

**Markery predykcji stanu przedrzucawkowego
a przebieg ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową**

lek. Grzegorz Poprawski

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

promotor: prof. dr hab. Jacek Brązert

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

Poznań 2014

Praca wykonana ze środków grantu promotorskiego N N407 098140

Markers to predict preeclampsia and pregnancy complicated by pregestational diabetes mellitus

Słowa kluczowe: stan przedrzucawkowy, nadciśnienie ciążowe, cukrzyca przedciążowa, pierwsze badanie prenatalne, test podwójny

Key words: preeclampsia, gestational hypertension, pregestational diabetes, the 11⁺⁰-13⁺⁶ weeks scan, combined test

**Markery predykcji stanu przedrzucawkowego
a przebieg ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową**

*Dziękuję promotorowi
prof. dr hab. med. Jackowi Brązertowi
za patronat naukowy i bezcenne wskazówki,
bez których nie powstałaby ta
rozprawa doktorska oraz całemu zespołowi
Kliniki Położnictwa i Chorób Kobietych
za okazaną pomoc i wsparcie.*

**Markery predykcji stanu przedrzucawkowego
a przebieg ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową**

*Rozprawę doktorską dedykuję
żonie Annie i dzieciom:
Janowi, Gabrieli i Michalinie*

SPIS TREŚCI		Strona
	WYKAZ SKRÓTÓW	7
I	WSTĘP	10
1.1	Wprowadzenie	10
1.2	Kryteria diagnostyczne nadciśnienia tętniczego w ciąży	10
1.3	Czynniki matczyne jako markery predykcji stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego	11
1.4	Pomiar ciśnienia tętniczego krwi	13
1.5	Analiza przepływu krwi w tętnicach macicznych	13
1.6	Markery biochemiczne predykcji stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego	15
1.6.1	Markery biochemiczne aberracji chromosomowych	15
1.6.2	Markery biochemiczne prawidłowej funkcji śródbłonna	16
1.7	Cukrzyca i jej wpływ na śródbłonek naczyń krwionośnych	17
1.8	Ciąża powikłana cukrzycą	18
1.9	Wpływ stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego na przebieg ciąży i wynik położniczy	21
II	CELE PRACY	23
III	METODYKA BADAŃ	24
3.1	Analizowana populacja	24
3.2	Plan badania	25
3.3	Badanie podmiotowe	29
3.4	Ocena wyrównania metabolicznego	29
3.5	Pomiar ciśnienia tętniczego krwi	29
3.6	Badania biochemiczne	30
3.7	Badanie ultrasonograficzne	33
3.7.1	I badanie ultrasonograficzne	33
3.7.2	Badania ultrasonograficzne w późniejszych tygodniach ciąży	34
3.8	Kryteria oceny stanu noworodka	35
3.9	Analiza statystyczna	36
IV	WYNIKI	38
4.1	Charakterystyka analizowanej populacji	38
4.2	Analiza wyników testu podwójnego	42

**Markery predykcji stanu przedrzucawkowego
a przebieg ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową**

Spis treści

4.3	Analiza ryzyka stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w I trymestrze ciąży	45
4.4	Markery stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego oraz wyrównanie metaboliczne w II, III trymestrze ciąży i okresie okołoporodowym	55
4.5	Wynik położniczy	73
4.6	Siła predykcyjna poszczególnych markerów preeklampsji i nadciśnienia ciążowego w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową	77
4.7	Siła predykcyjna poszczególnych markerów preeklampsji i nadciśnienia ciążowego w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową – krzywe ROC	84
4.8	Korelacja markerów stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego z wyrównaniem metabolicznym ciężarnych	91
V	DYSKUSJA	98
5.1	Test podwójny	98
5.2	Markery stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w 11 ⁺⁰ -13 ⁺⁶ tygodniu ciąży	100
5.3	Przydatność markerów stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w predykcji zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową	103
5.4	Korelacja markerów stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego z wyrównaniem metabolicznym ciężarnych z cukrzycą przedciążową	106
5.5	Markery stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w II i III trymestrze ciąży w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową	107
5.6	Analiza przebiegu ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym lub nadciśnieniem ciążowym u ciężarnych z cukrzycą przedciążową	108
5.7	Wynik położniczy w ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym lub nadciśnieniem ciążowym u ciężarnych z cukrzycą przedciążową	111
VI	PODSUMOWANIE	113
VII	WNIOSKI	115
VIII	STRESZCZENIE	116
IX	ABSTRACT	118
X	PIŚMIENNICTWO	120

WYKAZ SKRÓTÓW

- AC – abdominal circumference - obwód brzucha płodu
- AGEs – advanced glycation end-products – końcowe produkty glikacji białka
- AUC – area under curve – pole powierzchni pod krzywą
- beta-HCG – wolna podjednostka β gonadotropiny kosmówkowej
- BE – base excess - niedobór zasad [mmol/l]
- BMI – body mass index – wskaźnik masy ciała [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$]
- BMI NP - body mass index non pregnant – wskaźnik masy ciała przed zajściem w ciążę [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$]
- BPD – biparietal diameter – wymiar dwuciemienny płodu
- Chol. – cholesterol całkowity
- ClCr – klirens kreatyniny [ml/min]
- Cr – stężenie kreatyniny w surowicy krwi żyłnej [mg/dl]
- CRL – crown-rump length – długość ciemieniowo-siedzeniowa [mm]
- Cut-off point – proponowany punkt odcięcia
- Δ masy – delta masy – przyrost masy ciała od początku trwania ciąży do dnia badania [kg]
- D – maksymalna prędkość rozkurczowa
- DR – detective rate – wskaźnik wykrywalności
- DUB – dobowa utrata białka [g/24h]
- DV – ductus venosus – przewód żylny
- EFW – estimated fetal weight – szacowana masa płodu
- EPE – early preeclampsia – stan przedrzucawkowy, którego wystąpienie było powodem zakończenia ciąży przed 34 tygodniem ciąży
- ESC - European Society of Cardiology – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
- ESH – European Society of Hypertension – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
- FL – femur length – długość kości udowej płodu
- FMF – The Fetal Medicine Foundation – Fundacja Medycyny Płodowej
- FPR – false positive rate – odsetek fałszywie dodatnich wyników
- GDM – gestational diabetes mellitus – cukrzyca ciążowa
- GH – gesational hypertension – nadciśnienie ciążowe

Hb – stężenie hemoglobiny [mg/dl]

HbA_{1c} – hemoglobina glikowana

HC – head circumference – obwód główki płodu

HDL – high density lipoprotein – lipoproteina wysokiej gęstości

HIF-1 α – hypoxia inducible factor 1 α – czynnik indukowany hipoksją 1 α

IUGR – intrauterine growth restriction – wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu

J – the Younden Index – indeks Youdena

LDL – low density lipoprotein – lipoproteina niskiej gęstości

LGA – large for gestational age – nadmierne wzrastanie płodu – hipertrofia

LLGA – masa noworodka powyżej 95 percentyla dla tygodnia ciąży i płci dziecka

LPE – late preeclampsia – stan przedrzucawkowy, którego wystąpienie nie było powodem zakończenia ciąży przed 34 tygodniem ciąży

LR – likelihood ratio – współczynnik prawdopodobieństwa dla proponowanego punktu odcięcia

MAP – mean artery pressure – średni ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]

Me (25 per; 75 per) – wartość mediany (wartość 25 percentyla; wartość 75 percentyla)

m.u.n. – masa urodzeniowa noworodka

MoM – wielokrotność mediany

NB – nasal bone – kość nosowa

NO – tlenek azotu

NOTCH – wcięcie wczesno rozkurczowe w fali przepływu tętnicy macicznej

NPV – negative predictive value – ujemna wartość predykcyjna

NT – nuchal translucency – przezierność karkowa

OD – odds ratio- iloraz szans

OGTT – oral glucose tolerance test – doustny test tolerancji glukozy

PAPP-A – pregnancy-associated plasma protein-A – osoczowe białko-A towarzyszące ciąży

PARA – rodność ciężarnej

PE – preeclampsia – stan przedrzucawkowy

PE+GH – wszystkie zaburzenia związane z regulacją ciśnienia tętniczego krwi pojawiające się w ciąży (stan przedrzucawkowy + nadciśnienie ciążowe)

PGI-2 – prostacyklina-2

pH - ujemny logarytm dziesiętny aktywności jonów hydroniowych wyrażonych
w molach na decymetr sześcienny

PI – pulsatility index - współczynnik pulsacji

PIH – pregnancy induced hypertension – nadciśnienie ciążowe

PGDM – pre-gestational diabetes mellitus – cukrzyca przedciążowa

PIGF – placental growth factor - łożyskowy czynnik wzrostu

PPV – positive predictive value – dodatnia wartość predykcyjna

PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

r^2 – kwadrat współczynnika korelacji Pearsona

RAGE - advanced glycation end-products receptor – receptory dla AGE

ROC – Receiver Operating Characteristic – Krzywe operacyjne odbiornika

RR_r – ciśnienie rozkurczowe krwi

RR_s – ciśnienie skurczowe krwi

r(X/Y) – współczynnik korelacji Pearsona

S – maksymalna prędkość skurczowa

SGA – small for gestational age - hypotrofia

sFlt-1 – soluble fmf-like tyrosine kinase-1 – rozpuszczalna kinaza tyrozynowa 1

SLS – siarczan laurylu sodu

Sn – sensitivity – czułość dla proponowanego punktu odcięcia

Sp – specificity – swoistość dla proponowanego punktu odcięcia

SSGA – masa noworodka poniżej 5 percentyla dla tygodnia ciąży i płci dziecka

Śr.glik – średnia dzienna glikemia

t.c. – tydzień ciąży

TG - triglicerydy

T.p. – total protein - białko całkowite w surowicy krwi żyłnej

TPU – total protein in urine – stężenie białka w moczu

USG – ultrasonografia / ultrasonograficzne

USG PTG – Sekcja ultrasonograficzna polskiego towarzystwa ginekologicznego

VEGF – vascular endothelial growth factor – śródbłonkowy czynnik wzrostu

VLDL – very low density lipoprotein – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości

V_{SR} – średnia prędkość przepływu

X±2SD – średnia wartość ± 2 odchylenia standardowe

I. Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Nadciśnienie ciążowe (PIH - pregnancy induced hypertension, GH - gestational hypertension) i stan przedrzucawkowy (PE - preeclampsia) stanowią jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności u ciężarnych. Stan przedrzucawkowy wikła 2,8% ciąż w krajach rozwijających się i stanowi przyczynę 63 000 zgonów ciężarnych kobiet rocznie [1]. W ostatnich latach prowadzi się wiele badań próbujących wyjaśnić to zjawisko i wyselekcjonować ciężarne, u których ryzyko wystąpienia nadciśnienia ciążowego i stanu przedrzucawkowego jest wyższe niż populacyjne. Z uwagi na powszechność diagnostyki prenatalnej między 11 a 13 t.c. badacze zajmujący się tym zagadnieniem kierują swoje zainteresowania właśnie na ten okres ciąży. Pozwoli to być może w przyszłości, już w pierwszym trymestrze ciąży, określić ryzyko zarówno wady chromosomalnej płodu, jak i wystąpienia stanu przedrzucawkowego lub nadciśnienia ciążowego.

Wyzwaniem dla współczesnej medycyny jest problem stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego u pacjentek z rozpoznaną cukrzycą przedciążową (PGDM). U kobiet chorujących na cukrzycę przyczyną zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego krwi jest mikroangiopatia, która zwiększa ryzyko chorób układu krążenia [2]. Naczynia krwionośne są często zmienione miażdżycowo i nie są w stanie zaadoptować się do zmian zachodzących w organizmie kobiety w okresie ciąży. Procesy te zwiększają ryzyko wystąpienia nadciśnienia ciążowego i stanu przedrzucawkowego.

Określenie przydatności markerów stanu przedrzucawkowego w ciążach powikłanych cukrzycą przedciążową pozwoli, być może, na wczesne włączenie leczenia hipotensyjnego, co zapobiegnie wystąpieniu groźnych dla życia matki i płodu powikłań.

1.2 Kryteria diagnostyczne nadciśnienia tętniczego w ciąży

Według obowiązujących obecnie kryteriów European Society of Hypertension (ESH) oraz European Society of Cardiology (ESC) [3], za nadciśnienie ciążowe uznaje się

nadciśnienie, które rozwija się po 20 t.c. i ustępuje do 42 dni po porodzie, a wartość ciśnienia tętniczego krwi uzyskana w dwóch pomiarach w odstępie minimum sześciu godzin musi być równa lub większa niż 140/90 mmHg. U ciężarnej nie stwierdza się znamiennego białkomoczu.

Przewlekłe nadciśnienie tętnicze, to ciśnienie tętnicze krwi równe lub wyższe 140/90 mmHg, występujące przed ciążą, lub pojawiające się do 20 t.c., Zwykle nie ustępuje do 42 dni po porodzie. Może mu towarzyszyć białkomocz.

Stan przedrzucawkowy (PE) – jest to nadciśnienie ciążowe z występującym równocześnie białkomoczem (>300 mg/24 godz. lub \geq ++ w teście paskowym).

Rzucawka – wystąpienie drgawek kloniczno-tonicznych w przebiegu stanu przedrzucawkowego.

Nadciśnienie tętnicze uprzednio istniejące z nałożonym nadciśnieniem wywołanym ciążą z białkomoczem – istniejące przewlekłe nadciśnienie tętnicze ze wzrostem wartości ciśnienia tętniczego krwi i białkomoczem > 300 mg/24godz występującym po 20 t.c.

Nadciśnienie tętnicze niesklasyfikowane przed ciążą - nadciśnienie tętnicze rozpoznane po 20 t.c. bez potwierdzenia prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego przed 20 t.c. Rozpoznanie powinno być zweryfikowane po 42 dniu porodu.

W wielu publikacjach wyróżnia się stan przedrzucawkowy wczesny (Early Preeclampsia - EPE) i późny (Late preeclampsia – LPE). Wczesny stan przedrzucawkowy to taki, którego wystąpienie było powodem zakończenia ciąży przed 34 t.c.

1.3 Czynniki matczyne jako markery predykcji stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego

Informacje uzyskane od pacjentki w trakcie badania przedmiotowego mogą znacząco pomóc w wyselekcjonowaniu ciężarnych, u których ryzyko wystąpienia PE i GH jest wyższe niż populacyjne. Poon i wsp. po przebadaniu grupy ponad 9000 ciężarnych wyselekcjonowali cechy, które mogą predysponować ciężarne do wystąpienia zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego krwi w trakcie ciąży [4]. U kobiet z obciążonym wywiadem w kierunku preeklampsji ryzyko wystąpienia wczesnego stanu przedrzucawkowego w obecnej ciąży było

czterokrotnie wyższe niż u pierwiastek, a ryzyko wystąpienia późnego stanu przedrzucawkowego - dwukrotnie wyższe, natomiast u wieloródek z ujemnym wywiadem wykazano, odpowiednio, ryzyko trzy- i czterokrotnie mniejsze. Równocześnie autorzy ci wykazali dziewięciokrotny wzrost ryzyka wczesnego stanu przedrzucawkowego u pacjentek z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym, które jednak nie miało w tych badaniach związku ze zwiększeniem ryzyka późnego stanu przedrzucawkowego. Również stosowanie leków indukujących owulację zwiększało ryzyko tylko wczesnego stanu przedrzucawkowego. Zaobserwowano też, że zaawansowany wiek ciężarnej i wysoki przedciążowy współczynnik masy ciała (BMI) były związane ze wzrostem ryzyka później preeklampsji i nadciśnienia ciążowego. Ryzyko to rosło o 10% na każde $1 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ powyżej $24 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, nie wpływając przy tym na ryzyko EPE. Podsumowując, do czynników ryzyka wystąpienia wczesnego stanu przedrzucawkowego można zaliczyć rasę afroamerykańską, nadciśnienie przewlekłe leczone farmakologicznie, wystąpienie preeklampsji w poprzedniej ciąży i farmakologiczną indukcję owulacji. W grupie ciężarnych, u których zaobserwowano późnego stanu przedrzucawkowego częściej występowały Afroamerykanki, ciężarne z rodzinnym wywiadem PE lub PE w poprzedniej ciąży oraz kobiety z nieprawidłowym wskaźnikiem masy ciała ($27,4 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ vs $24,4 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$). Do czynników ryzyka nadciśnienia ciążowego zaliczono również występowanie nadciśnienia ciążowego lub stan przedrzucawkowy u matki lub siostry oraz podwyższony BMI ($26,5$ vs. $24,4 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) [4].

Podobne wyniki uzyskał Akolekar i wsp. badając grupę ponad 33 tys. ciężarnych. Autorzy ci odnotowali wzrost ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego u kobiet z podwyższonym BMI, u kobiet rasy afrykańskiej i południowoazjatyckiej, w ciążach po lekach indukujących owulację oraz u ciężarnych chorujących na nadciśnienie przewlekłe i/lub cukrzycę. Wywiad rodzinny lub poprzednie ciążę powikłane stanem przedrzucawkowym też zwiększały ryzyko wystąpienia preeklampsji, natomiast u wieloródek bez wywiadu w kierunku PE ryzyko to malało o 60-70% [5].

Autorzy zgodnie podkreślają, że pojedynczy czynnik nie ma tak dużego znaczenia, jak analiza wszystkich wyżej wymienionych markerów [4,5]. Za pomocą regresji logistycznej, analizując równocześnie czynniki matczyne i wyniki badań dodatkowych, można wyselekcjonować pacjentki o podwyższonym ryzyku PE [5,6]. Akolekar i wsp. wykorzystując w analizie zarówno czynniki matczyne, jak i wyniki badań biochemicznych i biofizycznych z 5% odsetkiem fałszywie dodatnich wyników (FPR) uzyskali 90%, 80% i

60% wskaźnik wykrywalności (DR) odpowiednio dla wczesnego, pośredniego (poród między 34 a 37 t.c.) i późnego (poród po 37 t.c.) stanu przedrzucawkowego [5]. Natomiast Simonazzi i wsp. oznaczając tylko czynniki matczyne i współczynniki pulsacji w tętnicach macicznych z 5% FPR uzyskali 18% DR dla PE [6].

1.4 Pomiar ciśnienia tętniczego krwi

W czasie każdej wizyty ciężarnej u lekarza powinien być wykonywany pomiar ciśnienia tętniczego krwi. W trakcie ciąży, w warunkach hiperkinetycznego krążenia u ciężarnej kobiety, zalecane jest określenie ciśnienia rozkurczowego na podstawie IV fazy tonów Korotkowa (ściskanie tętna). Jednakże, z uwagi na brak powtarzalności pomiaru IV fazy tonów Korotkowa, stosuje się go tylko w przypadku, gdy są słyszalne tony serca na tętnicy ramiennej przy wartości ciśnienia wskazywanym przez sfigometr bliskim 0 mmHg. W pozostałych przypadkach do określenia wartości ciśnienia rozkurczowego wykorzystuje się V ton Korotkowa [3].

Poon i wsp. badając grupę ponad 5500 ciężarnych zauważyli, że najlepszym parametrem predykcyjnym PE jest średnie ciśnienie tętnicze krwi (MAP) [7]. Używając metody regresji logistycznej przy założeniu 10% fałszywie dodatnich wyników, uzyskali 43,3% wskaźnik wykrywalności stanu przedrzucawkowego analizując jedynie czynniki matczyne, 37,5% dla MAP i 62,5% w przypadku analizy obu parametrów.

W późniejszych badaniach autorzy ci zauważyli, że wśród ciężarnych, u których ciąża była powikłana wczesną lub późną preeklampsją lub nadciśnieniem ciążowym, średnie ciśnienie tętnicze mierzone w 11-13 t.c. było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą zdrowych ciężarnych ($p < 0,0001$) [8,9]. Również badania Jašović-Siveska i wsp. potwierdziły, że średnie ciśnienie tętnicze najlepiej koreluje ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego [10].

1.5 Analiza przepływu krwi w tętnicach macicznych

Tętnice maciczne to gałęzie trzewne tętnic biodrowych wewnętrznych. W ich przebiegu wyróżniamy część zstępującą (przebiegającą zaotrzewnowo), część poprzeczną

(przebiegającą w więzadle podstawnym macicy) i część wstępującą (po obu stronach macicy, między blaszkami więzadła szerokiego, aż do przyczepu więzadła właściwego jajnika) [11]. We wczesnych tygodniach ciąży, do badania Dopplerowskiego tętnic macicznych, można stosować zarówno sondę waginalną, jak i brzuszną.

Z uwagi na fakt, że wcięcie wczesno rozkurczowe w tętnicach macicznych może fizjologicznie występować do 26-28 t.c., w trakcie badania fali przepływu między 11 a 13 t.c. dokonywano jedynie pomiaru wartości współczynnika pulsacji (PI). Do obliczenia wartości współczynnika pulsacji niezbędne jest określenie maksymalnej prędkości skurczowej (S), maksymalnej prędkości rozkurczowej (D) oraz średniej prędkości przepływu (V_{sr}) [$PI=(S-D)/V_{sr}$]. Im wyższy opór w naczyniach, tym niższa maksymalna prędkość rozkurczowa, co w konsekwencji powoduje wzrost wartości PI [12]. Nieprawidłowa implantacja trofoblastu, a w konsekwencji niepełna przemiana tętnic spiralnych w tętnice spiralno-maciczne, może być przyczyną wzrostu oporu w tętnicach macicznych, dlatego współczynnik pulsacji wydaje się być najlepszym parametrem wczesnej diagnostyki stanu przedrzucawkowego [5,6,13-17].

Jak dotąd, nie ustalono jednoznacznie, która z wartości PI tętnic macicznych jest lepszym wskaźnikiem predykcyjnym stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego: wyższa, niższa czy wartość uśredniona. Poon i wsp. badając grupę 8061 ciężarnych, udowodnił, że niższe PI oznaczone między 11 a 13 t.c. ma lepszą wartość predykcyjną PE i GH w porównaniu z wartością uśrednioną, czy wyższą [13]. Podobnie Audibert i wsp. uzyskali lepszą predykcję preeklampsji i nadciśnienia ciążowego dla niższych wartości PI tętnic macicznych [14]. Obserwacji tych nie potwierdziły jednak badania Napolitano i wsp, przeprowadzone w grupie 6221 ciężarnych, które nie wykazały znamiennej różnicy między przydatnością niższej, średniej czy wyższej wartości PI tętnic macicznych w 11-13 t.c w predykcji PE i GH [15]. W innych pracach do predykcji stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w 11-13 t.c. użyto uśrednionej wartości PI tętnic macicznych [5,13,16,17,18,19].

Wartość zarówno niższego jak i wyższego współczynnika pulsacji tętnic macicznych w 11-13 t.c., w populacji pacjentek z preeklampsją lub nadciśnieniem ciążowym jest istotnie statystycznie wyższa niż w grupie kontrolnej [5,14-19]. Zastosowanie metod regresji logistycznej wykorzystujących równocześnie matczyne czynniki ryzyka (rasa afroamerykańska, nadciśnienie tętnicze przewlekłe leczone farmakologicznie, podwyższone BMI, wywiad w kierunku PE i GH oraz rodzinne występowanie tych chorób), średnie

ciśnienie tętnicze i wartości PI tętnic macicznych w 11-13 t.c. znacząco poprawiło predykcję stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w porównaniu z niezależną analizą tych parametrów (DR 33-45% i 25-31% odpowiednio dla EPE i LPE przy 5% FPR; DR 77-82% i 31-42% odpowiednia dla EPE i LPE przy 10% FPR) [5,18,19].

