-Kilduff L, Taslimi MM. Gestational diabetes after delivery. Short-term management and long-term risks. *Diabetes Care* 2007; 30(suppl.2):225-235.
157. Cypryk K, Loba J, Wilczyński J, Czupryniak L, Grabowska M. Ocena gospodarki węglowodanowej u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową. *Ginekol Pol* 1994;65:665-670.
158. Buraczyk M, Kinalski M, Kinalska I. Występowanie zaburzeń tolerancji glukozy u kobiet po przebyciu cukrzycy ciążowej. *Przegląd kardiologiczny* 2007;2,3:163-167.
159. Konarzewska J, Wójcikowski Cz. Ryzyko wystąpienia cukrzycy po ciąży powikłanej cukrzycą ciążową. *Ginekol Pol* 2004;10:754-759.
160. Ogonowski J, Miazgowski T. The prevalence of 6 weeks postpartum abnormal glucose tolerance in Caucasian women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84(3):239-244.
161. Malinowska-Polubiec A, Czajkowski K. Ryzyko cukrzycy po przebytej cukrzycy ciążowej-przegląd piśmiennictwa. Część I. Ryzyko cukrzycy po cukrzycy ciążowej. *Diabetol Prakt* 2005; 6:126-135.
162. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kijos SL. Clinical predictors for a high risk for development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(4):751-756.



163. Konarzewska J, Wójcikowski Cz. Znaczenie rokownicze wybranych czynników ryzyka cukrzycy po ciąży powikłanej cukrzycą ciążową (GDM). *Diabetologia Dośw Klin* 2004; 4:373-377.
164. Tovar A, Chasan-Taber L, Eggleston E, Oken E. Postpartum screening for diabetes among women with history of gestational diabetes mellitus. *Prev Chronic Dis* 2011;8:A124(1-11).
165. Fuchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler AG. Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multicenter study. *Diabetes* 1997; 46:1459-1467.
166. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30:1314-1319.
167. Ferrara A, Peng T, Kim C. Trends in postpartum diabetes screening and subsequent diabetes and impaired fasting glucose among women with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32:269-274.
168. O'Sullivan JB. Subsequent morbidity among gestational diabetic women. W: Sutherland HW, Stowers JM. *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and Newborn*, Churchill Livingstone, Edinburg 1984:174-180.
169. Lauenborg J, Mathiesen E, Torben H, Glümer Ch, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Hornnes P, Pedersen O, Damm P. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4004-4010.
170. Verma A, Boney Ch, Tucked R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3227-3235.
171. Wender-Ozegowska E, Sporna M, Zawiejska A, Sporna A, Brązert J. Wykładniki zespołu metabolicznego u kobiet po przebytej cukrzycy ciążowej. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117:457-461.
172. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hanley JG. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:670-677.
173. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:1668-1669.

- 174.Vrachnis N, Augoulea A, Iliodromiti Z, Lambrinouadaki I, Sifakis S, Creatsas G. Previous gestational diabetes mellitus and markers of cardiovascular risk. *Int J Endocrinol* 2012;ID:458610, 6 pages.
- 175.Crowther C and the ACHOIS Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J of Med* 2005;352:2477-2486.
- 176.Landon MB, Spong CY, Thom E et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J of Med* 2009; 361:1339-1348.
- 177.Alwan N,Tuffnell DJ, West J. Treatment for gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;3:CD003395(online).
- 178.Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of non treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:989-997.
- 179.Hartling L, Dryden DM,Guthrie A, [et al].Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S.Preventive Service Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research.*Ann Intern Med* 2013; 159:123-129.
- 180.Peterson CM, Jovanovic L. Glycosylated proteins in normal and diabetic pregnancy. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986;277:107-111.
- 181.Nasrat HA, Ajabnoor MA, Ardawi MS. Fructosamine as screening-test for gestational diabetes mellitus:reappraisal. *Int J Gynecol Obstet* 1991;34:27-33.
- 182.Skupień J, Gorczyńska-Kosiorz S, Klupa T, Wanic K, Button EA, Sieradzki J, Małecki M. Clinical application of 1,5-Anhydroglucitol measurements in patients with Hepatocyte Nuclear Factor-1 Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Diabetes Care* 2008; 31:1496-15001.
- 183.Pal A, Farmer AJ, Dudley Ch, Selwood MP, Barrow BA, Klyne R, Grew JP, McCarthy MI, Gloyn AL, Owen KR. Evaluation of serum 1,5 anhydroglucitol levels as a clinical test to differentiate subtypes of diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:252-257.
- 184.Nowak N, Cyganek K, Matejko B, Małecki M. Evaluation of 1,5-anhydroglucitol as marker of glycaemic control and birth weight in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. [www.easd.org](http://www.easd.org). 48th EASD Annual Meeting, Berlin 1-5 October 2012, Abstracts:1065.
- 185.Freinkel N, Jasimovich MD. Report of Workshop Chairmen. Summary and Recommendation. *Diabetes Care* 1980;3:499-501.
- 186.Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Clin Nutr* 1985;42:1351-1355.