1.6 Markery biochemiczne predykcji stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego

W procesie prawidłowej implantacji trofoblastu i przemiany kosmówki w łożysko, zachodzi szereg procesów zarówno biochemicznych, jak i immunologicznych. We wczesnych tygodniach ciąży (8-10 t.c.) rozwój łożyska przebiega w środowisku o niskiej prężności tlenu (15-20 mmHg). W trakcie inwazji trofoblastu w błonę śluzową macicy prężność tlenu gwałtownie wzrasta do 55-60 mmHg, by ostatecznie pod koniec 3 trymestru uzyskać ciśnienie 40 mmHg. Temu gwałtownemu wzrostowi prężności tlenu towarzyszy zmiana metabolizmu w komórkach trofoblastu z beztlenowego na tlenowy, co wiąże się z koniecznością wykorzystywania glukozy z krwiobiegu matki [20,21]. Do pełnej implantacji trofoblastu niezbędna jest prawidłowa reakcja systemu immunologicznego matki. W przypadku stanu przedrzucawkowego obserwuje się zaburzenie stężenia wielu interleukin i cytokin, nasiloną apoptozę komórek trofoblastu, a w badaniach histopatologicznych płodów nadmierne naciekanie łożyska przez limfocyty i makrofagi [22,23]. Dlatego intensywnie poszukuje się markerów biochemicznych preeklampsji i nadciśnienia ciążowego, których oznaczenie w trakcie implantacji trofoblastu zwiększyłoby predykcję tych zaburzeń [24,25].

1.6.1 Markery biochemiczne aberracji chromosomowych

Między 11 a 13 t.c. wykonuje się badania przesiewowe w kierunku aberracji chromosomowych u płodu, które oparte są na badaniu ultrasonograficznym, oraz stężeniu beta-HCG (wolna podjednostka β gonadotropiny kosmówkowej) i białka PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) w surowicy krwi żyłnej matki. Staboulidou i wsp

zauważyli, że u kobiet, u których w późniejszej ciąży rozpoznano stan przedrzucawkowy, stężenie PAPP-A w 11-13 t.c. było znamienne niższe niż w grupie kontrolnej, pomimo prawidłowego kariotypu płodu [16]. Podobnych obserwacji dokonali Poon i wsp, którzy wykazali, że stężenie PAPP-A w 11-13 t.c. u kobiet z rozpoznaniem stanem przedrzucawkowym było znamienne niższe w porównaniu z grupą kontrolną oraz niższe w przypadku wczesnej preeklampsji w porównaniu z późną preeklampsją i nadciśnieniem ciążowym [8,26]. Spencer i wsp. po przebadaniu 5867 ciężarnych zauważyli, że im wcześniej w ciąży rozpoznano stan przedrzucawkowy, oraz im cięższy miał przebieg, tym niższe było stężenie PAPP-A w surowicy ciężarnych mierzone między 11 a 13 t.c. [27]. Do podobnych wniosków doszli też inni badacze [13,28,29].

1.6.2 Markery biochemiczne prawidłowej funkcji śródbłonna

Do prawidłowej implantacji trofoblastu niezbędne są naczyniowe czynniki wzrostu. Jedną z ważniejszych ról w tym procesie pełni łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF). Zaobserwowano niższe stężenie PIGF w 11-13 t.c w surowicy kobiet, które rozwinęły stan przedrzucawkowy w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,01$), oraz u kobiet z wczesną preeklampsją w porównaniu do grupy kobiet z późną preeklampsją ($p < 0,01$) [5,8,17,30,31]. Pomiar stężenia PIGF w 11-13 t.c. łącznie z pomiarem PI tętnic macicznych, średniego ciśnienia tętniczego i czynnikami matczynymi istotnie poprawił pozytywną wartość predykcyjną stanu przedrzucawkowego.

Krążąca w krwiobiegu ciężarnej sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) działa antagonistycznie do PIGF, poprzez blokowanie jego działania na komórki docelowe [32]. Zauważono istotny statystycznie wzrost stężenia sFlt-1 u kobiet z PE nie tylko w momencie rozpoznania stanu przedrzucawkowego, ale też na parę tygodni przed wystąpieniem klinicznych objawów tego schorzenia. Z uwagi na zmianę stężenia sFlt-1 oraz PIGF w fizjologicznej ciąży, obliczano stosunek stężenia sFlt1/PIGF, który był istotnie statystycznie wyższy w ciążach powikłanych stanem przedrzucawkowym [33-37]. Crispi i wsp. zaobserwowali podobny wzrost sFlt-1/PIGF zarówno u kobiet z preeklampsją, jak i u zdrowych kobiet, ale z rozpoznaniem wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu (IUGR) [37]. Im wcześniej rozpoznawano PE/IUGR, tym wyższa była wartość sFlt-1/PIGF.

Na podstawie tych wyników wysunięto hipotezę, że za powstanie obu tych patologii może odpowiadać nieprawidłowa implantacja łożyska.

Aktywina A i inhibina A kontrolują między innymi procesy tworzenia naczyń. Zaobserwowano wzrost stężenia tych białek w surowicy między 11 a 13 t.c. u ciężarnych, u których rozwinęła się preeklampsja. Ich wartość jako pojedynczych markerów tych zaburzeń jest jednak niewielka. Dopiero w połączeniu z badaniem PI tętnic macicznych, MAP i oceną czynników matczyńskich (rasa afro amerykańska, nadciśnienie tętnicze przewlekłe leczone farmakologicznie, podwyższony BMI, wywiad w kierunku stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego oraz rodzinne występowanie tych chorób) wartość predykcyjna może być przydatna klinicznie [5,17,37,38]. Natomiast Akolekar i wsp. nie wykazali związku między poziomem aktywiny A i wartością PI tętnic macicznych, co może świadczyć o niewielkim udziale tego białka w prawidłowej inwazji trofoblastu [39].

1.7 Cukrzyca i jej wpływ na śródbłonek naczyń krwionośnych

Zgodnie z zaproponowaną przez WHO definicją cukrzyca charakteryzuje się podwyższonym stężeniem glikemii we krwi z towarzyszącymi zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, lipidów i białek, które spowodowane są nieprawidłowym wydzielaniem lub zaburzeniem działania insuliny [40]. Wyróżniamy 4 typy cukrzycy. Cukrzyca typu 1 spowodowana zniszczeniem komórek beta trzustki i związana z bezwzględny brakiem insuliny. Cukrzyca typu 2 związana głównie z insulinoopornością i względnym niedoborem insuliny. Typ III cukrzycy – inne określone przyczyny cukrzycy. Typ IV cukrzycy - cukrzyca ciążowa [41].

Niewyrównana, dłużejletnia cukrzyca prowadzi do wystąpienia powikłań o charakterze mikroangiopatii, makroangiopatii oraz nieprawidłowej angiogenezy.

Cząsteczka glukozy charakteryzuje się obecnością aktywnej reszty aldehydowej, która w sposób nieenzymatyczny reaguje między innymi z grupami aminowymi białek, inicjując ciąg reakcji chemicznych, których produktem ostatecznym są końcowe produkty glikacji białek (AGEs). Jest to reakcja Maillard'a [2]. AGEs reagują z komórkami śródbłonna naczyń poprzez swoje receptory (RAGE) w wyniku czego następuje zmniejszenie produkcji tlenku azotu (NO) i prostacykliny-I2 (PGI-2). AGEs powodują też wzrost stężenia wolnych rodników w komórkach śródbłonna, co zwiększa aktywności kinazy C i produkcję

naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (vascular endothelial growth factor - VEGF). Mechanizmy te są odpowiedzialne za zaburzenie regulacji napięcia naczyń krwionośnych, co skutkuje patologicznym wzrostem ich oporu.

Nefropatia cukrzycowa jest najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek na świecie. U pacjentów chorujących na cukrzycę zaobserwowano nadmierną angiogenezę w kłębuszkach nerkowych oraz nadmierną ekspresję VEGF [42].

Podwyższone stężenie glikemii we krwi prowadzi do uszkodzenia śródbłonka włóściczek siatkówki, co skutkuje upośledzeniem ich funkcji i niedostatecznym zaopatrzeniem tkanki w tlen. Prowadzi to do nadprodukcji VEGF, neowaskularyzacji i często do odwarstwienia siatkówki [43].

1.8 Ciąża powikłana cukrzycą

W ciąży cukrzycę dzieli się na dwa główne typy: cukrzyca przedciążowa (PGDM – pre-gestational diabetes mellitus): typ 1, 2 i III cukrzycy wg WHO, oraz cukrzyca ciążowa (GDM – gestational diabetes mellitus)[41].

Cukrzycę przedciążową rozpoznajemy, jeżeli którakolwiek z postaci cukrzycy została rozpoznana u ciężarnej przed zajściem w ciążę. Podział cukrzycy przedciążowej uwzględnia czas trwania choroby oraz obecność lub brak powikłań naczyniowych (tabela I).

Cukrzycę ciążową rozpoznajemy, jeżeli zaburzenia gospodarki węglowodanowej zostaną zdiagnozowane po raz pierwszy w ciąży. Około 3-5 % ciąż jest powikłanych GDM. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) z 2011 roku warunkiem rozpoznania GDM jest wystąpienie jednego z poniższych kryteriów (wartości dla osocza krwi żyłnej) [44]:

- Glikemia na czczo w dwóch kolejnych dobach wynosi powyżej 100 mg/dl
- W doustnym teście tolerancji glukozy z 75g glukozy (OGTT) na czczo wartość glikemii powyżej 100 mg/dl, po 1 godzinie powyżej 180 mg/dl, po 2 godzinach powyżej 140 mg/dl

W 2014 r. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne wydało nowe wytyczne dotyczące diagnostyki cukrzycy ciążowej, zgodne z rekomendacjami WHO z 2013r oraz wytycznymi International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups z 2010 r [45]. Nowe kryteria diagnostyki cukrzycy ciążowej są odzwierciedleniem wpływu matczynej glikemii na

Tabela I. Podział PGDM na klasy wg Priscilly White [46]

Klasa cukrzycy	Czas trwania choroby	Obecność powikłań naczyniowych
A	Leczona wyłącznie dietą bez względu na wiek zachorowania i czas trwania choroby	Brak
B	Początek w wieku 20 lat lub późniejszym, czas trwania poniżej 10 lat	Brak
C	Początek między 10 – 19 rokiem życia, czas trwania 10-19 lat.	Brak
D	Początek przed 10 rokiem życia, czas trwania powyżej 20 lat	Retinopatia prosta lub nadciśnienie tętnicze
E	Bez względu na czas trwania choroby i wiek zachorowania	Zwapnienia tętnic macicznych
F	Bez względu na czas trwania choroby i wiek zachorowania	Nefropatia z białkomoczem powyżej 500 mg/dobę
R	Bez względu na czas trwania choroby i wiek zachorowania	Retinopatia proliferacyjna lub wylewy do ciała szklanego
RF	Bez względu na czas trwania choroby i wiek zachorowania	Oba kryteria klasy R i klasy F
H	Bez względu na czas trwania choroby i wiek zachorowania	Choroba niedokrwienna serca
T	Bez względu na czas trwania choroby i wiek zachorowania	Wcześniejszy przeszczep nerki

powikłania płodowe [47]. Do rozpoznania cukrzycy ciążyowej na podstawie OGTT z 75g glukozy należy spełnić jedno z poniższych kryteriów:

- Glikemia na czczo 92-125 mg/dl
- Glikemia oznaczona w 60 min po podaniu glukozy \geq 180 mg/dl
- Glikemia oznaczona w 120 min po podaniu glukozy 153-199 mg/dl

Z uwagi na fakt, że nowe wytyczne diagnostyki cukrzycy ciążyowej wprowadzono po zakończeniu rekrutacji i badania grupy kontrolnej, do wykluczenia z badania ciężarnych z cukrzycą ciążową zastosowano kryteria diagnostyczne z 2011 r [45].

Niezależnie od typu cukrzycy w ciąży i sposobu leczenia (dieta cukrzycowa, intensywna insulinoterapia, osobista pompa insulinowa) celem terapeutycznym jest uzyskanie optymalnych wartości glikemii: na czczo 60-95 mg/dl, przed posiłkami 60-105 mg/dl 1,5 godz. po posiłku poniżej 120 mg/dl, w godzinach nocnych 60-90 mg/dl [44]. Wykładnikiem długoterminowego wyrównania metabolicznego jest odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), który odzwierciedla średnią wartość glikemii w osoczu krwi żyłnej w okresie około 3 miesięcy poprzedzających badanie (tabela II) [48]. W ciąży, oraz na etapie planowania ciąży, HbA_{1c} nie powinno przekraczać 6,1% [44].

Tabela II. Korelacja HbA_{1c} – średnia glikemia

HbA _{1c} [%] w surowicy krwi żyłnej	Średnie stężenie glukozy w surowicy w mmol/l (mg/dl)
6	7,5 (136)
7	9,4 (170)
8	11,4 (205)
9	13,3 (240)
10	15,3 (275)
11	17,2 (310)

Pierwszy etap rozwoju łożyska odbywa się w środowisku o niskiej prężności tlenu (15-20 mmHg) [20,21]. Lokalna hipoksja stymuluje angiogenezę płodową poprzez wzrost ekspresji czynnika indukowanego hipoksją 1 α (hypoxia inducible factor – HIF-1 α) [49,50].

Yang i wsp. udowodnili na modelu mysich embrionów negatywny wpływ hiperglikemii na procesy angiogenezy, poprzez zmniejszoną ekspresję białka HIF-1 α . Hiperglikemia nie wpływa natomiast na ekspresję genu HIF-1 α [51]. Zmniejszona ekspresja HIF-1 α powoduje obniżenie stężenia VEGF, skutkując nieprawidłową neowaskularyzacją płodową [52]. Dokładny mechanizm wpływu hiperglikemii matczynej na rozwój płodu nie został jeszcze poznany i wymaga dalszych badań.

Jedną z teorii patogenezy stanu przedrzucawkowego jest zaburzenie regulacji angiogenezy w trakcie implantacji trofoblastu. Proces ten może zaburzać matczyne hiperglikemia, poprzez wpływ na stężenie HIF-1 α . Zaobserwowano też wzrost stężenia glikogenu w łożyskach ciąż powikłanych preeklampsją. Może być on związany z jego nieprawidłową utylizacją w łożysku, która odzwierciedla zaburzenia metabolizmu węglowodanów na poziome płód-łożysko. Inna hipoteza zakłada, że podwyższone stężenie glikogenu stanowi efekt patologicznych procesów zachodzących w łożysku i nie stanowi zagrożenia dla prawidłowego rozwoju ciąży. Potwierdzeniem tej teorii może być towarzyszące podwyższenie stężenia fosfoglikanów inozytolu (inositol phosphoglycans - IPGs) w surowicy matki w ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym. Związek ten jest zaangażowany w prawidłowe działanie insuliny, a zwiększenie jego stężenia może odzwierciedlać wzrost insulinooporności u ciężarnej. IPGs odpowiada między innymi za wzrost syntezy glikogenu, co może skutkować akumulacją cukru w łożysku. Stąd podwyższenie poziomu glikogenu w łożysku może sugerować zaburzenie działania insuliny u matek w ciąży powikłanej PE. Reasumując, proces nadprodukcji glikogenu w łożysku i zaburzeń gospodarki węglowodanowej ciężarnej może być związany z zaburzeniem angiogenezy w trakcie implantacji trofoblastu [53].

1.9 Wpływ stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego na przebieg ciąży i wynik położniczy

Stan przedrzucawkowy wzięta od 2% do 8% ciąż i jest przyczyną ok. 63,000 zgonów rocznie, co stanowi drugą najczęstszą przyczynę śmiertelności ciężarnych, [1,54,55]. Co dziesiąty zgon z powodów kardiologicznych, przedwczesnego oddzielenia łożyska czy powikłań związanych ze znieczuleniem dotyczy ciężarnych z PE [56]. Preeklampsja jest bezpośrednią przyczyną 1/3 przypadków ciężkich stanów zdrowia u ciężarnych, będąc powodem hospitalizacji w przypadku 1,24% wszystkich ciężarnych [57,58]. Najczęstszymi powikłaniami stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia tętniczego w ciąży dla matki są: zespół wykrzepiania wewnątrzmacicznego, niewydolność wątroby, ostra niewydolność nerek, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego i siatkówki, zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, przedwczesne oddzielenie łożyska, zwiększony odsetek porodów na drodze cięcia cesarskiego [59-61].

Stan przedrzucawkowy stanowi również poważne zagrożenie dla płodu. Preeklampsja i nadciśnienie tętnicze w ciąży zwiększa ryzyko hipotrofi płodu, wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu, niskiej masy urodzeniowej noworodka, małowodzia, wcześniactwa, zgonu wewnątrzmacicznego i wczesnej umieralności noworodków [59,60-62]. Z uwagi na fakt, że poród stanowi jedyną przyczynową kurację stanu przedrzucawkowego, preeklampsja stanowi główną przyczynę jatrogenego wcześniactwa i niskiej masy urodzeniowej noworodków [58].

II. Cele pracy

1. Ocena wpływu wyrównania metabolicznego u ciężarnych z cukrzycą przedciążową na parametry przepływów w krążeniu maciczo-łożyskowym w trakcie trwania ciąży.
2. Porównanie ryzyka wystąpienia nadciśnienia ciążowego i stanu przedrzucawkowego u ciężarnych chorujących na cukrzycą przedciążową z grupą zdrowych ciężarnych.
3. Ocena przydatności badania markerów stanu przedrzucawkowego w I trymestrze w ciążach powikłanych cukrzycą przedciążową.

III. Metodyka badań

Cele badawcze zostały zrealizowane w formie prospektywnego badania obserwacyjnego z grupą kontrolną.

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej

Praca została wykonana ze środków grantu promotorskiego N N407 098140

3.1 Analizowana populacja

Do badania zostało włączonych 160 ciężarnych.

Grupę badaną stanowiło 108 ciężarnych chorujących na cukrzycę przedciążową, które zostały objęte opieką przez Klinikę Położnictwa i Chorób Kobietych Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w latach 2010-2013.

Grupę kontrolną stanowiły 52 ciężarne, które zgłosiły się do NZOZ Centrum Zdrowia Kobiety w Poznaniu celem wykonania I badania prenatalnego w okresie od lipca do października 2012 roku.

Kryteria włączenia ciężarnych do badania:

1. Zgoda ciężarnej na uczestniczenie w badaniu.
2. Rasa kaukaska.
3. Ciąża pojedyncza potwierdzona badaniem ultrasonograficznym
4. Możliwość przeprowadzenia I badania prenatalnego (11^{+0} - 13^{+6} t.c., CRL 45-84 mm)
5. Cukrzyca przedciążowa – włączenie do grupy badanej

Kryteria wykluczenia ciężarnych z badania:

1. Brak zgody pacjentki na udział w badaniu.
2. Rasa inna niż kaukaska.
3. Ciąża mnoga.
4. Ciąża pozamaciczna.
5. Wiek ciężarnej poniżej 18 r.ż.
6. Nadciśnienie tętnicze wtórne.
7. Cukrzyca typu III.

8. Cukrzyca ciążowa rozpoznana w I trymestrze ciąży na podstawie kryteriów PTG z 2011 r. [43].
9. Ciężarne z cukrzycą typu 1 po przeszczepie nerki (kl. T).
10. Ciężarne z cukrzycą typu 1 z zaawansowaną chorobą niedokrwinną serca (kl. H).
11. Wady macicy stwierdzone przed ciążą.
12. Aneuploidia stwierdzona u płodu.
13. Obumarcie płodu w trakcie trwania ciąży.

3.2 Plan badania

Ciężarne z grupy badanej objęte zostały opieką perinatalną zgodną z protokołem Kliniki Położnictwa i Chorób Kobiety. Pacjentki były systematycznie przyjmowane do kliniki w celu oceny i ewentualnej korekty wyrównania metabolicznego oraz oceny rozwoju płodu. W trakcie I wizyty w szpitalu (do 13 t.c.) ciężarne przechodziły szkolenie dotyczące ścisłej samokontroli glikemii, żywienia i stylu życia. Samokontrola ciężarnych obejmowała minimum 6 pomiarów glikemii przy pomocy osobistego glukometru: na czczo, przed obiadem i przed kolacją (wartość glikemii w przeliczeniu na glikemię krwi żyłnej do 90 mg/dl), 90 min po śniadaniu, obiedzie i kolacji (wartość glikemii w przeliczeniu na glikemię krwi żyłnej do 120 mg/dl). W przypadku konieczności zintensyfikowania kontroli wykonywano dobowy profil glikemii: pomiary przed głównymi posiłkami (wartość glikemii w przeliczeniu na glikemię krwi żyłnej do 90 mg/dl), po głównych posiłkach (wartość glikemii w przeliczeniu na glikemię krwi żyłnej do 120 mg/dl) w godzinach popołudniowych i nocnych (wartość glikemii w przeliczeniu na glikemię krwi żyłnej 60-90 mg/dl). Dieta cukrzycowa obejmowała 6 posiłków: 3 główne i 3 przekąski (drugie śniadanie, podwieczorek i niewielki posiłek przed snem ok. godz. 22⁰⁰). Wartość kaloryczna wynosiła 30-35 kcal/kg należnej masy ciała (1800-2000 kcal/dobę). W trakcie I pobytu dokonywano wyboru sposobu leczenia. Preferowaną metodą było leczenie przy użyciu indywidualnej pompy insulinowej z zastosowaniem krótkodziałających analogów insuliny [63]. Alternatywny sposób leczenia stanowiła intensywna insulinoterapia, która obejmowała 2 wstrzyknięcia rekombinowanej insuliny ludzkiej lub analogu długodziałającego wykonywane ok. godz. 7⁰⁰ i 22⁰⁰, oraz

iniekcji krótkodziałającej insuliny przed głównymi posiłkami. W okresach między hospitalizacjami ciężarne były objęte regularną opieką w Przyklinicznej Poradni Szpitalnej.

Badanie grupy kontrolnej oparte było na zebraniu danych w trakcie 3 wizyt w NZOZ Centrum Zdrowia Kobiety w Poznaniu: między 11⁺⁰-13⁺⁶ t.c., między 20-22 t.c. i ok. 30 t.c. W przypadku konieczności wdrożenia leczenia u ciężarnych z grupy kontrolnej w trakcie ciąży, nie ingerowano w sposób leczenia zaproponowany przez lekarza prowadzącego. Dane dotyczące okresu okołoporodowego i porodu uzyskano od ciężarnych na drodze retrospektywnej ankiety telefonicznej przeprowadzonej ok. 6 tygodni po planowanym terminie porodu.

U wszystkich ciężarnych przeprowadzono badania wg następującego harmonogram:

I badanie między 11+0 a 13+6 t.c. (CRL 45mm-84mm):

1. Zebranie danych z wywiadu.
2. Pomiar masy ciała ciężarnej.
3. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi.
4. Ocena dobowej utraty białka na podstawie dobowej zbiórki moczu (po wykluczeniu infekcji układu moczowego).
5. Ocena wyrównania metabolicznego u ciężarnych z grupy badanej na podstawie średniej glikemii krwi (12 oznaczeń w ciągu doby wykonanych indywidualnym glukometrem: przed głównymi posiłkami, 90 min. po głównych posiłkach, o godz. 15 i co 120 min. w godzinach nocnych) i oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej w surowicy krwi żyłnej.
6. U ciężarnych z grupy kontrolnej wykonanie OGTT z 75g glukozy w celu wykluczenia cukrzycy ciążyowej (na podstawie kryteriów PTG z 2011 r.) i oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej w surowicy krwi żyłnej.
7. Ocena biochemiczna funkcji nerek – oznaczenie stężenia kreatyniny, kwasu moczowego, białka całkowitego w surowicy krwi żyłnej oraz klirensu kreatyniny.
8. Oznaczenie lipidogramu.
9. Wykonane I badania prenatalnego z oceną markerów ultrasonograficznych aneuploidii u płodu.

10. Badanie przepływów w tętnicach macicznych z oznaczeniem PI i oceną fali przepływu.
11. Pobranie próbki krwi na skrzep celem oznaczenia stężenia białka PIGF.
12. Ocena ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego.

II badanie między 20+0 a 23+6 t.c.:

1. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi.
2. Pomiar masy ciała ciężarnej.
3. Ocena stężenia białka w pojedynczej zbiórce moczu. W przypadku wyniku pozytywnego ocena dobowej utraty białka na podstawie dobowej zbiórki moczu.
4. Ocena wyrównania metabolicznego u ciężarnych z grupy badanej na podstawie średniej glikemii krwi (12 oznaczeń w ciągu doby wykonanych indywidualnym glukometrem: przed głównymi posiłkami, 90 min. po głównych posiłkach, o godz. 15 i co 120 min. w godzinach nocnych) i oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej w surowicy krwi żyłnej.
5. U ciężarnych z grupy kontrolnej zalecono wykonanie testu diagnostycznego z 75g glukozy między 24 a 28 t.c., w celu wykluczenia cukrzycy ciążowej (na podstawie kryteriów PTG z 2011 r.) oraz oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej w surowicy krwi żyłnej.
6. Ocena biochemiczna funkcji nerek – oznaczenie stężenia kreatyniny, kwasu moczowego, białka całkowitego w surowicy krwi żyłnej oraz klirensu kreatyniny.
7. Oznaczenie lipidogramu.
8. Ultrasonograficzna ocena masy płodu, ilości płynu owodniowego i lokalizacji łożyska.
9. Badanie przepływów w tętnicach macicznych z oznaczeniem PI i oceną fali przepływu.

III badanie między 30+0 a 31+6 t.c.:

1. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi.
2. Pomiar masy ciała ciężarnej.
3. Ocena stężenia białka w pojedynczej zbiórce moczu. W przypadku wyniku pozytywnego ocena dobowej utraty białka na podstawie dobowej zbiórki moczu.

4. Ocena wyrównania metabolicznego u ciężarnych z grupy badanej na podstawie średniej glikemii krwi (12 oznaczeń w ciągu doby wykonanych indywidualnym glukometrem: przed głównymi posiłkami, 90 min. po głównych posiłkach, o godz. 15 i co 120 min. w godzinach nocnych) i oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej w surowicy krwi żyłnej.
5. U ciężarnych z grupy kontrolnej stężenie glukozy w surowicy krwi żyłnej i oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej w surowicy krwi żyłnej.
6. Ocena biochemiczna funkcji nerek – oznaczenie stężenia kreatyniny, kwasu moczowego, białka całkowitego w surowicy krwi żyłnej oraz klirensu kreatyniny.
7. Oznaczenie lipidogramu.
8. Ultrasonograficzna ocena masy płodu, ilości płynu owodniowego i lokalizacji łożyska.
9. Badanie przepływów w tętnicach macicznych z oznaczeniem PI i oceną fali przepływu.

IV badanie w okresie okołoporodowym:

1. Ocena ciśnienia tętniczego dzień przed i co najmniej 48 godz. po porodzie.
2. Pomiar masy ciała ciężarnej.
3. Uzyskanie danych na temat ewentualnego wystąpienia nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego.
4. Ocena wyrównania metabolicznego u ciężarnych z grupy badanej na podstawie średniej glikemii krwi (12 oznaczeń w ciągu doby wykonanych indywidualnym glukometrem: przed głównymi posiłkami, 90 min. po głównych posiłkach, o godz. 15 i co 120 min. w godzinach nocnych) i oznaczenia odsetka glikowanej hemoglobiny w surowicy krwi żyłnej.
5. Ocena biochemiczna funkcji nerek – oznaczenie stężenia kreatyniny, kwasu moczowego, białka całkowitego w surowicy krwi żyłnej oraz klirensu kreatyniny.
6. Oznaczenie lipidogramu.
7. Ultrasonograficzna ocena masy płodu, ilości płynu owodniowego i lokalizacji łożyska.
8. Badanie przepływów w tętnicach macicznych z oznaczeniem PI i oceną fali przepływu.
9. Zebranie danych dotyczących porodu i noworodka.

3.3 Badanie podmiotowe

W trakcie I badania między 11 a 13 t.c. uzyskano następujące dane: wzrost, masa ciała przed ciążą, aktualna masa ciała, długość cykli miesięczkowych, wywiad położniczy (PARA), czy była indukcja owulacji, czy ciężarna pali papierosy, na jakie choroby przewlekłe cierpi pacjentka, czy w poprzednich ciążach lub u matki wystąpiło nadciśnienie ciążowe lub stan przedrzucawkowy. Dodatkowo w grupie badanej: wiek zachorowania na cukrzycę, ew. wiek zachorowania na nadciśnienie tętnicze, odsetek HbA_{1c} przed ciążą, sposób leczenia hipoglikemicznego przed ciążą oraz dobową dawkę przyjmowanej insuliny bazowej.

3.4 Ocena wyrównania metabolicznego

W grupie badanej oceniono wyrównanie metaboliczne w trakcie każdego badania na podstawie odsetka HbA_{1c} i średniej dobowej glikemii (12 pomiarów osobistym glukometrem w ciągu doby). Insulinoterapię analizowano pod względem sposobu przyjmowania insuliny (pompa insulinowa, analogi długodziałającej insuliny podawanej podskórnie, rekombinowana insulina ludzka podawana podskórnie) i dobowej podstawowej dawki insuliny w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Po porodzie analizowano procentowy spadek zapotrzebowania insuliny bazowej.

3.5 Pomiar ciśnienia tętniczego krwi

W trakcie I badania u każdej pacjentki wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego krwi zgodnie z rekomendacjami Fetal Medicine Foundation (FMF) dotyczącymi predykcji stanu przedrzucawkowego [7]. Pomiaru dokonano dwukrotnie na każdym ramieniu. Odstęp między pomiarami wynosił minimum 15 min. Następnie, wyliczono średnie ciśnienie krwi zgodnie ze wzorem:

$$\text{MAP} = \text{RR}_r + \frac{1}{3}(\text{RR}_s - \text{RR}_r), \text{ gdzie}$$

MAP – średnie ciśnienie krwi

RR_r – ciśnienie rozkurczowe krwi

RR_s – ciśnienie skurczowe krwi

Obliczeń dokonano dla obu ramion oraz niezależnie dla każdego ramienia. Wartości wyższego średniego ciśnienia przedstawiono jako wielokrotność mediany (MoM) dla danego dnia ciąży obliczonego na podstawie długości ciemieniowo-siedzeniowej (CRL) mierzonej w dniu badania.

W kolejnych badaniach dokonywano pojedynczego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi

Wszystkie pomiary ciśnienia tętniczego krwi były wykonane przy pomocy automatycznego aparatu Microlife BP 3BTO-A. Szerokość mankietu została dostosowana do obwodu ramienia ciężarnej.

3.6 Badania biochemiczne

Badania biochemiczne w grupie ciężarnych chorujących na cukrzycę przedciążową zostały wykonane w laboratorium biochemicznym Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (certyfikat jakości ISO 9001:2009 wydany przez Polskie Centrum Badań i Certyfikacji S.A.). Badania biochemiczne w grupie kontrolnej zostały wykonane przez przedsiębiorstwo Diagnostica Sp z o.o. (certyfikat jakości ISO 9001:2008 wydany przez TÜV SÜD Management Service GmbH).

Średnia glikemia krwi żyłnej była obliczana na podstawie cyklicznych pomiarów dokonywanych przez ciężarne z grupy badanej glukometrami dostępnymi na rynku.

HbA_{1c} - pomiar wykonywano w aparacie Cobas c311 firmy Roche Diagnostic turbimetryczną metodą immunoinhibicyjną w hemolizacji przygotowanym z krwi pełnej (metoda standaryzowana wobec zatwierdzonej metody referencyjnej IFCC). Wynik końcowy wyrażany w procentach na podstawie stosunku HbA_{1c} do hemoglobiny (Hb) zgodnie ze wzorem: $HbA_{1c}(\%) = (HbA_{1c}/Hb) \times 91,5 + 2,15$ wg protokołu DCCT/NGSP

Morfologia krwi – aparat Sysmex XT-2000i firmy Siemens. Leukocyty oznaczone metodą cytometrii przepływową. Erytrocyty i płytki krwi oznaczone metodą

impedancyjną/konduktometryczną. Stężenie hemoglobiny oznacza detektor hemoglobiny przy użyciu siarczynu laurylu sodu – SLS

Kreatynina (Cr) – aparat Cobas c311 firmy Roche Diagnostic. Oznaczenie kolorymetryczne oparte na metodzie Jaffego. Metoda standaryzowana wobec ID-MS.

Mocznik - aparat Cobas c311 firmy Roche Diagnostic. Metoda kinetyczna z ureazą i dehydrogenazą glutaminową. Metoda standaryzowana wobec pierwotnego materiału referencyjnego SRM 909b

Białko całkowite w surowicy (T.p.) - aparat Cobas c311 firmy Roche Diagnostic. Kolorymetryczna metoda standaryzowana wobec pierwotnego materiału referencyjnego SRM 927.

Stężenie białka w pojedynczej próbce moczu – metoda oparta na reakcji tzw. „błędu białkowego” wskaźnika. Białko będące akceptorem jonów H^+ powoduje obniżenie ich stężenia w buforze o kwaśnym pH. Obserwuje się to, jako zmianę barwy błękitu bromotymolowego.

Obecność leukocytów w osadzie moczu – reakcja enzymatyczna katalizowana przez esterazę indoksylową obecną w granulocytach i makrofagach.

Dobowa utrata białka z moczem (DUB) - aparat Cobas c311 firmy Roche Diagnostic. Oznaczenie stężenia białka w moczu (TPU) wykonuje się metodą turbidymetryczną. Następnie DUB wylicza się ze wzoru: $DUB = TPU [g/l] \times V[l]$, gdzie V- objętość moczu.

Klirens kreatyniny (ClCr) jest wyliczany ze wzoru: $CCL = U \times V / P : 1440$; gdzie U – stężenie kreatyniny w moczu [mg/ml], V[ml] – objętość moczu, P średnia z dwóch oznaczeń kreatyniny w surowicy krwi żyłnej[mg/ml], 1440 – doba (1440 min).

Cholesterol całkowity (Chol.) - aparat Cobas c311 firmy Roche Diagnostic. Metoda enzymatyczno-kolorymetryczna z esterazą cholesterolową i oksydazą cholesterolową standaryzowana wobec metody Abell-Kendalla.

Cholesterol frakcji HDL - aparat Cobas c311 firmy Roche Diagnostic. Jednorodna kolorymetryczna metoda enzymatyczna z esterazą cholesterolową i oksydazą cholesterolową standaryzowana wobec wyznaczonej metody referencyjnej CDC (wyznaczona metoda porównawcza).

Triglicerydy (TG) - aparat Cobas c311 firmy Roche Diagnostic. Metoda enzymatyczno-kolorymetryczna z oksydazą glicerofosforanową i 4-aminofenazolem

Cholesterol frakcji LDL jest wyliczany z wzoru Friedewalda: $LDL [mg/dl] = \text{Cholesterol} - HDL - TG/5$.

PAPP-A/beta-HCG – grupa badana. Badanie wykonane w aparacie Delfia Xpress firmy PerkinElmer metodą immunofluometryczną tzw. fluorescencji opóźnionej w czasie. Powierzchnia kubeczka reakcyjnego opłaszczona jest swoistymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko odpowiedniej determinancie kompleksu $PAPP-A/proMBP / \beta\text{-hCG}$. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się przeciwciała znakowane znacznikiem fluorescencyjnym skierowanym przeciwko innym determinantom kompleksy $PAPP-A/proMBP / \beta\text{-hCG}$. Po zajściu reakcji w temp +35 st.C nadmiar przeciwciał wypłukuje się z kubeczka reakcyjnego. Dodanie wzmacniacza powoduje wytrącenie znacznika fluorescencyjnego, którego stężenie w mieszaninie jest proporcjonalne do stężenia PAPP-A/ β -hCG w surowicy krwi żyłnej Odczytu dokonuje się przy pomocy fali długości 612 nm. Otrzymane wyniki przedstawione zostały jako wielokrotność mediany (MoM) dla danego dnia ciąży obliczonego na podstawie długości CRL [64].

PAPP-A/beta-HCG – grupa kontrolna. Badanie wykonane w aparacie Brahms Kryptor metodą immunofluorescencyjną opartą na tzw. technologii TRAC (Time Resolved Amplified Cryptate Emission). Bazuje ona na nieradiatywnym transferze energii odbywającym się między dwoma znacznikami fluorescencyjnymi: donator – krypta europu i akceptor - XL665. Reakcja zachodzi po podwójnym opłaszczeniu przeciwciałami PAPP-A/ β -hCG w kubeczku reakcyjnym i następnym wypłukaniu nadmiaru przeciwciał. Otrzymane wyniki przedstawione zostały jako MoM dla danego dnia ciąży obliczonego na podstawie długości CRL [64].

PIGF - W trakcie I badania zabezpieczono surowicę krwi żyłnej każdej z pacjentek. Następnie zamrożono i przechowywano próbki w temp -80stC. Po uzyskaniu materiału od wszystkich włączonych do badania ciężarnych przeprowadzono analizę próbek przy użyciu zestawów Quantikine ELISA PIGF. Analizy dokonywano każdorazowo dla dwóch próbek, a wynik stanowił uśredniony wynik obu pomiarów. W analizie wykorzystano surowicę kontrolną celem kontroli jakości otrzymanych wyników. Do oznaczenia stężenie PIGF

wykorzystano metodę immunoenzymabsorbcyjną. Powierzchnie kubeczków reakcyjnych, w których umieszczano badaną surowicę, opłaszczono swoistymi monoklonalnymi mysimi przeciwciałami skierowanymi przeciwko PIGF. Po inkubacji i wypłukaniu kubeczków reakcyjnych dodano poliwalentne przeciwciała znakowane peroksydazą chrzanową skierowane przeciwko innym determinantom PIGF. Po zajściu reakcji w temp pokojowej nadmiar przeciwciał wypłukano z kubeczka reakcyjnego. Następnie dodano substrat dla peroksydazy chrzanowej, co spowodowało powstanie barwnego produktu. Odczytu dokonano przy pomocy fali długości 450 nm. z późniejszą korekcją falą długości 570 nm. Otrzymane wyniki przedstawione zostały jako MoM dla danego dnia ciąży obliczonego na podstawie długości CRL.

3.7 Badanie ultrasonograficzne.

Badania ultrasonograficzne przeprowadzono przy użyciu sondy brzusznej 5 MHz oraz aparatów Aloka SSD- α 10 (grupa badana) i Aloka - α 5 Premium (grupa kontrolna).

3.7.1 I badanie ultrasonograficzne

Badanie ultrasonograficzne wykonywano między 11⁺⁰ a 13⁺⁶ t.c. zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego oraz FMF [65,66], w trakcie którego dokonano następujących pomiarów:

CRL – długość ciemieniowo-siedzeniowa płodu [mm]. Na podstawie tego pomiaru określano wiek ciążowy i dokonywano określenia MoM dla MAP, PAPP-A, beta-HCG, PIGF i PI tętnicy macicznej.

NT – przezierność karkowa płodu. Pomiaru dokonano w odpowiednio dużym powiększeniu (na ekranie widoczna głowa i 1/3 klatki piersiowej) po uzyskaniu przekroju strzałkowego płodu przy neutralnej pozycji głowy.

NB – ocena kości nosowej płodu: normalna, hipoplastyczna, brak kości nosowej. Oceny dokonano po uzyskaniu warunków badania opisanych j.w.

Ocena fali przepływu w przewodzie żylnym (DV) – obecność lub brak fali wstecznej (fala A).

Ocena przepływu krwi w tętnicach macicznych - przy użyciu sondy brzusznej uzyskano strzałkowy przekrój macicy z kanałem szyjki macicy i ujściem wewnętrznym. Następnie delikatnymi ruchami głowicą na boki, przy użyciu mapowania kolorem, uwidoczniło tętnice maciczne. Bramkę dopplerowską szerokości 2 mm ustawiono na wysokości szyjki macicy obejmując całą grubość naczynia i zachowując kąt insonacji mniejszy niż 30°. Po uzyskaniu 3 identycznych obrazów fali dokonano pomiaru współczynnika pulsacji (PI) oraz oceniono kształt fali [18,19,67,68] (Rycina 1). Otrzymane wyniki przedstawione zostały jako MoM dla danego dnia ciąży obliczonego na podstawie długości CRL.

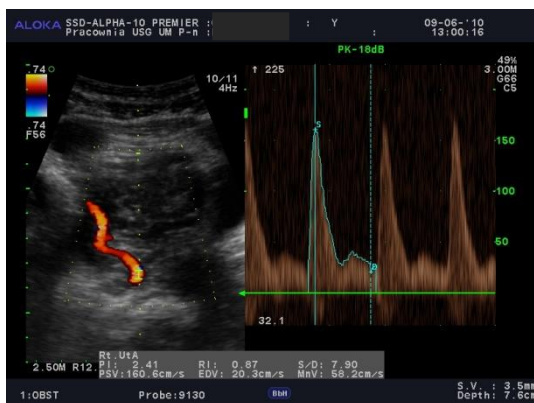
Wyniki zostały wprowadzone do programu udostępnianego przez FMF – *The First Trimester Screening Program* wersja 2.3.0. Otrzymane wyniki posłużyły do skorygowania wieku ciążowego w oparciu o wymiar CRL, a także do obliczenia ryzyka trisomii 13,18 i 21 pary chromosomów oraz ryzyka wystąpienia wczesnego stanu przedrzucawkowego, późnego stanu przedrzucawkowego i innych zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego krwi u ciężarnej.

3.7.2 Badanie ultrasonograficzne w późniejszych tygodniach ciąży.

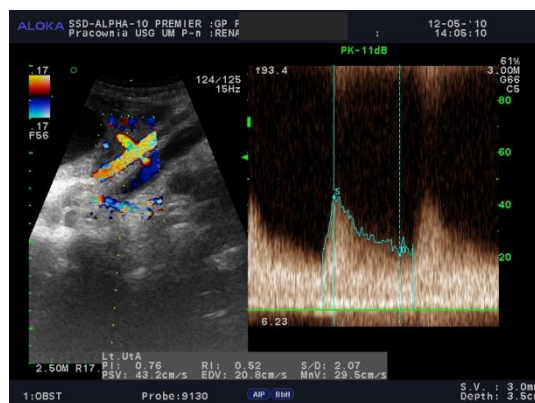
Badanie ultrasonograficzne przeprowadzono zgodnie z rekomendacjami sekcji USG PTG [63]. W trakcie badania mierzono obwód główki płodu (HC), długość dwuciemiennową (BPD), obwód brzuszka (AC) i długość kości udowej (FL). Otrzymane wyniki wprowadzono do programu Sonomedica wersja 1.5.0.0 firmy Aliv'e a następnie szacowano masę płodu wg wzoru Hadlock1 i Shepard [69,70]. Jeżeli szacowany wiek ciążowy na podstawie uzyskanych wyników był młodszy o więcej niż 14 dni w porównaniu ze skorygowanym wiekiem ciążowym płód kwalifikowano jako hipotroficzny (SGA – small for gestational age). Jeżeli szacowany wiek ciążowy na podstawie uzyskanych wyników był starszy o więcej niż 14 dni w porównaniu ze skorygowanym wiekiem ciążowym płód kwalifikowano jako hipertroficzny (LGA – large for gestational age).

Analizy przepływu krwi w tętnicach macicznych dokonano po uwidocznieniu skrzyżowania tętnic macicznych z naczyniami biodrowymi. Pomiar wykonywano powyżej

skrzyżowania z naczyniami biodrowymi, na odcinku pomiędzy tętnicą i żyłą lub poniżej naczyń biodrowych, zachowując kąt insonacji mniejszy niż 30° oraz dokonując pomiaru przed odejściem ewentualnych odgałęzień tętnicy macicznej [68] (Rycina 2). Oceniono PI tętnic macicznych i obecność lub brak NOTCH'a [68,71].



Rycina 1. Pomiar PI UtA w 11⁺⁰-13⁺⁰ t.c.



Rycina 2. Pomiar PI UtA od 20 t.c.

3.8 Kryteria oceny stanu noworodka.

Ciężarne z grupy badanej w okresie okołoporodowym były przyjmowane do Kliniki Położnictwa i Chorób Kobiety. Po porodzie uzyskano następujące dane: masa i płeć noworodka, Skala Apgar w 1 i 5 minucie, gazometria krwi z żyły i tętnicy pępowinowej, masa łożyska, droga porodu. W grupie kontrolnej powyższe dane uzyskano na drodze ankiety telefonicznej. Nie udało się uzyskać danych dotyczących masy łożyska w grupie kontrolnej

Masa noworodków była oceniana w stosunku do tygodnia ciąży i płci zgodnie z siatkami centylowymi dla populacji wielkopolskiej [72]:

- poniżej 5 percentyla – skrajnie niska masa urodzeniowa (SSGA)
- między 5 a 10 percentylem – skrajnie niska masa urodzeniowa (SGA)
- między 10 a 90 percentylem – normalna masa urodzeniowa (NGA)
- między 90 a 95 percentylem – duża masa urodzeniowa (LGA)
- powyżej 95 percentyla – skrajnie duża masa urodzeniowa (LLGA)

3.9 Analiza statystyczna

Wszystkie obliczenia statystyczne dokonano używając programu StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10. www.statsoft.com na licencji Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

W przypadku rozkładu danych zgodnych z rozkładem normalnym ($p > 0,05$; test Kolmogorov-Smirnov, test Shapiro-Wilk) wynik podano jako średnia \pm 2 odchylenia standardowe ($X \pm 2SD$). Wartość mediany podano jako Me(25 per; 75 per). Wartość $p \leq 0,05$ uznano za znamioną we wszystkich zastosowanych testach statystycznych.

Do porównania zmiennych wyrażonych w skali interwałowej przy rozkładzie danych zgodnych z rozkładem normalnym zastosowano następujące testy statystyczne:

1. *Test t-Studenta* dla dwóch zmiennych niepowiązanych
2. *Test RIR-Tukeya* dla trzech zmiennych niepowiązanych przy porównywalnej liczebności badanych grup
3. *Test RIR Tukeya dla nierównych liczebności* w przypadku trzech zmiennych niepowiązanych

Do porównania zmiennych wyrażonych w skali interwałowej przy rozkładzie danych niezgodnym z rozkładem normalnym oraz dla danych wyrażonych w skali porządkowej zastosowano następujące testy statystyczne:

1. *Test U Manna-Whitneya* dla dwóch zmiennych niepowiązanych
2. *Test Kruskala-Wallis* w przypadku trzech zmiennych niepowiązanych
3. *Test Friedmana* w przypadku wielu zmiennych powiązanych

Dla porównania zmiennych wyrażonych w skali nominalnej zastosowano następujące testy statystyczne:

1. *Test Chi-kwadrat z korekcją wg Yatesa* w przypadku dwóch zmiennych niezależnych, jeżeli w tablicy wartości oczekiwanych 2x2 występowały w niektórych komórkach liczebności poniżej 10
2. *Test Chi-kwadrat Najwyższej Wiarygodności* w przypadku 3 zmiennych niezależnych

Stosując metody regresji logistycznej zastosowano zarówno modele powiązane, jak i niepowiązane. Siłę poszczególnych predyktorów preeklampsji i nadciśnienia ciążowego wyrażono jako Iloraz szans (Odds Ratio-OR).