187. Metzger BE and the Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Third Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40(Suppl.2):197-201.
188. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF consultation. Geneva 2006.
189. Zalecenia Zespołu Ekspertów do spraw wczesnego rozpoznawania cukrzycy w ciąży, powołanego przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. *Diabetologia Pol*;1994,1:80-81.
190. PTG. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą. Wojnowo, 9-10 września 2005.  
<http://www.stomik.com/pliki/rekomendacjaczukrzyca.pdf>.
191. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2005. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt* 2004; 5 (Supp.D):1-36.
192. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą. *Ginekol Pol* 2011; 82:474-479.
193. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, Baghurst P, Robinson JS. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:307-312.
194. Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *Am J Perinatol* 1999;16:269-275.
195. Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ, Cohen HR, McArthur K, Holzappel S, Biringer A. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. *Diabetes Care* 1998, 21(Suppl 2):B33-B42.
196. Bonomo M, Corica D, Mion E, Gonçalves D, Motta G, Merati R, Ragusa A, Morabito A. Evaluating the therapeutic approach in pregnancies complicated by borderline glucose intolerance: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2005; 22:1536-1541.
197. Han S, Crowther CA, Middleton P. Interventions for pregnant women with hyperglycaemia not meeting gestational diabetes and type 2 diabetes diagnostic criteria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;18:CD009037.

198. Crowther CA, Hauge WM, Middleton PhF, Baghurst PA, McPhee AJ, Tran TS, Yelland LN, Ashwood P, Han S, Dodd JM, Robinson JS for the IDEAL Study Group. The IDEAL study: investigation of dietary advice and lifestyle for women with borderline gestational diabetes: a randomised controlled trial-study protocol. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012;12:2-8.
199. Huynh J, Ratnaike S, Bartalotta C, Permezel M, Houlihan C. Challenging the glucose challenge test. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:22-25.
200. Nicholson WK, Fleisher LA, Fox HE, Powe N.R. Screening for gestational diabetes mellitus. A decision and cost-effectiveness analysis of four screening strategies. *Diabetes Care* 2005;28:1482-1484.
201. Meltzer SJ, Snyder J, Penrod JR, Nudi M, Morin L. Gestational diabetes mellitus screening and diagnosis: a prospective randomized controlled trial comparing costs of one-step and two-step methods. *BJOG*: 2010;117(4):407-415.
202. Naylor CD, Phil D, Sermer M, Chen E, Farine D for the Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J of Med* 1997;337:1591-1596.
203. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973;16:895-899.
204. Lavin JP. Screening of high-risk and general populations for gestational diabetes. Clinical application and cost analysis. *Diabetes* 1985;34(Supp.2):24-27.
205. Konarzewska J, Królikowska B, Olszewski J, Łukaszuk K, Wójcikowski Cz. Czynniki predysponujące do wystąpienia cukrzycy u kobiet w ciąży. *Diabetologia Dośw Klin* 2002; 2:77-81.
206. Cypryk K, Szymczak W, Czupryniak L, Sobczak M, Lewiński A. Cukrzyca ciążowa- analiza czynników ryzyka. *Endokrynol Pol* 2008;59:393-397.
207. Cosson E, Benbara A, Pharisien I, Nguyen MT, Revaux A, Lormeau B, Sandre-Banon D, Assad N, Pillegand C, Valensi P, Carbillon L. Diagnostic and prognostic performances over 9 years of a selective screening strategy for gestational diabetes mellitus in a cohort of 18775 subjects. *Diabetes Care* 2013; 36; 598-603 .
208. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, Pharisien I, Pariés J, Valensi P, Lormeau B, Bolie S, Uzan M, Attali JR. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab* 2006;32:140-146.
209. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, O'Meara NM, Firth RG. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabe-