Na podstawie analizy krzywych ROC (Receiver Operating Characteristics - Krzywe operacyjne odbiornika) obliczano następujące parametry dla poszczególnych predyktorów preeklampsji i nadciśnienia ciążowego:

- AUC (Area Under Curve) - Pole powierzchni pod wykresem
 - Przedział ufności (-95% → +95)
 - Cut-off (point) – Proponowany punkt odcięcia
 - Sn (Sensitivity) – Czułość dla proponowanego punktu odcięcia
 - Sp (Specificity) – Swoistość dla proponowanego punktu odcięcia
 - LR (Likelihood Ratio) – Współczynnik prawdopodobieństwa dla proponowanego punktu odcięcia
 - PPV (Positive Predictive Value) – Dodatnia wartość predykcyjna dla proponowanego punktu odcięcia
 - NPV (Negative Predictive Value) – Ujemna wartość predykcyjna dla proponowanego punktu odcięcia
 - J (The Younden Index) – Indeks Younden'a ($J = Sn + Sp - 1$) dla proponowanego punktu odcięcia. Idealny punkt odcięcia ma wartość $J = 1$. ($Sn = 100\%$, $Sp = 100\%$)
- Jeżeli wartość AUC wynosiła nie mniej niż 0,7 to predyktor uznawano za znamienny.

IV. Wyniki

4.1 Charakterystyka analizowanej populacji

Do badania zostało włączonych 160 ciężarnych. Grupę badaną stanowiło 108 ciężarnych chorujących na cukrzycę przedciążową, które zostały objęte opieką przez Klinikę Położnictwa i Chorób Kobietych Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w latach 2010-2013. W trakcie badania wykluczono ciężarne, u których:

1. nie uzyskano danych z przebiegu ciąży (n=3/108; 2,8%)
2. ciąża zakończyła się poronieniem (n=3/108; 2,8%)
3. wystąpiło obumarcie wewnątrzmaciczne płodu w II lub III trymestrze ciąży poza ośrodkiem, w którym przeprowadzono badania i nie uzyskano informacji na temat przebiegu ciąży oraz przyczyny obumarcia płodu (n=2/108; 1,9%)

100 ciężarnych z grupy badanej podzielono na 2 grupy:

Grupa 1 (n=60: pacjentki z rozpoznaną cukrzycą przedciążową bez powikłań naczyniowych (grupa cukrzyca A, B, C i D bez powikłań naczyniowych [46])

Grupa 2 (n=40): pacjentki z rozpoznaną cukrzycą przedciążową z powikłaniami naczyniowymi (grupa cukrzyca D z powikłaniami naczyniowymi (D1), R, F, RF)

Grupę zdrowych pacjentek stanowiły 52 ciężarne, które zgłosiły się do NZOZ Centrum Zdrowia Kobiety w Poznaniu celem wykonania I badania prenatalnego w okresie od lipca do października 2012 roku. W trakcie badania wykluczono ciężarne, u których:

1. nie uzyskano danych z przebiegu ciąży (n=4/52; 7,7%)
2. ciąża zakończyła się poronieniem (n=1/52; 1,9%)
3. rozpoznano cukrzycę ciążową w trakcie trwania ciąży (n=5/52; 9,6%)
4. rozpoznano stan przedrzucawkowy w III trymestrze ciąży (n=1/52; 1,9%)

Pozostałe 41 pacjentek zakwalifikowano do Grupy kontrolnej badania (n=41)

Szczegółowy rozkład klas cukrzycy w poszczególnych grupach przedstawia tabela III.

Tabela III. Rozkład poszczególnych klas cukrzycy w grupach badanych

Klasa cukrzycy	Grupa badana (n=141)	Grupa 1 Ciężarne z niepowikłaną PGDM (n=60)	Grupa 2 Ciężarne z powikłaną PGDM (n=40)	Grupa 1+2 (n=100)
A	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)
B	31 (22,0%)	31 (51,7%)	-	31 (31%)
C	21 (14,9%)	21 (35,0%)	-	21 (21%)
D	8 (5,7%)	8 9 (13,3%)	-	8 (8%)
D1	13 (9,2%)	-	13 (32,5%)	13 (13%)
R	12 (8,5%)	-	12 (30,0%)	12 (12%)
F	5 (3,5%)	-	5 (12,5%)	5 (5%)
RF	10 (7,1%)	-	10 (25%)	10 (10%)
K	41 (29,1%)	-	-	-

Charakterystykę ogólną grup badanych przedstawiono w tabelach IV i V.

Tabela IV. Charakterystyka ogólna analizowanej populacji

	Grupa 1 Ciążarne z niepowikłaną PGDM (n=60)	Grupa 2 Ciążarne z powikłaną PGDM (n=40)	Grupa 1+2 Ciążarne z PGDM (n=100)	Grupa kontrolna (n=41)
Wiek ciężarnej [lata]*	28,8±8,7	31,2±9,8	29,7±9,4	29,7±8,5
Wiek zachorowania na cukrzycę [lata]**	20 (14;24)	12,5 (9,5;17,5)	17 (11;24)	-
Czas trwania cukrzycy [lata]**	8 (3,5;14,5)	17,5 (12,5;21)	11 (5;18)	-
Dzień ciąży w momencie objęcia opieką położniczą (w oparciu o pomiar CRL)**	89 (88;94)	90,5 (86;94,5)	90 (87;94)	90 (87;92)
BMI przed ciążą [kg/m ²]**	23,2 (20,9;26,2)	23,2 (17,3;38,7)	23,2 (20,7;26,3)	20,9 (19,4;23,1)
Ciążarne z otyłością przed ciążą (BMI≥30kg*m ⁻²)	n=6(10%)	n=9(22,5%)	n=15(15%)	n=2(4,9%)
Hb _{A1c} w momencie objęcia opieką położniczą [%]**	6,4 (5,8;7,2)	6,4 (5,6;7,4)	6,4 (5,8;7,2)	4,8 (4,4;5,6)
Pierwiastki	n=20(33,3%)	n=22(55%)	n=42(42,0%)	n=22(53,7%)
Ciążarne z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym	n=0 (0%)	n=16 (40%)	n=16(16,0%)	n=0 (0%)
Średni czas trwania nadciśnienia tętniczego [lata]*	-	5,7±8,9	5,7±8,9	-
Ciążarne z rozpoznaniem GH*	n=4(6,7%)	n=7(17,5%)	n=11(11%)	-
Tydzień ciąży rozpoznania GH**	36,5 (34;37)	30,5 (26;34)	34 (30;36)	-
Ciążarne z rozpoznaniem PE	n=0(0%)	n=9(22,5%)	n=9(9%)	-
Tydzień ciąży rozpoznania PE**	-	35 (31;36)	35 (31;36)	-

* - $\bar{X} \pm 2SD$ – średnia \pm 2x odchylenie standardowe

** - Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

Tabela V. Wynik położniczy analizowanej populacji

	Grupa 1 Ciężarne z niepowikłaną PGDM (n=60)	Grupa 2 Ciężarne z powikłaną PGDM (n=40)	Grupa 1+2 Ciężarne z PGDM (n=100)	Grupa kontrolna (n=41)
Tydzień ciąży w momencie porodu wg CRL**	39 (38;39)	37 (36;39)	38 (37;39)	40 (39;41)
Porody przedwczesne	n=11(18,3%)	n=14(35,0%)	n=25(25,0%)	n=6(14,6%)
Porody siłami natury	n=26(43,3%)	n=4(10,0%)	n=30(30,0%)	n=23(56,%)
Porody przy użyciu wyciągacza próżniowego	n=3(5,0%)	n=0(0%)	n=3(3,0%)	n=1(2,4%)
Porody przy użyciu kleszczy	n=0(0%)	n=0(0%)	n=0(0%)	n=1(2,4%)
Porody drogą cięcia cesarskiego	n=31(51,7%)	n=36(90,0%)	n=67(67,0%)	n=16(39,1%)
Porody drogą cięcia cesarskiego ze wskazań pilnych	n=8(25,8%)	n=9(25%)	n=17(25,4%)	n=4(25%)
Pkt. skali Apgar 1 min**	10 (9;10)	10 (9;10)	10 (9;10)	10 (10;10)
Pkt. skali Apgar 5 min**	10 (10;10)	10 (10;10)	10 (10;10)	10 (10;10)
Waga urodzeniowa noworodka [g]**	3425 (3140;3935)	3130 (2820;3500)	3330 (3000;3740)	3620 (3330;3840)
Kanał centylowy masy noworodka [centyle]**	50-75 (25-50;90-95)	50-75 (10-25;75-90)	50-75 (25-50;90-95)	50-75 (25-50;75-90)
Noworodki z SSGA / SGA	SSGA- 0(0%) SGA- 4(6,7%)	SSGA- 1(2,6%) SGA- 1(2,6%)	SSGA- 1(1%) SGA- 5(5%)	SSGA- 0(0%) SGA- 2(4,9%)
Noworodki z LGA / LLGA	LGA- 7(11,7%) LLGA- 9(15%)	LGA- 4(10,3%) LLGA- 5(12,8%)	LGA- 11(11%) LLGA- 14(14%)	LGA- 1(2,4%) LLGA- 5(12,2%)

*- $\bar{X} \pm 2SD$ – średnia \pm 2x odchylenie standardowe

** - Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

4.2 Analiza wyników testu podwójnego

Tabele V i VI przedstawiają wyniki uzyskane w poszczególnych grupach w trakcie wykonywania I badania prenatalnego.

Tabela VI. Wyniki I badania prenatalnego: Grupa badana vs Grupa kontrolna

	Grupa badana n=100	Grupa kontrolna n=41	Grupa badana vs kontrolna
Wiek ciężarnej [lata]*	29,7±9,4	29,7±8,5	p=0,96 ¹
Wiek ciąży wg CRL [dni]**	90 (87;94)	90 (89;92)	p=0,32 ²
CRL [mm]*	65,0 ±16,5	65,3±16,8	p=0,82 ¹
Maksymalna wartość NT [mm]	2,3	2,5	-
Beta-HCG MoM**	1,34 (0,77;1,84)	1,00 (0,75;1,41)	p=0,054 ²
PAPP-A MoM**	0,78 (0,52;1,24)	1,11 (0,84;1,52)	p=0,001 ²
Ryzyko Zespołu Down'a [x10 ⁻⁶]**	195 (76;1183)	116 (71;277)	p=0,012 ²
Liczba ciężarnych z ryzykiem Tr 21 ≥ 1/300	n=12(12%)	n=0(0%)	p=0,047 ³
Ryzyko Zespołu Edwards'a [x10 ⁻⁶]**	35 (24;67)	29 (23;62)	p=0,32 ²
Liczba ciężarnych z ryzykiem Tr 18 ≥1/300	n=2(2%)	n=0(0%)	p=0,90 ³
Ryzyko Zespołu Patau'a [x10 ⁻⁶]**	14(8;34)	10(7;21)	p=0,13 ²
Liczba ciężarnych z ryzykiem Tr 13 ≥1/300	n=1(1%)	n=0(0%)	p=0,64 ³

*- X±2SD – średnia ± 2x odchylenie standardowe

** - Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test t-Studenta

²- test U Manna-Whitneya

³- test Chi-kwadrat z korekcją wg Yatesa

Tabela VII. Wyniki I badania prenatalnego: Ciężarne z niepowikłaną PGDM (Grupa 1) vs Ciężarne z powikłaną PGDM (Grupa 2) vs Grupa kontrolna

	Grupa 1 n=60	Grupa 2 n=40	Grupa kontrolna n=41	Grupa 1 vs2	Grupa1 vs kontrolna	Grupa 2 vs kontrolna
Wiek ciężarnej [lata]*	28,8±8,7	31,2±9,8	29,7±8,5	p= 0,023 ¹	p=0,56 ¹	p=0,30 ¹
Wiek ciąży wg CRL [dni]*	90±8,7	90,5±9,3	89,6±8,9	p=0,99 ¹	p=0,65 ¹	p=0,67 ¹
CRL [mm]*	65,0±17,3	64,9±17,3	65,3±16,8	p=0,99 ¹	p=0,98 ¹	p=0,98 ¹
Maksymalna wartość NT [mm]	2,3	1,9	2,5	-	-	-
Beta-HCG MoM**	1,32 (0,80;1,69)	1,39 (0,75;2,11)	1,00 (0,75;1,41)	p=1,0 ²	p=0,41 ²	p=0,14 ²
PAPP-A MoM**	0,91 (0,54;1,51)	0,65 (0,47;1,06)	1,11 (0,84;1,52)	p=0,27 ²	p=0,07 ²	p<0,001 ²
Ryzyko zespołu Down'a [x10 ⁻⁶]**	138(66;794)	412 (137;2147)	116 (71;277)	p=0,033 ²	p=0,61 ²	p=0,001 ²
Liczba ciężarnych z ryzykiem Tr21 ≥ 1/300	n=4(6,67%)	n=8(20%)	n=0(0%)	p=0,02 ³		
Ryzyko zespołu Edwards'a [x10 ⁻⁶]**	30 (24;65)	47 (27;71)	29 (23;62)	p=0,38 ²	p= 1,0 ²	p=0,28 ²
Liczba ciężarnych z ryzykiem Tr18 ≥ 1/300	n=1(1,7%)	n=1(2,5%)	n=0(0%)	p=0,48 ³		
Ryzyko Zespołu Patau'a [x10 ⁻⁶]**	10 (7;27)	19 (11;39)	10 (7;21)	p=0,09 ²	p=1,0 ²	p=0,04 ²
Liczba ciężarnych z ryzykiem Tr 13 ≥1/300	n=1(1,7%)	n=0(0%)	n=0(0%)	p=0,42 ³		

*- X±2SD – średnia ± 2x odchylenie standardowe

** - Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test RIR Tukeya

²- test Kruskala-Wallis

³- test Chi-kwadrat Najwyższej Wiarygodności

Analiza statystyczna ww. wyników wykazała brak istotnej statystycznie różnicy między wartością CRL i wieku ciążowego obliczonego na podstawie CRL w momencie włączenia pacjentek do badania (grupa 1+2 (90 dni) vs grupa kontrolna (90 dni): $p=0,96$; grupa 1(90 dni) vs grupa 2(90,5 dni) vs grupa kontrolna (88,6 dni), ($p\geq 0,65$).

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy wiekiem ciężarnych z grupy 2 w porównaniu z ciężarnymi z grupy 1 (28,8 lat vs 31,2 lat: $p=0,023$). Nie wykazano natomiast znamiennej różnicy między ciężarnymi z grupy 1 w porównaniu z grupą kontrolną, grupy 2 w porównaniu z grupą kontrolną oraz między grupą ciężarnych z cukrzycą przedciążową w porównaniu z grupą kontrolną.

W żadnej z badanych grup pomiar NT nie przekroczył 2,5 mm. U wszystkich ciężarnych stwierdzono prawidłową kość nosową i prawidłowy przepływ w przewodzie żylnym.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między MoM dla wolnej podjednostki beta-HCG między analizowanymi grupami.

Poziom białka PAPP-A (PAPP-A MoM) w surowicy krwi ciężarnych z grupy badanej był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą kontrolną (0,78 vs 1,11: $p=0,001$). Wykazano znamienne obniżenie stężenia PAPP-A (PAPP-A MoM) w surowicy ciężarnych z powikłaną cukrzycą przedciążową w porównaniu grupą kontrolną (0,65 vs 1,11: $p<0,001$). Poziom białka PAPP-A (PAPP-A MoM) w surowicy ciężarnych z grupy 1 był niższy w porównaniu z grupą kontrolną i wykazano trend powyższej różnicy (0,91 vs 1,11: $p=0,07$).

U grupie ciężarnych z grupy badanej u $n=12$ pacjentek ryzyko testu podwójnego dla zespołu Down'a wynosiło $> 1/300$ (grupa 1 $n=4$; grupa 2 $n=8$), u $n=2$ dla zespołu Edwards'a (grupa 1 $n=1$; grupa 2 $n=1$) i $n=1$ dla zespołu Patau'a (grupa 1 $n=1$; grupa 2 $n=0$). W grupie kontrolnej ryzyko dla omawianych trisomii nie było wyższe niż $1/300$. Wszystkie badane ciężarne ($n=141$) urodziły dzieci nieobciążone ww. zespołami genetycznymi.

Ryzyko trisomii 21 pary chromosomów w grupie badanej było znamienne wyższe w porównaniu z ryzykiem obliczonym dla grupy kontrolnej (Me= 0,000196 vs 0,000116; $p=0,012$), oraz dla grupy 2 w porównaniu z grupą 1 i grupą kontrolną (grupa 1 Me=0,000138 vs grupa 2 Me= 0,000421; $p=0,033$; grupa 2 Me= 0,000421 vs grupa 3 Me= 0,000116; $p=0,001$). Liczba ciężarnych z ryzykiem zespołu Downa wyższym niż $1:300$ była istotnie statystycznie wyższa u ciężarnych z cukrzycą przedciążową w porównaniu z grupą kontrolną

(grupa badana n=12 vs grupa kontrolna n= 0, p=0,047; grupa 1 n=4 vs grupa 2 n= 8 vs grupa kontrolna n= 0, p=0,02).

Zaobserwowano wyższe ryzyko zespołu Patała w grupie ciężarnych z powikłaną cukrzycą przedciążową w porównaniu z grupą kontrolną (0,000019 vs 0,000010; p=0,04).

Analiza wyliczonego ryzyka trisomii 21, 18 i 13 pary chromosomów między pozostałymi grupami nie wykazała istotnych statystycznie różnic.

4.3 Analiza ryzyka stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w I trymestrze ciąży

U żadnej badanej ciężarnej nie było bezwzględnych wskazań do ukończenia ciąży, z uwagi na stan przedrzucawkowy, przed 34 tygodniem ciąży (EPE). W związku z powyższym w dalszych analizach do grupy ciężarnych z wczesną preeklampsją zakwalifikowano ciężarne, u których rozpoznano stan przedrzucawkowy przed ukończeniem 34 tygodnia ciąży. Tabele VII i IX przedstawiają wyniki uzyskane w poszczególnych grupach w trakcie wykonywania I badania prenatalnego.

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy wiekiem ciężarnych z grupy 2 w porównaniu z ciężarnymi z grupy 1 (28,8 lat vs 31,2 lat; p=0,023). Nie wykazano natomiast znamiennej różnicy między ciężarnymi z grupy 1 w porównaniu z grupą kontrolną, grupy 2 w porównaniu z grupą kontrolną oraz między grupą ciężarnych z cukrzycą przedciążową w porównaniu z grupą kontrolną.

Współczynnik masy ciała ciężarnych z cukrzycą przedciążową był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą kontrolną (24,8 kg*m⁻² vs 21,4 kg*m⁻²; p<0,001). BMI w grupie 1 był znamienne wyższy w porównaniu z grupą kontrolną (24,1 kg*m⁻² vs 21,4 kg*m⁻²; p=0,002) i w grupie 2 w porównaniu z grupą kontrolną (24,9 kg*m⁻² vs 21,4 kg*m⁻²; p<0,001) Nie wykazano natomiast różnicy w BMI między grupą 1 i grupą 2 (24,1 kg*m⁻² vs 24,9 kg*m⁻²; p=1,0).

W grupie ciężarnych z powikłaną cukrzycą przedciążową odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym (grupa 1 n=0 vs grupa 2 n=16 vs grupa kontrolna n=0; p<0,001).

Tabela VIII. Ryzyko PE i GH w I trymestrze ciąży: Grupa badana vs Grupa kontrolna

	Grupa badana n=100	Grupa kontrolna n=41	Grupa badana vs Grupa kontrolna
Wiek ciężarnej [lata]*	29,7±9,4	29,7±8,5	p=0,96 ¹
BMI [kg/m ²]**	24,8 (21,9;26,7)	21,4 (20,1;22,9)	p<0,001 ²
Ciężarne palące papierosy	n=12 (12%)	n=8 (19,5%)	p=0,37 ³
Ciężarne z rozpoznany nadciśnieniem tętnicznym	n=16 (16%)	n=0(0%)	p=0,015 ³
Liczba porodów**	0 (0;1)	0 (0,1)	p=0,45 ²
PE w poprzednich ciążach	n=1(1%)	n=0(0%)	p=0,12 ²
PE u matki ciężarnej	n=2(2%)	n=2(4,9%)	p=0,71 ³
Farmakologiczna indukcja owulacji	n=3(3,00%)	n=3(7,31%)	p=0,49 ³
Niższej wartości PI UtA MoM**	0,93 (0,72;1,18)	0,79 (0,60;1,04)	p=0,12 ²
MAP MoM**	0,94 (0,86;1,06)	1,11 (1,07;1,19)	p=0,001 ²
PAPP-A MoM**	0,78 (0,52;1,24)	1,11 (0,84;1,52)	p=0,001 ²
PIGF MoM**	1,10 (0,88;1,33)	1,37 (1,16;1,63)	p<0,001 ²
Wyliczone ryzyko EPE [%] **	0,03 (0,01;0,84)	0,10 (0,02;0,80)	p=0,11 ²
Wyliczone ryzyko PE+GH [%]**	3,0 (1,0;21,5)	11,5 (4,0;27,0)	p=0,002 ²
EPE	n=4(4%)	n=0(0%)	p=0,46 ³
PE+GH	n=16(16%)	n=0(0%)	p=0,015 ³

*- $X \pm 2SD$ – średnia \pm 2x odchylenie standardowe

**- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test t-Studenta

²- test U Manna-Whitneya

³- test Chi-kwadrat z korekcją wg Yatesa

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy zarówno między grupą ciężarnych z cukrzycą przedciążową w porównaniu z grupą kontrolną jak i między grupą 1, grupą 2 i grupą kontrolną następujących markerów stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego: nikotynizm ($p \geq 0,37$), liczba odbytych porodów ($p \geq 0,45$), wystąpienie PE w poprzedniej/poprzednich ciążach ($p \geq 0,12$), PE u matki ciężarnej ($p \geq 0,1$), farmakologiczna indukcja owulacji ($p \geq 0,42$), MoM dla niższej wartości PI tętnicy macicznej ($\geq 0,12$).