- tes mellitus: detection rates, gestational at diagnosis and outcome. *Diabet Med* 2000; 17:26-32.
210. Weeks JW, Major CA, de Veciana M, Morgan MA. Gestational diabetes: does the presence of risk factors influence perinatal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1003-1007.
211. Moses RG, Moses J, Davis WS. Gestational diabetes: do lean young caucasian women need to be tested? *Diabetes Care* 1998;21(11):1803-1806.
212. McElduff A, Goldring J, Gordon P, Wyndham L. A direct comparison of the measurement of a random plasma glucose and a post-50g glucose load glucose, in the detection of gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; 34(1):28-30.
213. Van Leeuwen M, Zweers EJK, Opmeer BC, Van Ballegooie E, Brugge HG, De Valk HW, Mol BWJ, Visser GHA. Comparison of accuracy measures of two screening tests for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:2779-2784.
214. Atilano LC, Lee-Parritz A, Lieberman E, Cohen AP, Barbieri RL. Alternative methods of diagnosing gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(5Pt1):1158-1161.
215. Perucchini D, Fischer U, Spinass GA, Huch R, Huch A, Lehmann R. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *BMJ* 1999; 25:812-815.
216. Agarwal MM, Dhath GS, Punnose J, Koster G. Gestational diabetes in a high-risk population: using the fasting plasma glucose to simplify the diagnostic algorithm. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2005;120:39-44
217. Agarwal MM, Dhath GS, Shah SM. Gestational diabetes mellitus. Simplifying the International Association of Diabetes and Pregnancy diagnostic algorithm using fasting plasma glucose. *Diabetes Care* 2010; 33:2018-2020
218. Agarwal MM, Weigl B, Hod M. Gestational diabetes screening: the low-cost algorithm. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;115(Suppl.1):S30-S33.
219. Agarwal MM, Dhath GS, Punnose J. Gestational diabetes: utility of fasting plasma glucose as a screening test depends on the diagnostic criteria. *Diabetic Medicine* 2006;23:1319-1326.
220. Mahdavian M, Hivert M-F, Baillargeon J-P, Menard J, Ouellet A, Ardilouze J-L. Gestational diabetes mellitus: simplifying the International Association of Diabetes and Pregnancy Diagnostic Algorithm Using Fasting Plasma Glucose. Comment on Agarwal, Dhath, and Shah. *Diabetes Care* 2010; 33:e145.

221. Bonomo M, Gandini ML, Mastropasqua A, Begher C, Valentini U, Faden D, Morabito A. Which cutoff level should be used in screening for glucose intolerance in pregnancy? Definition of screening methods for Gestational Diabetes Study Group of the Lombardy Section of the Italian Society of Diabetology. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:179-185.
222. Van Leeuwen M, Louwense MD, Opmeer BC, Limpens J, Serlie MJ, Reitsma JB, Mol BWJ. Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BJOG* 2012;119:393-401.
223. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, Cohen HR, McArthur K, Holzappel S, Biringer A et al. Impact of time since last meal on the gestational glucose challenge test. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project." *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:607-616.
224. Espinosa de los Monteros A, Parra A, Cariño N, Ramirez A. The reproducibility of the 50-g, 1-hour glucose screen for diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;82(4 Pt 1):515-518.
225. McElduff A, Hitchman R. Screening for gestational diabetes: the time of day is important. *Med J Aust* 2002;176(3):136.
226. Goldberg RJ, Ye Ch, Sermer M, Connelly PW, Hamley AJG, Zinman B, Retnakaran R. Circadian variation in the response to the glucose challenge test in pregnancy. Implications for screening for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35:1578-1584.
227. Klimt ChR, Prout TE, Bradley RF, Dolger H, Fisher G, Gastineau CF, Marks H, Meinert CL, Schumacher OP. Standardization of the Oral Glucose Tolerance Test. Report of the Committee on Statistics of the American Diabetes Association June 14, 1968. *Diabetes* 1969;18:299-310.
228. Carpenter M W, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-773.
229. IADPSG Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676-682.
230. Ferrara A, Hedderon MM, Quesenberry ChP, Selby JV. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care* 2002;25:1625-1630.