Tabela IX. Ryzyko PE i GH w I trymestrze ciąży: Ciężarne z niepowiklaną PGDM (Grupa 1) vs Ciężarne z powiklaną PGDM (Grupa 2) vs Grupa kontrolna

	Grupa 1 n=60	Grupa 2 n=40	Grupa kontrolna n=41	Grupa 1 vs 2	Grupa 1 vs kontrolna	Grupa 2 vs kontrolna
Wiek ciężarnej [lata]*	28,8±8,7	31,2±9,8	29,7±8,5	p=0,023 ¹	p=0,56 ¹	p=0,30 ¹
BMI [kg/m ²]**	24,1 (21,4;26,7)	24,9 (22,6;28,3)	21,4 (20,1;22,9)	p=1,00 ²	p=0,002 ²	p<0,001 ²
Ciężarne palące papierosy	n=6 (10,0%)	n=6 (15,0%)	n=8 (19,5%)	p=0,40 ³		
Ciężarne z rozpoznaniem nadciśnieniem tętnicznym	n=0(0%)	n=16 (40%)	n=0(0%)	p<0,001 ³		
Liczba porodów**	0,5 (0;1)	0 (0;1)	0 (0;1)	p=1,0 ²	p=1,0 ²	p=1,0 ²
PE w poprzednich ciążach	n=0(0%)	n=1(2,5%)	n=0(0%)	p=0,36 ³		
PE u matki ciężarnej	n=0(0%)	n=2(5%)	n=2(4,9%)	p=0,10 ³		
Farmakologiczna indukcja owulacji	n=3(5,00%)	n=0(0%)	n=3(7,32%)	p=0,42 ³		
Niższa wartości PI UtA MoM**	0,95 (0,74;1,14)	0,90 (0,67;1,20)	0,79 (0,60;1,04)	p=1,0 ²	p=0,31 ²	p=0,92 ²
MAP MoM**	0,89 (0,86;0,99)	1,00 (0,90;1,09)	1,11 (1,07;1,19)	p=0,014 ²	p<0,001 ²	p<0,001 ²
PAPP-A MoM**	0,91 (0,54;1,51)	0,65 (0,47;1,06)	1,11 (0,84;1,52)	p=0,27 ²	p=0,07 ²	p<0,001 ²
PIGF MoM**	1,09 (0,89;1,31)	1,10 (0,86;1,33)	1,37 (1,16;1,63)	p=1,00 ²	p<0,001 ²	p<0,001 ²
Wyliczone ryzyko EPE [%]**	0,01 (0,01;0,18)	0,35 (0,01;2,00)	0,10 (0,02;0,80)	p=0,015 ²	p=0,028 ²	p=1,00 ²
Wyliczone ryzyko PE+GH [%]**	2,0 (1,0;6,0)	10,0 (2,0;36,5)	11,5 (4,0;27,0)	p=0,002 ²	p<0,001 ²	p=1,00 ²
EPE	n=0(0%)	n=4(4%)	n=0(0%)	p=0,006 ³		
PE+GH	n=4(6,67%)	n=12(30,00%)	n=0(0%)	p<0,001 ³		

*- X±2SD – średnia ± 2x odchylenie standardowe

**- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test RIR Tukeya²- test Kruskala-Wallis³- test Chi-kwadrat Najwyższej Wiarygodności

Zaobserwowano znamienne różnicę średniego ciśnienia tętniczego (MAP MoM) między poszczególnymi grupami: grupa ciężarnych z cukrzycą przedciążową w porównaniu z grupą kontrolną (grupa badana MAP MoM= 0,94 vs grupa kontrolna MAP MoM= 0,86; $p=0,001$), grupa 1 vs grupa 2 vs grupa kontrolna (grupa 1 MAP MoM= 0,89 vs grupa 2 MAP MoM= 1,0 vs grupa kontrolna MAP MoM= 1,11; $p\leq 0,014$).

Poziom białka PAPP-A (PAPP-A MoM) w surowicy krwi ciężarnych z cukrzycą przedciążową był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą kontrolną (0,78 vs 1,11; $p=0,001$). Wykazano istotnie statystycznie niższe stężenie PAPP-A (PAPP-A MoM) w surowicy ciężarnych z powikłaną cukrzycą przedciążową w porównaniu z grupą kontrolną (0,65 vs 1,11; $p<0,001$). MoM dla PAPP-A w surowicy ciężarnych z grupy 1 był niższy w porównaniu z grupą kontrolną i wykazano trend (0,91 vs 1,11; $p=0,07$).

Stężenie PIGF wyrażone jako PIGF MoM w surowicy krwi ciężarnych z cukrzycą przedciążową było znamienne niższe w porównaniu z grupą kontrolną (1,10 vs 1,37; $p<0,001$). Wykazano istotną statystycznie różnicę MoM dla PIGF między grupą 1 i grupą kontrolną (1,09 vs 1,37; $p<0,001$) oraz między grupą 2 i grupą kontrolną (1,10 vs 1,37; $p<0,001$). Nie wykazano różnicy MoM dla PIGF w surowicy ciężarnych z niepowikłaną cukrzycą przedciążową w porównaniu z ciężarnymi z powikłaną cukrzycą przedciążową (1,09 vs 1,10; $p=1,0$).

Wyliczone ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego przed 34 t.c. nie różniło się istotnie statystycznie między ciężarnymi z cukrzycą przedciążową w porównaniu z grupą kontrolną (0,03% vs 0,10%; $p=0,11$). W grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową wystąpiły $n=4$ przypadki wczesnej preeklampsji natomiast, w grupie kontrolnej nie zaobserwowano przypadków EPE ($n=0$). Różnica ta nie była znamienne ($p=0,46$). Wyliczone ryzyko wczesnej preeklampsji w grupie 1 było znamienne niższe w porównaniu z grupą 2 (0,01% vs 0,35%; $p=0,015$) oraz w porównaniu z grupą kontrolną (0,01% vs 0,10%; $p=0,028$). Nie wykazano różnicy w ryzyku wystąpienia EPE między grupą 2 w porównaniu z grupą kontrolną (0,35% vs 0,10%; $p=1,0$). Wczesna preeklampsja wystąpiła tylko w grupie 2 ($n=4$; 10%) i wykazano znamienne różnicę w porównaniu z grupą 1 ($n=0$) i grupą kontrolną ($n=0$) ($p=0,006$).

Wyliczone ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń związanych z zaburzoną regulacją ciśnienia tętniczego (PE+GH) w grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (3,0% vs 11,5%; $p=0,002$) W

grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową wystąpiło $n=16$ (16%) przypadków PE+GH, natomiast w grupie kontrolnej nie zaobserwowano przypadków PE+GH ($n=0$). Różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,015$). Wyliczone ryzyko PE+GH w grupie 1 było znamienne niższe w porównaniu z grupą 2 (2,0% vs 10,0%; $p=0,002$) oraz w porównaniu z grupą kontrolną (2,0% vs 11,0%; $p<0,001$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wyliczonym ryzyku wystąpienia PE+GH między grupą 2 i grupą kontrolną (10,0% vs 11,0%; $p=1,0$). PE+GH wystąpiła u $n=4$ (6,67%) ciężarnych z grupy 1 oraz $n=12$ (30%) z grupy 2. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano PE+GH. Różnice te między grupami były znamienne (grupa 1+2 vs grupa kontrolna: $p=0,015$; grupa 1 vs grupa 2 vs grupa kontrolna: $p<0,001$).

W związku z powyższym zdecydowano o podziale grupy badanej (ciężarne chorujące na cukrzycę przedciążową) na 2 nowe podgrupy: grupa ciężarnych, u których wystąpił stan przedrzucawkowy lub nadciśnienie ciążowe (grupa PE+GH) oraz grupa ciężarnych u których nie wystąpiły powikłania związane z zaburzoną regulacją ciśnienia tętniczego krwi (grupa PGDM). W dalszej analizie porównywano 3 grupy: grupa PE+GH vs grupa PGDM vs grupa kontrolna. Analizę markerów stanu przedrzucawkowego i wyrównania metabolicznego w ww. grupach przedstawiają tabele X-XII.

Nie wykazano znamiennej różnicy między wiekiem ciążowym w trakcie I wizyty lekarskiej obliczonym na podstawie długości CRL między badanymi grupami (grupa PE+GH 12+6 t.c., grupa PGDM 12+6 t.c., grupa kontrolna 12+6 t.c.; $p\geq 0,84$).

Wskaźnik masy ciała w grupie PE+GH nie różnił się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą PGDM (BMI grupa PE+GH= $26 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ vs BMI grupa PGDM BMI= $24 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$; $p=0,9$). Wskaźnik masy ciała ciężarnych z ww. grup był znamienne wyższy w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PE+GH BMI= 26,0 vs grupa kontrolna BMI= 21,4 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$; $p<0,001$; grupa PGDM BMI= 24,0 vs grupa kontrolna BMI=21,4 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$; $p=0,001$). Przyrost masy ciała w poszczególnych grupach nie różnił się istotnie statystycznie (grupa PE+GH $\Delta\text{masy}=1,5 \text{ kg}$ vs grupa PGDM $\Delta\text{masy}=2,0 \text{ kg}$ vs grupa kontrolna $\Delta\text{masy}=1,0 \text{ kg}$; $p\geq 0,15$).

Zaobserwowano nieznamienny trend dla odsetka palących w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą PGDM i grupą PE+GH (19,5% vs 14,3% vs 0%; $p=0,6$).

Tabela X. Markery PE+GH w 11-13 t.c.: Grupa PE+GH vs Grupa PGDM vs Grupa kontrolna

	Ciężarne z cukrzycą przedciążową		Grupa kontrolna n=41	Grupa PE+GH vs PGDM	Grupa PE+GH vs kontrolna	Grupa PGDM vs kontrolna
	Grupa PE+GH n=16	Grupa PGDM n=84				
Wiek ciąży wg CRL [dni]**	90 (86,5;93,5)	90 (87,5;94,5)	90 (87;92)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=0,84 ¹
Wiek ciężarnej [lata]*	30,1±10,1	29,7±9,3	29,7±8,5	p=0,97 ²	p=0,98 ²	p=0,99 ²
BMI [kg*m ⁻²]**	26,0 (25,1;31,0)	24,0 (21,4;26,4)	21,4 (20,1; 22,9)	p=0,9 ¹	p<0,001¹	p=0,001¹
Przyrost masy ciała w ciąży [kg]**	1,5 (0;3,5)	2,0 (0;4,0)	1,0 (0;2,0)	p=0,90 ¹	p=1,0 ¹	p=0,15 ¹
Ciężarne palące papierosy	n=0 (0%)	n=12 (14,3%)	n=8 (19,5%)	p=0,06 ³		
Ciężarne z rozpoznany nadciśnieniem tętniczym	n=5 (31,3%)	n=11 (13,1%)	-	p=0,15 ⁴	-	-
Liczba porodów**	0 (0;0,5)	0 (0;1)	0 (0;1)	p=0,47 ¹	p=1,0 ¹	p=0,99 ¹
PE w poprzednich ciążach	n=1 (6,25%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	p=0,11 ³		
PE u matki ciężarnej	n=1 (6,25%)	n=0 (0%)	n=2 (4,88%)	p=0,16 ³		
Farmakologiczna indukcja owulacji	n=0 (0%)	n=3 (3,57%)	n=3 (7,32%)	p=0,32 ³		
MAP MoM**	1,04 (0,95;1,09)	0,90 (0,95;1,09)	1,11 (1,07;1,19)	p=0,06 ¹	p=0,11 ¹	p<0,001¹

*- X±2SD – średnia ± 2x odchylenie standardowe

**.- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Kruskala-Wallis

²- test RIR Tukeya dla nierównych licznosci

³- test Chi-kwadrat Najwyższej Wiarygodności

Tabela XI. Markery biofizyczne i biochemiczne PE+GH oraz ryzyko PE+GH w 11-13 t.c.: Grupa PE+GH vs Grupa PGDM vs Grupa kontrolna

	Ciężarne z cukrzycą przedciążową		Grupa kontrolna n=41	Grupa PE+GH vs PGDM	Grupa PE+GH vs kontrolna	Grupa PGDM vs kontrolna
	Grupa PE+GH n=16	Grupa PGDM n=84				
Niższa wartości PI UtA MoM**	0,97 (0,67;1,26)	0,91 (0,71;1,16)	0,79 (0,61;1,04)	p=1,0 ¹	p=0,82 ¹	p=0,42 ¹
PAPP-A MoM**	0,58 (0,51;1,14)	0,80 (0,53;1,33)	1,11 (0,84;1,52)	p=1,0 ¹	p=0,03¹	p=0,007¹
PIGF MoM**	1,05 (0,89;1,43)	1,10 (0,87;1,31)	1,37 (1,16;1,63)	p=1,0 ¹	p=0,014¹	p<0,001¹
Wyliczone ryzyko EPE [%]**	0,47 (0,47;2,50)	0,02 (0,01;0,40)	0,10 (0,02;0,80)	p=0,048¹	p=1,0 ¹	p=0,10 ¹
Wyliczone ryzyko PE+GH [%]**	23 (1;60)	2 (1;11,5)	11,5 (4;27)	p=0,001¹	p=1,0 ¹	p<0,001¹
EPE	n=4 (25%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	p<0,001²		
PE+GH	n=16 (100%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	p<0,001²		
Hematokryt**	0,36 (0,34;0,38)	0,37 (0,35;0,39)	0,36 (0,35;0,38)	p=0,92 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
Płytki krwi [tys./mm ³]**	280,6 (228,5;319,5)	271,6 (230,1; 328,4)	228,0 (181,0;267,0)	p=1,0 ¹	p=0,035¹	p=0,001¹
Kwas moczowy [mg/dl]**	3,3 (2,6;4,1)	2,9 (2,4;3,6)	3,2 (2,7;3,5)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
Białko całkowite [g/dl]**	6,81 (6,53;7,20)	6,83 (6,57;7,00)	6,90 (6,62;7,15)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=0,64 ¹
Dobowa utrata białka [g/24h]**	0,24 (0,16;0,74)	0,13 (0,09;0,22)	-	p=0,004³	-	-
Klirens kreatyniny [ml/min]*	143,73±140,15	125,63±71,71	-	p<0,001⁴	-	-

*- X±2SD – średnia ± 2x odchylenie standardowe

**- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Kruskala-Wallis²- test Chi-kwadrat Najwyższej Wiarygodności³- test Chi-kwadrat z korekcją wg Yatesa⁴-test t-Student

Tabela XII Wyrównanie metaboliczne w 11-13 t.c.: Grupa PE+GH vs Grupa PGDM vs Grupa kontrolna

	Ciężarne z cukrzycą przedciążową		Grupa kontrolna n=41	Grupa PE+GH vs PGDM	Grupa PE+GH vs kontrolna	Grupa PGDM vs kontrolna
	Grupa PE+GH n=16	Grupa PGDM n=84				
Liczba ciężarnych z powikłaną PGDM	n=12 (75,0%)	n=28 (33,3%)	-	p=0,005 ¹	-	-
Wiek zachorowania na cukrzycę**	16 (8;19,5)	17,5 (11,5;24)	-	p=0,14 ¹	-	-
Czas trwania cukrzycy [lata]**	15,7 (11,4;19,9)	10,1 (4,2;17,4)	-	p=0,03 ¹	-	-
HbA _{1c} [%]**	6,6 (5,85;7,35)	6,3 (5,8;7,2)	4,8 (4,6;5,1)	p=1,0 ²	p<0,001 ²	p<0,001 ²
Średnia dobowa glikemia [mg/dl]**	97,7 (63,6;100,7)	97,4 (91,6;107,0)	-	p=0,98 ¹	-	-
Cholesterol całkowity [mg/dl]*	180,1±77,4	170,6±53,2	197,8±69,6	p=0,67 ³	p=0,23 ³	p=0,005 ³
HDL [mg/dl]*	69,4±23,9	68,6±28,6	76,5±37,0	p=0,98 ³	p=0,40 ³	p=0,15 ³
LDL [mg/dl]*	92,2±64,4	86,1±44,0	97,4±51,5	p=0,77 ³	p=0,83 ³	p=0,24 ³
VLDL [mg/dl]**	17,9 (12,2;23,5)	14,1 (10,6;18,8)	22,0 (18,0;29,0)	p=0,44 ²	p=0,16 ²	p<0,001 ²
Triglicerydy [mg/dl]**	89,3 (61,1;117,5)	69,9 (61,1;117,5)	108,0 (92,0;150,0)	p=0,33 ²	p=0,19 ²	p<0,001 ²
Pacjentki leczone pompą insulinową	n=10 (62,5%)	n=41 (48,8%)	-	p=0,46 ¹	-	-
Dawka bazowej insuliny [j/kg m.c.]*	0,29±0,23	0,28±0,25	-	p=0,73 ⁴	-	-

*- X±2SD – średnia ± 2x odchylenie standardowe

** - Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Chi-kwadrat z korekcją wg Yatesa

²- test Kruskala-Wallis

³- test RIR Tukeya dla nierównych licznosci

⁴-test t-Student

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ilości ciężarnych z rozpoznanym przewlekłym nadciśnieniem tętniczym (grupa PE+GH 31,3%; grupa PGDM 13,1%, $p=0,15$). W analizie statystycznej ww. parametru nie brano pod uwagę grupy kontrolnej zgodnie z warunkami włączenia ciężarnych do badania.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami następujących markerów stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego: liczba porodów ($p \geq 0,47$), preeklampsja w poprzedniej ciąży ($p=0,11$), PE u matki ciężarnej ($p=0,16$), farmakologiczna indukcja owulacji ($p=0,32$), MoM dla niższej wartości PI tętnicy macicznej (grupa PE+GH PI UtA MoM= 0,97; grupa PGDM PI UtA MoM= 0,91; Grupa kontrolna PI UtA MoM= 0,79; $p \geq 0,42$).

MoM dla średniego ciśnienia tętniczego w grupie kontrolnej było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą PGDM (grupa PGDM MAP MoM= 0,91; grupa kontrolna średniej wartości ciśnienia tętniczego wyrażonych jako MoM w grupie PE+GH (MAP MoM = 1,04) w porównaniu do grupy PGDM (MAP MoM = 0,90) ($p=0,06$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupą PE+GH (MAP MoM= 1,04) w porównaniu z grupą kontrolną (MAP MoM= 1,11) ($p=0,11$).

Wykazano istotnie statystycznie niższe stężenie białka PAPP-A wyrażonego w MoM w surowicy ciężarnych z grupy PE+GH w porównaniu grupą kontrolną (PAPP-A MoM = 0,58 vs 1,11; $p=0,03$) oraz w grupie PGDM w porównaniu z grupą kontrolną (PAPP MoM = 0,80 vs 1,11; $p=0,007$) Wartość MoM dla PAPP-A w grupie PE+GH była porównywalna z grupą PGDM ($p=1,0$).

Wykazano znamienne niższe stężenie PIGF (PIGF MoM) w surowicy ciężarnych z grupy PE+GH w porównaniu grupą kontrolną (PIGF MoM= 1,05 vs 1,37; $p=0,14$) oraz w grupie PGDM w porównaniu z grupą kontrolną (PIGF MoM = 1,1 vs 1,37; $p < 0,001$) Wartość MoM dla PIGF w grupie PE+GH była porównywalna z grupą PGDM ($p=1,0$).

Wyliczone ryzyko wczesnej preeklampsji w grupie PE+GH było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą PGDM (0,47% vs 0,02%; $p=0,048$) oraz wykazano trend w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PE+GH ryzyko EPE= 0,47% vs grupa kontrolna ryzyko EPE= 0,10%; $p=0,10$). Nie wykazano różnicy w ryzyku wystąpienia wczesnej preeklampsji między grupą PGDM i grupą kontrolną (0,02% vs 0,10; $p=1,0$). Wczesna preeklampsja wystąpiła tylko w grupie PE+GH ($n=4; 25\%$) i wykazano istotną statystycznie różnicę w porównaniu grupą PGDM ($n=0$) i grupą kontrolną ($n=0$) ($p < 0,001$).

Wyliczone ryzyko wszystkich zaburzeń związanych z nadciśnieniem tętniczym w grupie PE+GH było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą PGDM (23% vs 2%; $p=0,001$) oraz w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą PGDM (11,5 vs 2; $p<0,001$). Nie wykazano znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia PE+GH między grupą PE+GH i grupą kontrolną (23% vs 11,5%; $p=1,0$). PE+GH wystąpiła u $n=16$ (100%) ciężarnych z grupy PE+GH. W grupie PGDM i grupie kontrolnej nie zaobserwowano PE+GH. Różnice między grupami były istotne statystycznie ($p<0,001$).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między poszczególnymi grupami następujących parametrów morfotycznych i biochemicznych krwi ciężarnych: hematokryt (grupa PE+GH Ht=0,36; grupa PGDM Ht= 0,37; grupa kontrolna Ht= 0,36; $p\geq 0,92$), kwas moczowy (grupa PE+GH UA=3,3 mg/dl; grupa PGDM UA=2,9 mg/dl; grupa kontrolna UA=3,2 mg/dl; $p=1,0$), białko całkowite (grupa PE+GH TP=6,81 g/dl; grupa PGDM TP=6,83 mg/dl; grupa kontrolna TP=6,90 mg/dl; $p\geq 0,64$).

W grupie PE+GH liczba płytek była porównywalna w stosunku do grupy PGDM (Plt= 280,6 tys./mm³ vs Plt= 271,6 tys./mm³; $p=1,0$) natomiast była znamienne wyższa w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PE+GH Plt=280,6 tys./mm³ vs grupa kontrolna Plt= 228,0 tys./mm³; $p=0,035$; grupa PGDM Plt=271,6 tys./mm³ vs grupa kontrolna Plt= 228,0 tys./mm³; $p=0,001$).

Dobowa utrata białka w grupie PE+GH była znamienne wyższa w porównaniu grupą PGDM (DUB= 0,24 g/24h vs DUB= 0,13 g/24h; $p=0,004$). Klirens kreatyniny w grupie PE+GH był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą PGDM (ClCr= 143,73 ml/min vs ClCr= 125,63 ml/min; $p<0,001$).

W grupie PE+GH odsetek ciężarnych z powikłaną cukrzycą był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą PGDM (75% vs 33,3%; $p=0,005$). Ciężarne z grupy PE+GH chorowały dłużej na cukrzycę w porównaniu z grupą PGDM (15,7 lat vs 10,1 lat; $p=0,03$).

W grupie PE+GH odsetek HbA_{1c} był porównywalny w stosunku do grupy PGDM (HbA_{1c}= 6,6% vs HbA_{1c}= 6,3%; $p=1,0$) natomiast w porównaniu z grupą kontrolną był istotnie statystycznie wyższy (grupa PE+GH HbA_{1c}= 6,6% vs grupa kontrolna HbA_{1c}= 4,8%; $p<0,001$; grupa PGDM HbA_{1c}= 6,3% vs grupa kontrolna HbA_{1c}= 4,8%; $p<0,001$). Średnia dobowa glikemia w grupie PE+GH i w grupie PGDM była porównywalna (Śr.glik.= 97,7 mg/dl vs Śr.glik.= 97,4 mg/dl; $p=0,98$). Sposób leczenia hipoglikemicznego (liczba ciężarnych leczonych pompą insulinową: grupa PE+GH $n=10$ (62,5%) vs grupa PGDM $n=41$

(48,8%); $p=0,46$) i ilość jednostek insuliny bazowej w przeliczeniu na kilogram masy ciała (grupa PE+GH 0,29 j/kg m.c. vs grupa PGDM 0,28 j/kg m.c.; $p=0,73$) nie różniły się istotnie statystycznie w badanych grupach.

Zaobserwowano znamienne niższe stężenie cholesterolu całkowitego w grupie PGDM w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PGDM Chol.= 170,6 mg/dl vs grupa kontrolna Chol.= 197,8 mg/dl; $p=0,005$). Stężenie cholesterolu całkowitego w grupie PE+GH nie różniło się istotnie w porównaniu z grupą PGDM (grupa PE+GH Chol.=180,1 mg/dl vs grupa PGDM Chol.=170,6 mg/dl; $p=0,67$) i w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PE+GH Chol.=180,1 mg/dl vs grupa kontrolna Chol.=197,8 mg/dl; $p=0,23$). Nie wykazano także istotnej statystycznie różnicy w stężeniu HDL (grupa PE+GH HDL= 69,4 mg/dl; grupa PGDM HDL= 68,6 mg/dl; grupa kontrolna HDL= 76,5 mg/dl; $p>0,15$) i LDL (grupa PE+GH LDL= 92,2 mg/dl; grupa PGDM LDL = 86,1 mg/dl; grupa kontrolna LDL= 97,4 mg/dl; $p>0,24$) w omawianych grupach. Frakcja VLDL (grupa PGDM VLDL= 14,1 mg/dl vs grupa kontrolna VLDL = 22,0 mg/dl; $p<0,001$) oraz stężenie triglicerydów (grupa PGDM TG= 69,9 mg/dl vs grupa kontrolna TG= 108,0 mg/dl; $p<0,001$) w grupie PGDM była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast nie różniły się między grupą PE+GH i grupą PGDM (grupa PE+GH VLDL=17,9 mg/dl vs grupa PGDM VLDL=14,1 mg/dl, $p=0,44$; grupa PE+GH TG= 89,3 mg/dl vs grupa PGDM TG= 69,9 mg/dl, $p=0,16$), oraz między grupą PE+GH i grupą kontrolną PGDM (grupa PE+GH VLDL= 17,9 mg/dl vs grupa kontrolna VLDL= 22,0 mg/dl, $p=0,19$; grupa PE+GH TG= 89,3 mg/dl vs Grupa kontrolna TG= 108,0 mg/dl, $p=0,19$).

4.4 Markery stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego

oraz wyrównanie metaboliczne w II i III trymestrze ciąży i w okresie okołoporodowym.

Analizę markerów przedrzucawkowego i nadciśnienia oraz wyrównanie metaboliczne w II trymestrze ciąży przedstawiają tabele XIII i XIV.

Po skorygowaniu wieku ciążowego na podstawie CRL z I trymestru ciąży, wizyta w II trymestrze ciąży w grupie kontrolnej była w istotnie statystycznie wcześniejszym tygodniu ciąży w porównaniu z grupą PE+GH i PGDM (grupa PE+GH 24+2 t.c., grupa PGDM 23+6 t.c. vs grupa kontrolna 22+0 t.c.; $p<0,001$).

Tabela XIII. Markery PE i GH oraz ocena USG płodu w 22-24 t.c.: Grupa PE+GH vs Grupa PGDM vs Grupa kontrolna

	Ciężarne z cukrzycą przedciążową		Grupa kontrolna n=41	Grupa PE+GH vs PGDM	Grupa PE+GH vs kontrolna	Grupa PGDM vs kontrolna
	Grupa PE+GH n=16	Grupa PGDM n=84				
Wiek ciąży wg CRL [dni]**	170 (166;175)	167 (164;171)	154 (147;158)	p=1,0 ¹	p<0,001 ¹	p<0,001 ¹
BMI [kg/m ²]**	28,3 (25,6;32,8)	25,7 (22,9;28,1)	22,8 (21,6;24,5)	p=0,10 ¹	p<0,001 ¹	p<0,001 ¹
Przyrost masy ciała w ciąży [kg]**	6,0 (1,0;8,0)	7,5 (3,0;10,0)	6,0 (4,0;8,0)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=0,66 ¹
Niższa wartość PI UtA*	0,89±0,53	0,76±0,45	0,79±0,33	p=0,33 ²	p=0,56 ²	p=0,88 ²
MAP [mmHg] **	86,7 (76,7;93,3)	79,2 (73,3;86,7)	87,7 (78,8;95,2)	p=0,15 ¹	p=1,0 ¹	p=0,002 ¹
Szacowana masa płodu wg Hadlock [g]*	634±351	599±238	476±200	p=0,72 ²	p=0,001 ²	p<0,001 ²
Średni wiek ciążowy obliczony na podstawie biometrii płodu [dni]**	166±22	165±19	154±17	p=0,87 ¹	p=0,001 ¹	p<0,001 ¹
Różnica wieku ciążowego wg USG i wieku ciążowego wg CRL [dni]**	1 (-5;4)	-2 (-5;1)	2 (-1;5)	p=1,0 ¹	p=0,67 ¹	p=0,007 ¹

*- $X \pm 2SD$ – średnia \pm 2x odchylenie standardowe

** - Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Kruskala-Wallis

²- test RIR Tukeya dla nierównych licznosci

Tabela XIV Markery biochemiczne PE i GH oraz wyrównanie metaboliczne w 22-24 t.c.: Grupa PE+GH vs Grupa PGDM vs Grupa kontrolna

	Ciężarne z cukrzycą przedciążową		Grupa kontrolna n=41	Grupa PE+GH vs PGDM	Grupa PE+GH vs kontrolna	Grupa PGDM vs kontrolna
	Grupa PE+GH n=16	Grupa PGDM n=84				
Hematokryt**	0,33 (0,32;0,36)	0,35 (0,34;0,37)	0,36 (0,34;0,38)	p=0,10 ¹	p=0,014 ¹	p=0,49 ¹
Płytki krwi [tys./mm ³]*	282±136	266±122	198±87	p=0,73 ²	p=0,003 ²	p=0,002 ²
Kwas moczowy [mg/dl]**	3,4 (3,1;4,8)	3,4 (2,8;4,6)	3,6 (3,1;4,1)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
Białko całkowite [g/dl]*	6,29±0,71	6,31±1,06	6,37±0,74	p=0,99 ²	p=0,90 ²	p=0,86 ²
Dobowa utrata białka [g/24h]**	0,46 (0,22;0,87)	0,19 (0,11;0,28)	0,20 (0,13;0,31)	p=0,047 ¹	p=0,05 ¹	p=1,0 ¹
Klirens kreatyniny [ml/min]**	128,7 (80,7;142,5)	142,9 (115,5;149,1)	-	p=0,23 ³	-	-
HbA _{1c} [%]**	5,9 (4,8;6,9)	5,7 (5,3;6,2)	4,6 (4,5;4,8)	p=1,0 ¹	p<0,001 ¹	p<0,001 ¹
Średnia dobową glikemia [mg/dl]**	100,3 (96,3;108,0)	96,5 (91,0;106,7)	-	p=0,16 ³	-	-
Cholesterol całkowity [mg/dl]**	246 (216;302)	255 (218;261)	246 (218;271)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
HDL [mg/dl]**	77 (70;95)	86 (75;97)	80 (74;96)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
LDL [mg/dl]**	122 (108;170)	126 (113;140)	130 (108;142)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
VLDL + Chylomikrony [mg/dl]**	40 (23;45)	33 (25;38)	31 (24;43)	p=1,0 ¹	p=0,95 ¹	p=1,0 ¹
Triglicerydy [mg/dl]**	220 (160;235)	152 (126;185)	163 (125;222)	p=0,34 ¹	p=0,49 ¹	p=1,0 ¹
Dawka bazowej insuliny [j/kg m.c.]**	0,27 (0,21;0,35)	0,29 (0,22;0,37)	-	p=0,83 ³	-	-

*- X±2SD – średnia ± 2x odchylenie standardowe

**- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Kruskala-Wallis²- test RIR Tukeya dla nierównych licznosc³- test U Manna-Whitneya

Współczynnik masy ciała w grupie PE+GH nie różnił się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą PGDM (grupa PE+GH BMI= 28,3 kg*m⁻² vs grupa PGDM BMI= 25,7 kg*m⁻²; p=0,1). Współczynnik masy ciała ciężarnych z ww. grup był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PE+GH BMI= 28,3 kg*m⁻² vs grupa kontrolna BMI=22,8 kg/m²; p<0,001; grupa PGDM BMI= 25,7 kg*m⁻² vs grupa kontrolna BMI=22,8 kg/m²; p<0,001). Przyrost masy ciała w poszczególnych grupach nie różnił się istotnie statystycznie (grupa PE+GH Δmasy= 6,0 kg vs grupa PGDM Δmasy= 7,5 kg vs grupa kontrolna Δmasy= 6,0 kg; p≥0,66).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami niższej wartości PI tętnicy macicznej (grupa PE+GH PI UtA= 0,89; grupa PGDM PI UtA= 0,76; grupa kontrolna PI UtA= 0,79; p≥0,33).

Średnie ciśnienie tętnicze w grupie kontrolnej było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą PGDM (grupa PGDM MAP= 79,2 mmHg vs grupa kontrolna MAP= 87,7 mmHg; p=0,002). Zauważono nieznamienne trend dla średniego ciśnienia tętniczego w grupie PE+GH w porównaniu z grupą PGDM (grupa PE+GH MAP= 86,7 mmHg vs grupa PGDM MAP= 79,2 mmHg; p=0,10). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy średniego ciśnienia tętniczego między grupą PE+GH w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PE+GH MAP= 86,7 mmHg vs grupa kontrolna MAP= 87,7 mmHg; p=0,15).

Szacowana masa płodu w badaniu USG w grupie PE+GH nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą PGDM (EFW=634g vs EFW=599g; p=0,72). Szacowana masa płodu w grupie kontrolnej była znamienne niższa w porównaniu z grupą PE+GH i grupą PGDM (grupa PE+GH EFW= 634g vs grupa kontrolna EFW =467g; p=0,001; grupa PGDM EFW= 599g vs grupa kontrolna EFW =467g; p<0,001). Średni wiek ciąży obliczony na podstawie biometrii płodu w grupie PE+GH nie różnił się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą PGDM (23+5 t.c. vs 23+4 t.c.; p= 0,87). Średni wiek ciąży obliczony na podstawie biometrii płodu w grupie kontrolnej był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z Grupą PE+GH i Grupą PGDM (grupa PE+GH 23+5 t.c. vs grupa kontrolna 22+0 t.c.; p=0,001; grupa PGDM 23+4 t.c. vs grupa kontrolna 22+0 t.c.; p<0,001). Wiek ciąży obliczony na podstawie szacowanej masy płodu w grupie kontrolnej był o 2 dni starszy w porównaniu z wiekiem ciążowym obliczonym na podstawie CRL z I trymestru ciąży. W grupie PGDM różnica ta wynosiła -2 dni i była istotnie statystycznie niższa w

porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,007$). W grupie PE+GH wartość ta wynosiła +1 dzień i nie różniła się istotnie statystycznie od pozostałych grup ($p\geq 0,67$).

Hematokryt w grupie PE+GH był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PE+GH Ht= 0,33 vs grupa kontrolna Ht= 0,36; $p=0,014$) oraz wykazano trend dla wartości hematokrytu w grupie PE+GH w porównaniu z grupą PGDM (grupa PE+GH Ht= 0,33 vs grupa PGDM Ht= 0,35; $p=0,1$). Wartości hematokrytu w grupie PGDM i grupie PE+GH nie różniły się istotnie statystycznie ($p=0,49$). Liczba płytek krwi w grupie PE+GH i grupie PGDM była porównywalna (grupa PE+GH Plt= 282 tys/mm³ vs grupa PGDM Plt= 266 tys/mm³; $p=0,73$). Liczba płytek krwi w grupie kontrolnej była znamienne niższa w porównaniu z grupą PE+GH i grupą PGDM (grupa PE+GH Plt= 282 tys/mm³ vs grupa kontrolna Plt= 198 tys/mm³; $p=0,003$; grupa PGDM Plt= 266 tys/mm³ vs grupa kontrolna Plt= 198 tys/mm³; $p=0,002$).

Dobowa utrata białka w grupie PE+GH była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą PGDM (grupa PE+GH DUB= 0,46 g./24h vs grupa PGDM DUB= 0,19 g/24h; $p=0,047$) i w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PE+GH DUB= 0,46 g./24h vs grupa kontrolna DUB= 0,20 g/24h; $p=0,05$). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy DUB między grupą PGDM i grupą kontrolną (grupa PGDM DUB= 0,19 g./24h vs grupa kontrolna DUB= 0,20 g/24h; $p=1,0$).

W grupie PE+GH odsetek HbA_{1c} był porównywalny w stosunku do grupy PGDM (5,9% vs 5,7%; $p=1,0$) natomiast w porównaniu z grupą kontrolną był istotnie statystycznie wyższy (grupa PE+GH HbA_{1c}= 5,9% vs grupa kontrolna HbA_{1c}= 4,6%; $p<0,001$; grupa PGDM HbA_{1c}= 5,7% vs grupa kontrolna HbA_{1c}= 4,6%; $p<0,001$). Średnia dobowa glikemia w grupie PE+GH i w grupie PGDM była porównywalna (100,3 mg/dl vs 96,5 mg/dl; $p=0,16$). Ilość jednostek insuliny bazowej w przeliczeniu na kilogram masy ciała nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (grupa PE+GH 0,27 j/kg m.c. vs grupa PGDM 0,29 j/kg m.c; $p=0,60$).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między poszczególnymi grupami następujących parametrów biochemicznych krwi ciężarnych: kwas moczowy (grupa PE+GH UA=3,4 mg/dl vs grupa PGDM UA= 3,4 mg/dl vs grupa kontrolna UA= 3,6 mg/dl; $p=1,0$), białko całkowite (grupa PE+GH TP= 6,29 g/dl vs grupa PGDM TP= 6,31 mg/dl vs grupa kontrolna TP= 6,37 mg/dl; $p\geq 0,86$), klirens kreatyniny (grupa PE+GH ClCr.=128,7 ml/min vs grupa PGDM ClCr.=142,9 ml/min; $p=0,23$), cholesterol całkowity (grupa PE+GH Chol.= 246

mg/dl vs grupa PGDM Chol.= 255 mg/dl vs grupa kontrolna Chol.= 246 mg/dl; $p=1,0$), HDL (grupa PE+GH HDL= 77 mg/dl vs grupa PGDM HDL= 86 mg/dl vs grupa kontrolna HDL= 80 mg/dl; $p=1,0$), LDL (grupa PE+GH LDL=122 mg/dl vs grupa PGDM LDL= 126 mg/dl vs grupa kontrolna LDL= 130 mg/dl; $p=0,1$), VLDL (grupa PE+GH VLDL= 40 mg/dl vs grupa PGDM VLDL= 33 mg/dl vs grupa kontrolna VLDL= 31 mg/dl; $p\geq 0,95$), Triglicerydy (grupa PE+GH TG= 220 mg/dl vs grupa PGDM TG= 152 mg/dl vs grupa kontrolna TG= 163 mg/dl; $p\geq 0,34$).

Analizę markerów PE i GH oraz wyrównanie metaboliczne w III trymestrze ciąży przedstawia tabela XV i XVI.

Po skorygowaniu wieku ciążowego na podstawie CRL z I trymestru ciąży, tydzień ciąży w trakcie wizyty kontrolnej w III trymestrze był porównywalny we wszystkich badanych grupach (grupa PE+GH 31+0 t.c. vs grupa PGDM 30+6 t.c. vs grupa kontrolna 30+4 t.c.; $p=1,0$).

Współczynnik masy ciała w grupie PE+GH nie różnił się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą PGDM (BMI= 29,6 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ vs BMI= 27,5 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$; $p=0,28$). Współczynnik masy ciała ciężarnych z ww. grup było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PE+GH BMI= 29,6 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ vs grupa kontrolna BMI=24,4 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$; $p<0,001$; grupa PGDM BMI= 27,5 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ vs grupa kontrolna BMI=24,4 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$; $p=0,003$). W grupach badanych odnotowano również podobny przyrost masy ciała (grupa PE+GH $\Delta\text{masy}= 7,0$ kg vs grupa PGDM $\Delta\text{masy}= 10,0$ kg vs grupa kontrolna $\Delta\text{masy}= 10,5$ kg; $p\geq 0,29$).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami niższej wartości PI tętnicy macicznej (grupa PE+GH PI UtA= 0,70; grupa PGDM PI UtA= 0,63; grupa kontrolna PI UtA= 0,59; $p=1,0$).

Średnie ciśnienie tętnicze w grupie kontrolnej było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą PGDM (grupa PGDM MAP= 79,4 mmHg vs grupa kontrolna MAP= 85,2 mmHg; $p=0,018$). Średnie ciśnienie tętnicze w grupie PE+GH było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą PGDM (grupa PE+GH MAP= 89,6 mmHg vs grupa PGDM MAP= 79,4 mmHg; $p=0,007$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy średniego ciśnienia tętniczego w grupie PE+GH w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PE+GH MAP= 89,6 mmHg vs. grupa kontrolna MAP = 85,7 mmHg; $p=0,36$).

Tabela XV. Markery PE i GH oraz ocena USG płodu w 30-32 t.c.: Grupa PE+GH vs Grupa PGDM vs Grupa kontrolna

	Ciężarne z cukrzycą przedciążową		Grupa kontrolna n=41	Grupa PE+GH vs PGDM	Grupa PE+GH vs kontrolna	Grupa PGDM vs kontrolna
	Grupa PE+GH n=16	Grupa PGDM n=84				
Wiek ciąży wg CRL [dni]**	217 (212;220)	216 (211,221)	214 (209;220)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
BMI [kg/m ²]**	29,6 (26,5;34,7)	27,5 (24,7;30,1)	24,4 (23,1;26,7)	p=0,28 ¹	p<0,001 ¹	p=0,003 ¹
Przyrost masy ciała w ciąży [kg]**	7,0 (3,6;11,0)	10,0 (5,0;13,0)	10,5 (8,0; 12,5)	p=0,73 ¹	p=0,29 ¹	p=1,0 ¹
Niższa wartość PI UtA**	0,70 (0,56;0,85)	0,63 (0,57;0,81)	0,59 (0,51;0,76)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
MAP [mmHg] *	89,6±20,1	79,4±17,2	85,2±13,9	p=0,007 ²	p=0,36 ²	p=0,018 ²
Szacowana masa płodu wg Hadlock [g]**	1695 (1510;2040)	1686 (1417;1888)	1568 (1530;1820)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
Średni wiek ciążowy obliczony na podstawie biometrii płodu [dni]**	221 (209;230)	218 (209;225)	215 (212;223)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
Różnica wieku ciążowego wg USG – wieku ciążowego wg CRL [dni]**	3 (-3;9)	4 (-1,6)	1 (-5;7)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹

*- X±2SD – średnia ± 2x odchylenie standardowe

**-. Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Kruskala-Wallis

²- test RIR Tukeya dla nierównych licznosci

Tabela XVI. Markery biochemiczne PE i GH oraz wyrównanie metaboliczne w 30-32 t.c.: Grupa PE+GH vs Grupa PGDM vs Grupa kontrolna

	Ciężarne z cukrzycą przedciążową		Grupa kontrolna n=41	Grupa PE+GH vs PGDM	Grupa PE+GH vs kontrolna	Grupa PGDM vs kontrolna
	Grupa PE+GH n=16	Grupa PGDM n=84				
Hematokryt**	0,37 (0,35;0,38)	0,35 (0,33;0,36)	0,36 (0,33;0,38)	p=0,37 ¹	p=1,0 ¹	p=0,73 ¹
Płytki krwi [tys./mm ³]*	256±137	250±113	196±64	p=0,95 ²	p=0,016²	p=0,003²
Kwas moczowy [mg/dl]**	4,6 (3,6;5,2)	3,7 (3,3;4,6)	3,6 (3,3;3,9)	p=0,71 ¹	p=0,25 ¹	p=1,0 ¹
Białko całkowite [g/dl]*	6,04±0,93	6,22±1,05	6,25±0,77	p=0,70 ²	p=0,65 ²	p=0,99 ²
Dobowa utrata białka [g/24h]**	0,28 (0,21;1,05)	0,23 (0,10;0,29)	-	p=0,097 ³	-	-
Klirens kreatyniny [ml/min]**	137,2 (84,4;183,4)	128,7 (103,3;148,2)	-	p=0,65 ³	-	-
HbA _{1c} [%]**	6,2 (5,8;6,9)	5,9 (5,4;6,5)	4,7 (4,6;5,0)	p=0,99 ¹	p<0,001¹	p<0,001¹
Średnia dobową glikemia [mg/dl]**	102,7 (101,1;109,9)	98,8 (92,9;108,3)	-	p=0,13 ³	-	-
Cholesterol całkowity [mg/dl]*	270,6±161,3	260,7±73,5	254,9±81,0	p=0,90 ²	p=0,77 ²	p=0,92 ²
HDL [mg/dl]*	71,2±56,9	72,4±36,5	84,0±42,3	p=0,99 ²	p=0,41 ²	p=0,18 ²
LDL [mg/dl]**	118,9 (111,1;174,0)	152,7 (124,5;171,9)	128,7 (109,0;150,0)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=0,41 ¹
VLDL [mg/dl]**	51,6 (45,6;66,3)	43,3 (33,2;49,5)	36,5 (32,0;42,0)	p=0,23 ¹	p=0,016 ¹	p=0,55 ¹
Triglicerydy [mg/dl]*	260,0±162,4	230,7±135,9	200,9±101,5	p=0,60 ²	p=0,13 ²	p=0,28 ²
Dawka bazowej insuliny [j/kg m.c.]*	0,33±0,22	0,32±0,29	-	p=0,29 ⁴	-	-

*- X±2SD – średnia ± 2x odchylenie standardowe

**- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Kruskala-Wallis²- test RIR Tukeya dla nierównych licznosci³- test U Manna-Whitneya⁴-test t-Student

Szacowana masa płodu wg wzoru Hadlock'a w badaniu USG (grupa PE+GH EFW= 1695g. vs grupa PGDM EFW=1686g. vs grupa kontrolna EFW= 1568g.; $p=1,0$) oraz średni wiek ciążowy obliczony na podstawie biometrii płodu (grupa PE+GH 31+5 t.c. vs grupa PGDM 31+1 t.c. vs grupa kontrolna 30+5 t.c.; $p=1,0$) nie różniły się istotnie statystycznie. Wiek ciążowy obliczony na podstawie szacowanej masy płodu w grupie kontrolnej był o 3 dni starszy w porównaniu z wiekiem ciążowym obliczonym na podstawie CRL z I trymestru ciąży. W grupie PGDM różnica ta wynosiła +4, a w grupie PE+GH wartość ta wynosiła +1 dzień. Wartości te nie różniły się istotnie statystycznie ($p=1,0$).

Wartość hematokrytu w badanych grupach nie różniła się statystycznie (grupa PE+GH $Ht= 0,37$ vs grupa PGDM $Ht= 0,35$ vs grupa kontrolna $Ht= 0,36$; $p \geq 0,37$). Liczba płytek krwi w grupie PE+GH i grupie PGDM była porównywalna ($Plt= 256 \text{ tys/mm}^3$ vs 250 tys/mm^3 ; $p=0,95$). Liczba płytek krwi w grupie kontrolnej była znamienne niższa w porównaniu z grupą PE+GH i grupą PGDM (grupa PE+GH $Plt=256 \text{ tys/mm}^3$ vs grupa kontrolna $Plt= 196 \text{ tys/mm}^3$; $p=0,016$; grupa PGDM $Plt= 250 \text{ tys/mm}^3$ vs grupa kontrolna $Plt= 196 \text{ tys/mm}^3$; $p=0,003$).

Wykazano trend w różnicy dobowej utraty białka między grupą PE+GH i grupą PGDM ($DUB= 0,28 \text{ g.24h}$ vs $DUB= 0,23\text{g}/24\text{h}$; $p=0,097$).

W grupie PE+GH odsetek HbA_{1c} był porównywalny w stosunku do grupy PGDM ($HbA_{1c} = 6,2\%$ vs $5,9\%$; $p=0,99$) natomiast w porównaniu z grupą kontrolną były istotnie statystycznie wyższe (grupa PE+GH $HbA_{1c}= 6,2\%$ vs grupa kontrolna $HbA_{1c}= 4,7\%$; $p<0,001$; grupa PGDM $HbA_{1c}= 5,9\%$ vs grupa kontrolna $HbA_{1c}= 4,7\%$; $p<0,001$). Średnie dobowe glikemie w grupie PE+GH i w grupie PGDM były porównywalne (grupa PE+GH Śr.glik.= $102,7 \text{ mg/dl}$ vs grupa PGDM Śr.glik.= $98,8 \text{ mg/dl}$; $p=0,13$), podobnie jak dawka insuliny bazowej w przeliczeniu na kilogram masy ciała (grupa PE+GH $0,33 \text{ j/kg m.c.}$ vs grupa PGDM $0,32 \text{ j/kg m.c.}$; $p=0,60$).