- 231.Cheng YW, Block-Kurbisch I, Caughey AB. Carpenter-Coustan criteria compared with the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2009;114:326-332.
- 232.Schmidt MI and Associates for The Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g Oral Glucose Tolerance Test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001; 24:1151-1155.
- 233.Pullen F, Grenfell A. The diagnosis of gestational diabetes in a multiethnic population; which diagnostic criteria should be used with respect to maternal outcome? *Pract Diab Int* 2002;19:279-282.
234. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, Prikoszovich T, Steiner H, Shnawa N, Schernthaner G, Birnbacher R, Schneider B, Marth Ch, Roden M, Lechleitner M. The impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in Central European women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1689-1695.
- 235.Sacks DA and Associates for The HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centres based on IADPSG Consensus Panel-recommended criteria. *Diabetes Care* 2012;35:526-528
- 236.Metzger BE, Bybee DE, Freinkel N, Phelps RL, Radvany RM, Vaisrub N. Gestational diabetes mellitus. Correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. *Diabetes* 1985;34(Suppl.2):111-115.
- 237.Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, Carr SR. Gestational diabetes:predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(4):1139-1144.
- 238.Damm P. Gestational diabetes mellitus and subsequent development of overt diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 1998;45:495-509.
- 239.Kim HS, Chang KH, Yang JI, Yang SC, Lee HJ,Ryu HS. Clinical outcomes of pregnancy with one elevated glucose tolerance test value. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78(2):131-138.
- 240.Corrado F,Di Benedetto A, Cannata ML, Cannizzaro D ,Giordano D, Indorato G, Rizzo P, Stella NC, D'Anna R. A single abnormal value of the glucose tolerance test is related to increased adverse perinatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(7):597-601.

241. Bhat RA, Venkatesh D, Kumar PN. Influences of one elevated glucose tolerance test value on pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet* 2006;6 :DOI:10.5580/1f6e.
242. Szymańska M, Bomba-Opoń DA, Celińska AM, Wielgoś M. Diagnostyka cukrzycy ciążowej a występowanie hipertrofii płodu (LGA). *Ginekol Pol* 2008;79:177-181.
243. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of the WHO consultation on obesity. Geneva 1998.
244. Reinhardt JA, van der Ploeg HP, Grzeżdzulka R, Timperley JG. Implementing life change through phone-based motivational interviewing in rural-based women with previous gestational diabetes mellitus. *Health Promot J Austr* 2012;23:5-9.
245. HAPO Study Cooperative Research Group. Special communication. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynecol Obstet* 2002;78:69-77.
246. ADA Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl):S11-S61.
247. Janus S. Analiza jakości opieki perinatalnej w Polsce w latach 1996-2010. Rozprawa na stopień doktora medycyny; Poznań 2011.
248. Surkan PJ, Chung-Cheng H, Johansson ALV, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol* 2004; 104:720-726.
249. Zhang X, Decker A, Platt RW et al. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *AM J Obstet Gynecol* 2008;198:517.e1-517.e6.
250. Voldner N, Qvigstad E, Frosli KF, Godang K, Henriksen T, Bollerslev J. Increased risk of macrosomia among overweight women with high gestational rise in fasting glucose. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23:74-81.
251. Ricart W, López J, Mozas J et al. Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDM Thresholds. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 2005; 48:1736-1742.
252. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of pre-pregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care* 2013;36:56-62.
253. Retnakaran R, Ye C, Hanley AJ, et al. Effect of maternal weight, adipokines, glucose intolerance and lipids on infant birth weight among women without gestational diabetes mellitus. *CMAJ* 2012;184:1353-1360



- 254.O'Sullivan EP,Avalos G, O'Reilly M, Dennedy MC, Gaffney G, Dunne F on behalf of the Atlantic DIP collaborators. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia* 2011;54:1670-1675.
- 255.Disse E, Graeppi-Dulac J, Joncour-Mills G, Dupuis O, Thivolet C. Heterogeneity of pregnancy outcomes and risk of LGA neonates in Caucasian females according to IADPSG criteria for gestational diabetes mellitus.*Diabetes Metab* 2013; 39:132-138.
- 256.Bodmer-Roy S, Morin L, Cousineau J, Rey E. Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Obstet Gynecol* 2012;120:746-752.
257. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycaemia in normal pregnancy. Should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 2011;34:1660-1668.
- 258.Jenum AK, Morkrid K, Sletner L et al. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166:317-324
- 259.Benhalima K, Hanssens M, Devlieger R, Verhaeghe J, Mathieu Ch. Analysis of pregnancy outcomes using the new IADPSG recommendation compared with the Carpenter and Coustan Criteria in an area with a low prevalence of gestational diabetes. *Int J Endocrinol* 2013; ID 248121.
- 260.Reyes-Muñoz E, Parra A, Castillo-Mora A, Ortega-González C. Effect of the diagnostic criteria of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups on the prevalence of gestational diabetes mellitus urban Mexican women: a cross-section study. *Endocr Pract* 2012; 18:146-151.
- 261.Sivappriyan S, Das S, Patel D, Modder J. Potential impact on service provision using different diagnostic criteria for GDM-A retrospective analysis of OGTT data in a London teaching hospital. [www.easd.org](http://www.easd.org). 48th EASD Annual Meeting, Berlin 1-5 October 2012, Abstract:1089.
- 262.Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. WHO/NMH/MND/13.2, Geneva 2013.