Nie wykazano różnicy między poszczególnymi grupami porównując następujące parametry biochemiczne krwi ciężarnych: kwas moczowy (grupa PE+GH $UA=4,6 \text{ mg/dl}$ vs grupa PGDM $UA=3,7 \text{ mg/dl}$ vs grupa kontrolna $UA=3,6 \text{ mg/dl}$; $p \geq 0,25$), białko całkowite (grupa PE+GH $TP= 6,04 \text{ g/dl}$ vs grupa PGDM $TP= 6,22 \text{ mg/dl}$ vs grupa kontrolna $TP= 6,25 \text{ mg/dl}$; $p \geq 0,65$), klirens kreatyniny (grupa PE+GH $ClCr.= 137,2 \text{ ml/min}$ vs grupa PGDM $ClCr.= 128,7 \text{ ml/min}$; $p=0,65$), cholesterol całkowity (grupa PE+GH $Chol.= 270,6 \text{ mg/dl}$ vs grupa PGDM $Chol.= 260,7 \text{ mg/dl}$ vs grupa kontrolna $Chol.= 254,9 \text{ mg/dl}$; $p \geq 0,77$), HDL

(grupa PE+GH HDL= 71,2 mg/dl vs grupa PGDM HDL= 72,4 mg/dl vs grupa kontrolna HDL= 84,0 mg/dl; $p \geq 0,18$), LDL (Grupa PE+GH LDL=118,9 mg/dl vs grupa PGDM LDL= 152,7 mg/dl vs grupa kontrolna LDL= 128,7 mg/dl; $p \geq 0,41$), VLDL (grupa PE+GH VLDL= 51,6 mg/dl vs grupa PGDM VLDL= 43,3 mg/dl vs grupa kontrolna VLDL= 36,5 mg/dl; $p \geq 0,016$), Triglicerydy (grupa PE+GH TG= 260,0 mg/dl vs grupa PGDM TG= 230,7 mg/dl vs TG= 200,9 mg/dl; $p \geq 0,13$).

Analizę markerów stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego oraz wyrównanie metaboliczne w okresie okołoporodowym przedstawiają tabele XVII i XVIII.

Po skorygowaniu wieku ciążowego na podstawie CRL z I trymestru ciąży, wizyta w okresie okołoporodowym w grupie kontrolnej była w istotnie statystycznie późniejszym tygodniu ciąży w porównaniu z grupą PE+GH i PGDM (grupa PE+GH 36+3 t.c., grupa PGDM 37+5 t.c. vs grupa kontrolna 39+5 t.c.; $p=0,003$).

Współczynnik masy ciała w grupie PE+GH nie różnił się znamienne w porównaniu z grupą PGDM (grupa PE+GH BMI= 31,2 kg*m⁻² vs grupa PGDM BMI= 28,2 kg*m⁻²; $p=0,35$). Współczynnik masy ciała w grupie PE+GH był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PE+GH BMI= 31,2 kg*m⁻² vs grupa kontrolna BMI= 25,6 kg*m⁻²; $p=0,012$). Wykazano nieznamienny trend dla wartości BMI w grupie PGDM w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PGDM BMI= 28,2 kg*m⁻² vs grupa kontrolna BMI=25,6 kg*m⁻²; $p=0,074$). Przyrost masy ciała w poszczególnych grupach nie różnił się istotnie statystycznie (grupa PE+GH Δ masy= 14,0 kg vs grupa PGDM Δ masy= 13,0 kg vs grupa kontrolna Δ masy= 14,0 kg; $p \geq 0,26$).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami porównując niższe wartości PI tętnicy macicznej (grupa PE+GH PI UtA= 0,69 vs grupa PGDM PI UtA= 0,64; $p=0,5$).

Średnie ciśnienie tętnicze w grupie PE+GH było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą PGDM (grupa PE+GH MAP= 93,3 mmHg vs grupa PGDM MAP= 83,3 mmHg; $p=0,027$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy wartości średniego ciśnienia tętniczego między grupą PE+GH w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PE+GH MAP= 93,3 mmHg vs. grupa kontrolna MAP = 86,7 mmHg; $p=0,36$) oraz między grupą PGDM w porównaniu z grupą kontrolną (grupa PGDM MAP= 83,3 mmHg vs. grupa kontrolna MAP= 86,7 mmHg; $p=1,0$).

Tabela XVII. Markery PE i GH oraz ocena USG płodu w okresie okołoporodowym: Grupa PE+GH vs Grupa PGDM vs Grupa kontrolna

	Ciążarne z cukrzycą przedciążową		Grupa kontrolna n=41	Grupa PE+GH vs PGDM	Grupa PE+GH vs kontrolna	Grupa PGDM vs kontrolna
	Grupa PE+GH n=16	Grupa PGDM n=84				
Wiek ciąży wg CRL [dni]**	255 (251;271)	264 (255;269)	278 (265;285)	p=1,0 ¹	p=0,003 ¹	p=0,003 ¹
BMI [kg/m ²]**	31,2 (25,8;37,1)	28,2 (25,1;30,8)	25,6 (24,1;28,4)	p=0,35 ¹	p=0,012 ¹	p=0,074 ¹
Przyrost masy ciała w ciąży [kg]**	14,0 (5,0;19,0)	13,0 (7,5;16,0)	14,0 (12,0;17,0)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=0,26 ¹
Niższa wartość PI UtA**	0,69 (0,52;0,87)	0,64 (0,57;0,72)	-	p=0,50 ²	-	-
MAP [mmHg]**	93,3 (83,3;98,3)	83,3 (80,0;93,3)	86,7 (83,3;90,0)	p=0,027 ¹	p=0,14 ¹	p=1,0 ¹
Szacowana masa płodu wg Hadlock [g]**	2985 (2568;3404)	3176 (2944;3484)	3165 (2932;3267)	p=0,76 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
Średni wiek ciążowy obliczony na podstawie biometrii płodu [dni]**	252 (247;267)	261 (255;268)	259 (251;266)	p=0,61 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
Różnica wieku ciążowego wg USG – wieku ciążowego wg CRL [dni]**	-5 (-8;+2)	-2 (-7;+5)	-8 (-21;+5)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=0,52 ¹

*- X±2SD – średnia ± 2x odchylenie standardowe

**- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Kruskala-Wallis

Tabela XVIII. Markery biochemiczne PE i GH oraz wyrównanie metaboliczne w okresie okołoporodowym:

Grupa PE+GH vs Grupa PGDM vs Grupa kontrolna

	Ciężarne z cukrzycą przedciążową		Grupa kontrolna n=41	Grupa PE+GH vs PGDM	Grupa PE+GH vs kontrolna	Grupa PGDM vs kontrolna
	Grupa PE+GH n=16	Grupa PGDM n=84				
Hematokryt**	0,36 (0,31;0,38)	0,36 (0,33;0,38)	0,37 (0,35;0,38)	p=1,0 ¹	p=0,75 ¹	p=1,0 ¹
Płytki krwi [tys./mm ³]**	184 (172;237)	231 (187;258)	204 (181;260)	p=0,25 ¹	p=0,89 ¹	p=1,0 ¹
Kwas moczowy [mg/dl]**	6,0 (5,0;6,5)	4,3 (3,6;5,6)	-	p=0,006²	-	-
Białko całkowite [g/dl]*	6,07 (5,10;6,52)	6,19 (5,77;6,56)	-	p=0,33 ²	-	-
Dobowa utrata białka [g/24h]**	1,10 (0,34;3,01)	0,18 (0,12;0,41)	-	p=0,006²	-	-
Klirens kreatyniny [ml/min]*	104,3 (60,7;139,3)	126,9 (100,4;152,2)	-	p=0,33 ²	-	-
HbA _{1c} [%]**	6,0 (4,8;6,9)	6,0 (5,5;6,6)	-	p=0,78 ²	-	-
Średnia dobowa glikemia [mg/dl]**	101,9 (92,8;112,1)	96,9 (88,6;103,1)	-	p=0,15 ²	-	-
Cholesterol całkowity [mg/dl]**	252,0 (247,9;269,9)	269,0 (251,8;286,3)	-	p=0,25 ²	-	-
HDL [mg/dl]**	73,2 (61,6;78,3)	75,9 (60,9;86,8)	-	p=0,59 ²	-	-
LDL [mg/dl]**	129,5 (111,2;142,5)	145,2 (121,6;161,7)	-	p=0,15 ²	-	-
VLDL [mg/dl]**	58,9 (52,9;80,8)	49,9 (40,8;58,8)	-	p=0,085 ²	-	-
Triglicerydy [mg/dl]**	294,3 (264,6;404,1)	246,2 (202,8;289,4)	-	p=0,056 ²	-	-
Dawka bazowej insuliny [j/kg m.c.]*	0,33±0,25	0,34±0,30	-	p=0,76 ³	-	-

*- X±2SD – średnia ± 2x odchylenie standardowe

**- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Kruskala-Wallis²- test U Manna-Whitneya³- test t-Student

Szacowana masa płodu wg wzoru Hadlock'a obliczona na podstawie badania USG wykonanego do siedmiu dni przed porodem (grupa PE+GH EFW= 2985g. vs grupa PGDM EFW=3176g. vs grupa kontrolna EFW= 3165g.; $p \geq 0,76$) oraz średni wiek ciążowy obliczony na podstawie biometrii płodu (grupa PE+GH 36+0 t.c. vs grupa PGDM 37+2 t.c. vs grupa kontrolna 37+0 t.c.; $p \geq 0,61$) nie różniły się istotnie statystycznie między grupami. Wiek ciążowy obliczony na podstawie szacowanej masy płodu w grupie kontrolnej był o 8 dni młodszy w porównaniu z wiekiem ciążowym obliczonym na podstawie CRL. W grupie PGDM różnica ta wynosiła -2 dni, a w grupie PE+GH wartość ta wynosiła -5 dni. Wartości te nie różniły się istotnie statystycznie między sobą ($p \geq 0,52$).

Wykazano istotną statystycznie różnicę porównując dobową utratę białka między grupą PE+GH i grupą PGDM (grupa PE+GH DUB= 1,0 g/24h vs grupa PGDM DUB= 0,18g/24h; $p=0,006$). Stężenie kwasu moczowego w krwi ciężarnych z grupy PE+GH było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą PGDM (grupa PE+GH UA= 6,0 mg/dl vs grupa PGDM UA= 4,3 mg/dl; $p=0,006$).

W grupie PE+GH odsetek HbA_{1c} był porównywalny w stosunku do grupy PGDM (6,0% vs 6,0%; $p=0,78$). Średnie dobowe glikemie w grupie PE+GH nie różniły się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą PGDM (101,9 mg/dl vs 96,9 mg/dl; $p=0,15$). Ilość jednostek insuliny bazowej w przeliczeniu na kilogram masy ciała nie różniły się istotnie statystycznie między badanymi grupami (grupa PE+GH 0,33 j/kg m.c. vs grupa PGDM 0,34 j/kg m.c; $p=0,76$).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między poszczególnymi grupami porównując następujące parametry morfologiczne i biochemiczne krwi ciężarnych: hematokryt (grupa PE+GH Ht= 0,36 vs grupa PGDM Ht= 0,36 vs grupa kontrolna Ht= 0,37; $p \geq 0,75$), płytki krwi (grupa PE+GH Plt= 184 tys/mm³ vs grupa PGDM Plt= 213 tys/mm³ vs grupa kontrolna Plt= 204 tys/mm³; $p \geq 0,25$), białko całkowite (grupa PE+GH TP= 6,07 g/dl vs grupa PGDM TP= 6,19 mg/d; $p=0,33$), klirens kreatyniny (grupa PE+GH ClCr.= 104,3 ml/min vs grupa PGDM ClCr= 126,9 ml/min; $p=0,0,33$), cholesterol całkowity (grupa PE+GH Chol.= 252,0 mg/dl vs grupa PGDM Chol.= 269,0 mg/dl; $p=0,25$), HDL (grupa PE+GH HDL= 73,2 mg/dl vs grupa PGDM HDL= 75,9 mg/dl; $p= 0,59$), LDL (grupa PE+GH LDL=129,5 mg/dl vs grupa PGDM LDL= 145,2 mg/dl; $p=0,15$).

Wykazano trend między badanymi grupami stężenia w surowicy krwi żylnej (grupa PE+GH VLDL= 58,9 mg/dl vs grupa PGDM VLDL= 49,9 mg/dl; $p= 0,085$), oraz stężenia

triglicerydów (Grupa PE+GH TG= 294,3 mg/dl vs grupa PGDM TG= 246,2 mg/dl; p= 0,056).

Zmienność markerów PE i GH oraz wyrównania metabolicznego w przebiegu ciąży przedstawiają tabele: XIX-XXVIII

W grupie PE+GH średnie ciśnienie tętnicze rosło w przebiegu ciąży od wartości MAP= 88,3 mmHg do wartości MAP= 93,3 mmHg w okresie okołoporodowym. Nie wykazano istotnej statycznie różnicy porównując wartości z przebiegu ciąży (p= 0,11). W grupie PGDM również wykazano niezamienną tendencję do wzrostu średniego ciśnienia tętniczego od wartości MAP= 76,7 mmHg w I trymestrze ciąży do wartości MAP= 83,3 mmHg w okresie okołoporodowym (p=0,097). Tylko w grupie kontrolnej odnotowano istotny statystycznie spadek średniego ciśnienia tętniczego od wartości MAP= 90,1 mmHg (I trymestr) do wartości MAP= 86,7 mmHg (okres okołoporodowy) (p=0,042).

Niższa wartość PI tętnicy macicznej wykazywała tendencję spadkową we wszystkich badanych grupach. W grupie PE+GH od wartości PI UtA= 1,26 w I trymestrze ciąży do wartości PI UtA= 0,69 w okresie okołoporodowym (p=0,086). W grupie PGDM i grupie kontrolnej wykazano istotną statystycznie różnicę wartości PI tętnicy macicznej w przebiegu ciąży (grupa PGDM I trymestr PI UtA= 1,26; okres okołoporodowy PI UtA= 0,69; p<0,001; grupa kontrolna I trymestr PI UtA= 1,21; III trymestr ciąży PI UtA= 0,59; p=0,008).

Wykazano znamienne różnicę porównując wartość hematokrytu w trakcie przebiegu ciąży w grupie PGDM w przebiegu ciąży (p<0,001). W grupie PE+GH i w grupie kontrolnej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy hematokrytu w przebiegu ciąży.

We wszystkich badanych grupach wykazano znamienne różnicę porównując liczbę płytek w przebiegu ciąży (grupa PE+GH I trymestr Plt=280,6 tys/mm³, okres okołoporodowy Plt= 184,0 tys/mm³; p<0,001; grupa PGDM I trymestr Plt=271,6 tys/mm³, okres okołoporodowy Plt= 231,0 tys/mm³; p<0,001; grupa kontrolna I trymestr Plt=228,0 tys/mm³, okres okołoporodowy Plt= 204,0 tys/mm³; p=0,006).

W grupie PE+GH stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi żyłnej rosło w przebiegu całej ciąży z wartości UA= 3,3 mg/dl w I trymestrze ciąży do wartości UA= 6,0 mg/dl w okresie okołoporodowym (p=0,08). W grupie PGDM i grupie kontrolnej wykazano istotną statystycznie zmianę stężenia kwasu moczowego w przebiegu ciąży (grupa PGDM p=0,001; grupa kontrolna p<0,001).

Tabela XIX. Zmienność MAP w przebiegu ciąży: Grupa PE+GH, Grupa PGDM, Grupa kontrolna

MAP [mmHg]*	11-13 tydzień ciąży	22-24 tydzień ciąży	30-31 tydzień ciąży	Okres okołoporodowy	p
Grupa PE+GH n=16	88,3 (80,0;98,4)	86,7 (76,7;93,3)	90,0 (86,7;96,7)	93,3 (83,3;98,3)	p= 0,11 ¹
Grupa PGDM n=84	76,7 (73,3;85,1)	79,2 (73,3;86,7)	78,3 (73,3;86,7)	83,3 (80,0;93,3)	p= 0,097 ¹
Grupa kontrolna n=41	90,1 (87,1;94,9)	87,7 (78,8;95,2)	86,7 (80,0;90,0)	86,7 (83,3;90,0)	p= 0,042¹

*- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Friedmana

Tabela XX. Zmienność niższej wartości współczynnika pulsacji tętnicy macicznej w przebiegu ciąży: Grupa PE+GH, Grupa PGDM, Grupa kontrolna

Niższa wartość PI UtA*	11-13 tydzień ciąży	22-24 tydzień ciąży	30-31 tydzień ciąży	Okres okołoporodowy	p
Grupa PE+GH n=16	1,26 (0,91;1,67)	0,83 (0,73;1,03)	0,70 (0,56;0,85)	0,69 (0,52;0,87)	p= 0,086 ¹
Grupa PGDM n=84	1,26 (0,96;1,55)	0,72 (0,61;0,86)	0,63 (0,57;0,81)	0,64 (0,57;0,72)	p<0,001¹
Grupa kontrolna n=41	1,21 (0,88;1,62)	0,81 (0,62;0,94)	0,59 (0,51;0,76)	-	p= 0,008¹

*- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

1- test Friedmana

Tabela XXI. Zmienność hematokrytu w przebiegu ciąży: Grupa PE+GH, Grupa PGDM, Grupa kontrolna

Ht *	11-13 tydzień ciąży	22-24 tydzień ciąży	30-31 tydzień ciąży	Okres okołoporodowy	p
Grupa PE+GH n=16	0,36 (0,34;0,38)	0,33 (0,32;0,36)	0,37 (0,33;0,36)	0,36 (0,31;0,38)	p= 0,052 ¹
Grupa PGDM n=84	0,37 (0,35;0,39)	0,35 (0,34;0,37)	0,35 (0,33;0,36)	0,36 (0,33;0,38)	p<0,001¹
Grupa kontrolna n=41	0,36 (0,35;0,38)	0,36 (0,34;0,38)	0,36 (0,33;0,38)	0,37 (0,35;0,38)	p= 0,40 ¹

*- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Friedmana

Tabela XXII. Zmienność liczby płytek krwi w przebiegu ciąży: Grupa PE+GH, Grupa PGDM, Grupa kontrolna

Plt [tys./mm ³]*	11-13 tydzień ciąży	22-24 tydzień ciąży	30-31 tydzień ciąży	Okres okołoporodowy	p
Grupa PE+GH n=16	280,6 (228,5;319,5)	264,1 (237,1;319,8)	266,3 (235,0;285,0)	184,0 (172,0;237,0)	p< 0,001¹
Grupa PGDM n=84	271,6 (230,1;328,4)	254,5 (222,9;3307,7)	249,8 (207,0;287,8)	231,0 (187,0;258,0)	p< 0,001¹
Grupa kontrolna n=41	228,0 (181,0;267,0)	198,0 (179,0;247,0)	193,0 (167,0;223,0)	204,0 (181,0;260,0)	p= 0,006¹

*- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Friedmana

Tabela XXIII. Zmienność stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi żyłnej w przebiegu ciąży: Grupa PE+GH, Grupa PGDM, Grupa kontrolna

Kwas moczowy [mg/dl]*	11-13 tydzień ciąży	22-24 tydzień ciąży	30-31 tydzień ciąży	Okres okołoporodowy	p
Grupa PE+GH n=16	3,3 (2,6;4,1)	3,4 (3,1;4,8)	4,6 (3,6;5,2)	6,0 (5,0;6,5)	p= 0,08 ¹
Grupa PGDM n=84	2,9 (2,4;3,6)	3,4 (2,8;4,6)	3,7 (3,3;4,6)	4,3 (3,6;5,6)	p= 0,001¹
Grupa kontrolna n=41	3,2 (2,7;3,5)	3,6 (3,1;4,1)	3,6 (3,3;3,9)	-	p< 0,001¹

*- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Friedmana

Tabela XXIV. Zmienność stężenia białka całkowitego w surowicy krwi żyłnej w przebiegu ciąży: Grupa PE+GH, Grupa PGDM, Grupa kontrolna

Białko całkowite [mg/dl]*	11-13 tydzień ciąży	22-24 tydzień ciąży	30-31 tydzień ciąży	Okres okołoporodowy	p
Grupa PE+GH n=16	6,81 (6,53;7,20)	6,17 (6,05;6,60)	6,16 (5,65;6,35)	6,07 (5,10;6,52)	p= 0,05¹
Grupa PGDM n=84	6,83 (6,57;7,00)	6,44 (6,00;6,73)	6,21 (5,97;6,50)	6,19 (5,77;6,56)	p= 0,05¹
Grupa kontrolna n=41	6,90 (6,62;7,15)	6,30 (6,00;6,70)	6,20 (6,00;6,40)	-	p<0,001¹

*- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Friedmana

Tabela XXV. Zmienność dobowej utraty białka w przebiegu ciąży: Grupa PE+GH, Grupa PGDM

DUB [g/24h]*	11-13 tydzień ciąży	22-24 tydzień ciąży	30-31 tydzień ciąży	Okres okołoporodowy	p
Grupa PE+GH n=16	0,24 (0,16;0,74)	0,46 (0,22;0,87)	0,28 (0,21;1,05)	1,1 (0,34;3,01)	p= 0,24 ¹
Grupa PGDM n=84	0,13 (0,09;0,22)	0,19 (0,11;0,28)	0,23 (0,10;0,29)	0,18 (0,12;0,41)	p= 0,19 ¹

*- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Friedmana

Tabela XXVI. Zmienność wartości klirensu kreatyniny w przebiegu ciąży: Grupa PE+GH, Grupa PGDM

Klirens kreatyniny [ml/min]*	11-13 tydzień ciąży	22-24 tydzień ciąży	30-31 tydzień ciąży	Okres okołoporodowy	p
Grupa PE+GH n=16	132,2 (88,7;184,7)	128,7 (80,7;142,5)	137,2 (84,4;183,4)	104,3 (60,7;139,3)	p= 0,27 ¹
Grupa PGDM n=84	131,0 (93,7;154,7)	142,9 (115,5;149,1)	128,7 (103,3;148,2)	126,9 (100,4;152,2)	p= 0,43 ¹

*- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Friedmana

Tabela XXVII Zmienność odsetka hemoglobiny glikowanej w przebiegu ciąży: Grupa PE+GH, Grupa PGDM, Grupa kontrolna

HbA _{1c} [%]*	11-13 tydzień ciąży	22-24 tydzień ciąży	30-31 tydzień ciąży	Okres okołoporodowy	p
Grupa PE+GH n=16	6,6 (5,85;7,35)	5,9 (4,8;6,9)	6,2 (5,8;6,9)	6,0 (4,8;6,9)	p= 0,05¹
Grupa PGDM n=84	6,3 (5,8;7,2)	5,7 (5,3;6,2)	5,9 (5,4;6,5)	6,0 (5,5;6,6)	p<0,001¹
Grupa kontrolna n=41	4,8 (4,6;5,1)	4,6 (4,5;4,8)	4,7 (4,6;5,0)	-	p<0,001¹

*- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Friedmana

Tabela XXVIII. Zmienność ilości przyjmowanej insuliny bazowej w przeliczeniu na kilogram masy ciała w przebiegu ciąży:

Grupa PE+GH, Grupa PGDM

Insulina bazowa [j/kg m.c.]*	11-13 tydzień ciąży	22-24 tydzień ciąży	30-31 tydzień ciąży	Okres okołoporodowy	p
Grupa PE+GH n=16	0,26 (0,23;0,37)	0,27 (0,21;0,35)	0,33 (0,25;0,41)	0,30 (0,25;0,37)	p= 0,07 ¹
Grupa PGDM n=84	0,28 (0,18;0,36)	0,29 (0,22;0,37)	0,30 (0,23;0,41)	0,34 (0,23;0,43)	p< 0,001¹

*- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Friedmana

We wszystkich badanych grupach wykazano znamienne spadki stężenia białka całkowitego w surowicy krwi żyłnej w przebiegu ciąży (grupa PE+GH I trymestr TP = 6,81 mg/dl, okres okołoporodowy TP= 6,07 mg/dl; p=0,05; grupa PGDM I trymestr TP= 6,83 mg/dl, okres okołoporodowy TP= 6,19 mg/dl; p=0,05; grupa kontrolna I trymestr TP= 6,90 mg/dl, III trymestr TP= 6,20 mg/dl; p<0,001).

Nie wykazano znamiennej zmiany wartości dobowej utraty białka i klirensu kreatyniny w grupie PE+GH i w grupie PGDM w przebiegu ciąży (grupa PE+GH I trymestr DUB= 0,24 g/24h, okres okołoporodowy DUB= 1,1 g/24h; p=0,24; I trymestr ClCr= 132,2 ml/min, okres okołoporodowy ClCr= 104,3 ml/min; p= 0,27; grupa PGDM I trymestr DUB= 0,13 g/24h, okres okołoporodowy DUB= 0,18 g/24h; p=0,19; I trymestr ClCr= 131,0 ml/min, okres okołoporodowy ClCr= 126,9 ml/min; p= 0,43).

We wszystkich badanych grupach wykazano istotną statystycznie zmienność HbA_{1c} w przebiegu ciąży, przy czym wartość maksymalną obserwowano w I trymestrze ciąży (grupa PE+GH p= 0,05; grupa PGDM p<0,001; grupa kontrolna p<0,001). W grupie PE+GH zaobserwowano niezamienny trend do zwiększenia zapotrzebowania na insulinę bazową w przeliczeniu na kilogram masy ciała w trakcie trwania ciąży (grupa PE+GH p= 0,07). W grupie PGDM wykazano istotnie statystyczny wzrost zapotrzebowania na insulinę bazową w przeliczeniu na kilogram masy ciała w przebiegu ciąży (grupa PGDM I trymestr 0,28 j/kg m.c.; okres okołoporodowy 0,34 j/kg m.c.; p<0,001).

4.5 Wynik położniczy

Wynik położniczy w poszczególnych grupach przedstawiają tabele XXIX i XXX.

Po korekcie wieku ciążowego na podstawie pomiaru CRL w I trymestrze ciąży, ciężarne z grupy kontrolnej rodziły w znamienne późniejszym tygodniu ciąży w porównaniu z grupą PE+GH i grupą PGDM (grupa PE+GH 37+0 t.c. vs grupa kontrolna 40+1 t.c.; p<0,001; grupa PGDM 38+2 t.c. vs grupa kontrolna 40+1 t.c.; p<0,001).

Masa noworodka w grupie PE+GH była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z grupą kontrolną (Grupa PE+GH m.u.n.= 2951g vs Grupa kontrolna m.u.n.= 3573g; p=0,008) i wykazano trend różnicy masy noworodka między grupami PE+GH i PGDM (grupa PE+GH m.u.n.= 2951g vs grupa PGDM m.u.n.= 3398; p=0,082). Średnie masy noworodków w grupie PGDM i grupie kontrolnej były porównywalne (grupa PGDM m.u.n.= 3398g vs grupa

Tabela XXIX. Wynik położniczy: Grupa PE+GH vs Grupa PGDM vs Grupa kontrolna

	Ciężarne z cukrzycą przedciążową		Grupa kontrolna n=41	Grupa PE+GH vs PGDM	Grupa PE+GH vs kontrolna	Grupa PGDM vs kontrolna
	Grupa PE+GH n=16	Grupa PGDM n=84				
Dzień porodu**	259 (253;275)	268 (261,5;273)	281 (271;286)	p=1,0 ¹	p<0,001 ¹	p<0,001 ¹
Masa noworodka [g]*	2951±1516	3398±1152	3573±952	p=0,082 ²	p=0,008 ²	p=0,36 ²
Płeć żeńska noworodka	n=9 (60%)	n=43 (51,2%)	n=21 (51,2%)	p=0,81 ³		
Kanał centylowy masy noworodka**	25-50 (10-25;75-90)	50-75 (25-50;90-95)	50-75 (25-50;75-90)	p=0,15 ¹	p=0,30 ¹	p=1,0 ¹
Noworodki z masą < 10 percentyla	n=1 (6,2%)	n=5 (6,0%)	n=2 (4,9%)	p=0,96 ³		
Noworodki z masą > 90 percentyla	n=2 (12,5%)	n= 23 (27,4%)	n=6 (14,6%)	p=0,16 ³		
Porody drogą cięcia cesarskiego	n=15 (93,8%)	n=51 (60,7%)	n=16 (39,0%)	p<0,001 ³		
Porody drogą cięcia cesarskiego ze wskazań pilnych	n=3 (18,8%)	n=15 (17,9%)	n=6 (14,6%)	p=0,88 ³		
Masa łożyska [g]**	520 (450;650)	620 (550;730)	-	p=0,016 ⁴	-	-
Masa łożyska / masa noworodka**	0,18 (0,15;0,20)	0,19 (0,17;0,20)	-	p=0,32 ⁴	-	-

*- X±2SD – średnia ± 2x odchylenie standardowe

**- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Kruskala-Wallis²-test RIR Tukeya dla nierównych licznosci³- test Chi-kwadrat Najwyższej Wiarygodności⁴- test U Manna-Whitneya

Tabela XXX. Stan noworodka: Grupa PE+GH vs Grupa PGDM vs Grupa kontrolna

	Ciężarne z cukrzycą przedciążową		Grupa kontrolna n=41	Grupa PE+GH vs PGDM	Grupa PE+GH vs kontrolna	Grupa PGDM vs kontrolna
	Grupa PE+GH n=16	Grupa PGDM n=84				
Punkty w skali Apgar w 1 min **	10 (9;10)	10 (9;10)	10 (10;10)	p=1,0 ¹	p=0,85 ¹	P=0,49 ¹
Liczba noworodków urodzonych z punktacją w skali Apgar w 1 min <6 pkt.	n=0 (0%)	n=3 (3,6%)	n=1 (2,4%)	p=0,59 ²		
Punkty w skali Apgar w 5 min **	10 (10;10)	10 (10;10)	10 (10;10)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
Liczba noworodków urodzonych z punktacją w skali Apgar w 5 min <6 pkt.	n=0 (0%)	n=3 (3,6%)	n=0 (0%)	p=0,21 ²		
pH tętnicy pępowinowej**	7,25 (7,20;7,27)	7,26 (7,21;7,31)	7,28 (7,23;7,31)	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
BE tętnicy pępowinowej [mmol/l]**	-1,4 (-3,6;-0,25)	-2,3 (-5,1;-0,9)	-1,8 (-4,7;-0,4)	p=0,41 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹
pH żyły pępowinowej**	7,31 (7,27;7,25)	7,32 (7,28;7,40)	7,35 (7,27;7,37)	p=1,0 ¹	p=0,96 ¹	p=1,0 ¹
BE żyły pępowinowej [mmol/l]**	-1,3 (-3,4;0,20)	-2,5 (-4,3;-0,6)	-1,3 (-3,2;-0,6)	p=0,69 ¹	p=1,0 ¹	p=1,0 ¹

*- X±2SD – średnia ± 2x odchylenie standardowe

**- Me (25,75) – mediana (25 percentyl; 75 percentyl)

¹- test Kruskala-Wallis²- test Chi-kwadrat Najwyższej Wiarygodności

kontrolna m.u.n.= 3573g; $p=0,36$). Kanały centylowe masy noworodków w odniesieniu do płci dziecka i tygodnia ciąży, w którym odbył się poród, nie różniły się istotnie statystycznie między badanymi grupami (grupa PE+GH 25-50 centyl vs grupa PGDM 50-75 centyl vs grupa kontrolna 50-75 centyl; $p\geq 0,15$). Liczba noworodków z SGA i SSGA oraz liczba noworodków z LGA i LLGA nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy omawianymi grupami (SGA i SSGA: grupa PE+GH $n=1$ (6,2%) vs grupa PGDM $n=5$ (6,0%) vs grupa kontrolna $n=2$ (4,9%); $p=0,96$; LGA i LLGA: grupa PE+GH $n=2$ (12,5%) vs grupa PGDM $n=23$ (27,4%) vs grupa kontrolna $n=6$ (14,6%); $p=0,16$).

W grupie PE+GH zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek porodów zakończonych cięciem cesarskim w porównaniu z pozostałymi grupami (grupa PE+GH $n=15$ (93,8%) vs grupa PGDM $n=51$ (60,7%) vs grupa kontrolna $n=16$ (39,0%); $p<0,001$). Nie zaobserwowano natomiast istotnej statystycznie różnicy w ilości pilnych cięć cesarskich w badanych grupach (grupa PE+GH $n=3$ (18,8%) vs grupa PGDM $n=15$ (17,9%) vs grupa kontrolna $n=6$ (14,6%); $p=0,88$).

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami następujących parametrów stanu noworodka: punktacja wg skali Apgar w 1 min. życia (grupa PE+GH Apgar= 10 vs grupa PGDM Apgar= 10 vs grupa kontrolna Apgar= 10; $p\geq 0,49$), liczba noworodków urodzonych z punktacją w skali Apgar w 1 min poniżej 6 pkt. (grupa PE+GH $n=0$ (0%) vs grupa PGDM $n=3$ (3,6%) vs grupa kontrolna $n=1$ (2,4%); $p=0,59$), punktacja wg skali Apgar w 5 min. życia (grupa PE+GH Apgar= 10 vs grupa PGDM Apgar= 10 vs grupa kontrolna Apgar= 10; $p=1,0$), liczba noworodków urodzonych z punktacją w skali Apgar w 5 min poniżej 6 pkt. (grupa PE+GH $n=0$ (0%) vs grupa PGDM $n=3$ (3,6%) vs grupa kontrolna $n=0$ (0%); $p=0,21$), pH tętnicy pępowinowej (grupa PE+GH $pH= 7,25$ vs grupa PGDM $pH= 7,26$ vs grupa kontrolna $pH= 7,28$; $p=1,0$), niedobór zasad tętnicy pępowinowej (grupa PE+GH $BE= -1,4$ mmol/l vs grupa PGDM $BE= -2,3$ mmol/l vs grupa kontrolna $BE= -1,8$ mmol/l; $p\geq 0,41$), pH żyły pępowinowej (grupa PE+GH $pH= 7,31$ vs grupa PGDM $pH= 7,32$ vs grupa kontrolna $pH= 7,35$; $p\geq 0,96$), niedobór zasad żyły pępowinowej (grupa PE+GH $BE= -1,3$ mmol/l vs grupa PGDM $BE= -2,5$ mmol/l vs grupa kontrolna $BE= -1,3$ mmol/l; $p\geq 0,69$). U wszystkich noworodków z badanych grup wartość pH z naczyń pępowinowych była wyższa niż 7,0 (grupa PE+GH Minimum $pH=7,170$; grupa PGDM Minimum $pH=7,067$; grupa kontrolna Minimum $pH=7,160$).

Masa łożyska oceniona bezpośrednio po porodzie w grupie PE+GH była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z grupą PGDM (grupa PE+GH masa łożyska= 520g vs grupa PGDM masa łożyska= 620g; p=0,016). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między współczynnikiem masa łożyska / masa noworodka pomiędzy ww. grupami (grupa PE+GH masa łożyska/ m.u.n.= 0,18 vs grupa PGDM masa łożyska/ m.u.n.= 0,19; p=0,32).

4.5 Siła predykcyjna poszczególnych markerów preeklampsji i nadciśnienia ciążowego w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową

Do regresji logistycznej wybrano następujące markery wczesnego stanu przedrzucawkowego mierzone między 11⁺⁰ a 13⁺⁶ tygodniem ciąży: przewlekłe nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, liczba porodów, stan przedrzucawkowy w wywiadzie u matki ciężarnej, PE w wywiadzie, farmakologiczna indukcja owulacji, BMI [kg*m⁻²], wyższe średnie ciśnienie tętnicze (MoM), MoM dla niższej wartości PI tętnicy macicznej, MoM dla PAPP-A i MoM dla PIGF.

Analizę siły predykcyjnej markerów wystąpienia wczesnego stanu przedrzucawkowego, wyrażonych w skali interwałowej, przy użyciu modelu regresji logistycznej obliczanej dla każdego z markerów niezależnie przedstawiono w tabeli XXXI.

Tabela XXXI. Regresja logistyczna wybranych markerów EPE w modelu niepowiązanym

	BMI [kg*m ⁻²]	MAP MoM	PI UtA MoM	PAPP-A MoM	PIGF MoM
Ocena	0,167	1,577	1,328	1,081	0,183
Błąd standard.	0,080	3,197	1,153	0,491	1,364
t(126)	2,081	0,493	1,152	2,200	0,134
p	0,039	0,623	0,251	0,029	0,893
-95%CL	0,008	-4,744	-0,952	0,109	-2,515
+95%CL	0,326	7,898	3,608	2,0519	2,881
Chi-kwadrat Walda	4,331	0,243	1,326	4,838	0,01801
p	0,037	0,622	0,249	0,029	0,893
Iloraz szans z.jedn.	1,182	4,839	3,774	2,946	1,201
-95%CL	1,008	0,009	0,386	1,115	0,081
+95%CL	1,385	2690,556	36,908	7,783	17,839

Analizując każdy z markerów predykcji wczesnego stanu przedrzucawkowego w modelu niepowiązanym wykazano, że istotnie statystycznymi markerami w grupie badanej są:

1. Przewlekłe nadciśnienie tętnicze (TAK/NIE) ($\text{Ch}^2=9,929$; $p=0,002$; Iloraz szans (Odds Ratio-OR) =3,354, zwiększa szansę wystąpienia EPE o 235,4% u każdej chorej ciężarnej
2. Współczynnik masy ciała ciężarnej obliczonej w trakcie I badania prenatalnego ($p=0,039$); OR=1,182 zwiększa ryzyko wystąpienia wczesnego stanu przedrzucawkowego o 18,2% na każdy $1 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$
3. Stężenie PAPP-A wyrażone w MoM ($p=0,028$, OR=2,946) zwiększa ryzyko wystąpienia wczesnego stanu przedrzucawkowego o 194,6% na każdy wzrost stężenia PAPP-A o wartość 1 MoM

Nie wykazano przydatności następujących markerów wczesnego stanu przedrzucawkowego w grupie badanej: nikotynizm ($p=0,26$), liczba porodów ($p=0,44$), stan przedrzucawkowy w wywiadzie ($p=0,81$), PE w wywiadzie u matki ciężarnej ($p=0,68$), indukcja owulacji ($p=0,98$), MoM dla średniego ciśnienia tętniczego ($p=0,623$), MoM dla PI tętnicy macicznej ($p=0,251$) oraz stężenie PlGF wyrażone w MoM ($p=0,893$).

Analizę siły predykcyjnej wybranych markerów wystąpienia wczesnego stanu przedrzucawkowego w modelu powiązanym przy użyciu modelu regresji logistycznej przedstawiono w tabeli XXXI.

Nie wykazano istotnej statystycznie przydatności wybranych markerów predykcji wczesnego stanu przedrzucawkowego w modelu powiązanym ($p \geq 0,123$). Nie wykazano również istotnej statystycznie przydatności ww. markerów predykcji wczesnego stanu przedrzucawkowego w modelu powiązanym w połączeniu z HbA_{1c} mierzonej podczas I badania prenatalnego (tabela XXXII).

Po przeanalizowaniu wszystkich badanych parametrów w okresie przedkoncepcyjnym i podczas I badania prenatalnego wykazano trend wczesnego stanu przedrzucawkowego dla następujących parametrów:

**Markery predykcji stanu przedrzucawkowego
a przebieg ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową**

Wyniki

Tabela XXXI Regresja logistyczna markerów EPE w modelu powiązanym

	BMI [kg*m ⁻²]	MAP MoM	PI UtA MoM	PAPP-A MoM	PIGF MoM
Ocena	-0,010	1,513	2,152	1,558	-0,721
Błąd standard.	0,169	5,179	1,917	1,002	2,264
t(126)	-0,061	0,292	1,122	1,554	-0,319
p	0,951	0,771	0,264	0,123	0,750
-95%CL	-0,345	-8,735	-1,642	-0,426	-5,202
+95%CL	0,325	11,762	5,946	3,542	3,759
Chi-kwadrat Walda	0,004	0,085	1,260	2,416	0,106
p	0,951	0,770	0,262	0,120	0,750
Iloraz szans z.jedn.	0,990	4,542	8,603	4,751	0,486
-95%CL	0,708	0,0001	0,194	0,653	0,006
+95%CL	1,384	128295,9	382,403	34,544	42,890

Tabela XXXII. Regresja logistyczna wybranych markerów EPE w modelu powiązanym
z uwzględnieniem wyrównania metabolicznego (HbA_{1c})

	HbA _{1c} [%]	BMI [kg*m ⁻²]	MAP MoM	PI UtA MoM	PAPP-A MoM	PIGF MoM
Ocena	0,775	-0,058	3,707	2,926	2,221	-0,802
Błąd standard.	0,562	0,196	6,041	2,328	1,773	2,197
t(126)	1,38	-0,297	0,613	1,256	1,253	-0,365
p	0,171	0,767	0,541	0,211	0,213	0,716
-95%CL	-0,338	-0,445	-8,256	-1,684	-1,290	-5,153
+95%CL	1,889	0,330	15,671	7,537	5,732	3,548
Chi-kwadrat Walda	1,902	0,088	0,377	1,590	1,570	0,133
p	0,168	0,766	0,539	0,209	0,210	0,715
Iloraz szans z.jedn.	2,171	0,943	40,751	18,659	9,221	0,448
-95%CL	0,713	0,640	0,0002	0,186	0,275	0,006
+95%CL	6,610	1,391	6397499	1876,1	308,9	34,750

1. Współczynnik masy ciała ciężarnej obliczonej na podstawie wagi z okresu przedkoncepcyjnego (BMI NP [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$]) ($p=0,06$; $OR=1,158$) zwiększa ryzyko wystąpienia EPE o 15,8% na każdy $1 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$
2. HDL [mg/dl] ($p= 0,930$; $OR= 0,093$) zmniejsza ryzyko EPE o 7 % na każdy wzrost stężenia HDL o $1 \text{ mg}\%$

Dokładną analizę ww. zmiennych przedstawia tabela XXXIII

Tabela XXXIII. Regresja logistyczna BMI NP, HDL i ClCr jako markerów EPE w modelu niepowiązanym

	BMI NP [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$]	HDL [$\text{mg}\%$]
Ocena	0,147	-0,072
Błąd standard.	0,078	0,043
t(126)	1,880	-1,680
p	0,061	0,096
-95%CL	-0,007	-0,157
+95%CL	0,301	0,013
Chi-kwadrat Walda	3,556	2,821
p	0,059	0,093
Iloraz szans z.jedn.	1,158	0,930
-95%CL	0,993	0,854
+95%CL	1,351	1,013

Do regresji logistycznej wybrano następujące markery PE+GH mierzone między 11 a 13 tygodniem ciąży: przewlekłe nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, liczba porodów, stan przedrzucawkowy w wywiadzie u matki ciężarnej, PE w wywiadzie, farmakologiczna indukcja owulacji, współczynnik masy ciała [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$], MoM dla wyższego średniego ciśnienia tętniczego, niższa wartość PI tętnicy macicznej (MoM), MoM dla stężenia PAPP-A i MoM dla stężenia PIGF.

Analizę siły predykcyjnej markerów wystąpienia PE+GH, wyrażonych w skali interwałowej, przy użyciu modelu regresji logistycznej obliczanej dla każdego z markerów niezależnie przedstawiono w tabeli XXXIV.

Tabela XXXIV. Regresja logistyczna wybranych markerów PE+GH
w modelu niepowiązanym

	BMI [kg*m ²]	MAP MoM	PI UtA MoM	PAPP-A MoM	PIGF MoM
Ocena	0,143	1,685	0,247	0,142	-0,842
Błąd standard.	0,049	1,705	0,713	0,384	0,746
t(126)	2,939	0,988	0,346	0,370	-1,127
p	0,004	0,325	0,730	0,712	0,262
-95%CL	0,047	-1,686	-1,163	-0,617	-2,321
+95%CL	0,239	5,057	1,656	0,902	0,636
Chi-kwadrat Walda	8,638	0,977	0,120	0,137	1,269
p	0,003	0,323	0,729	0,711	0,260
Iloraz szans z.jedn.	1,154	5,394	1,280	1,153	0,431
-95%CL	1,048	0,185	0,313	0,539	0,0982
+95%CL	1,271	157,117	5,240	2,465	1,889

Analizując każdy z markerów predykcji PE+GH w modelu niepowiązanym wykazano, że zmiennymi markerami w analizowanej grupie są:

1. Przewlekłe nadciśnienie tętnicze (TAK/NIE) ($Ch^2= 5,4028$; $p= 0,02$; OR= 4,703), zwiększa ryzyko wystąpienia PE+GH o 370,3% u każdej chorej ciężarnej
2. Nikotynizm (TAK/NIE) ($Ch^2= 5,2203$; $p= 0,022$; OR= 0,0003), zwiększa ryzyko wystąpienia PE+GH o 0,03% u każdej palącej ciężarnej
3. Wystąpienie stanu przedrzucawkowego w poprzedniej ciąży (TAK/NIE) ($Ch^2= 4,4075$; $p= 0,036$; OR= 9,40), zwiększa ryzyko wystąpienia PE+GH o 840 % u każdej obciążonej ciężarnej
4. Współczynnik masy ciała ciężarnej obliczonej w trakcie I badania prenatalnego ($p= 0,004$; OR=1,154), zwiększa ryzyko wystąpienia PE+GH o 15,4 % na każdy 1 kg*m⁻²

Nie wykazano istotnej statystycznie przydatności następujących markerów PE+GH w grupie badanej: liczba porodów ($p= 0,46$), preeklampsja w wywiadzie u matki ciężarnej ($p=0,31$), indukcja owulacji ($p=0,55$), MoM dla średniego ciśnienia tętniczego ($p= 0,323$), MoM dla PI tętnicy macicznej ($p= 0,73$), stężenie PAPP-A wyrażone w MoM ($p= 0,71$) oraz stężenie PIGF wyrażone w MoM ($p= 0,26$).

Analizę siły predykcyjnej wybranych markerów wystąpienia PE+GH w modelu powiązanim przy użyciu modelu regresji logistycznej przedstawiono w tabeli XXXV.

Tabela XXXV Regresja logistyczna wybranych markerów PE+GH w modelu powiązanim

	BMI [kg*m ⁻²]	MAP MoM	PI UtA MoM	PAPP-A MoM	PIGF MoM
Ocena	0,168	3,510	-0,388	0,250	-1,553
Błąd standard.	0,059	2,016	0,789	0,402	0,932
t(126)	2,862	1,741	-0,492	0,620	-1,666
p	0,005	0,084	0,624	0,536	0,098
-95%CL	0,052	-0,479	-1,950	-0,546	-3,398
+95%CL	0,283	7,499	1,174	1,045	0,292
Chi-kwadrat Walda	8,193	3,033	0,242	0,385	2,775
p	0,004	0,082	0,623	0,534	0,096
Iloraz szans z.jedn.	1,182	33,459	0,678	1,283	0,212
-95%CL	1,053	0,620	0,142	0,579	0,033
+95%CL	1,328	1806,9	3,233	2,844	1,339

Tylko współczynnik masy ciała stanowi istotnie statystyczny marker wystąpienia PE+GH w ww. modelu z OR= 1,182. W przypadku uwzględnienia wyrównania metabolicznego ciężarnych w trakcie I badania prenatalnego (HbA_{1c}) w ww. modelu, zdolność predykcyjna współczynnika pozostaje nadal istotna statystycznie (BMI p= 0,011; OR= 1,172; HbA_{1c} p= 0,026; OR= 1,681) (tabela XXXVI).

Po przeanalizowaniu wszystkich badanych parametrów w okresie przedkoncepcyjnym i podczas I badania prenatalnego wykazano znamienne moc predykcyjną PE+GH następujących parametrów:

1. Stężenie beta-HCG MoM (p= 0,044; OR= 1,557)) zwiększa ryzyko wystąpienia PE+GH o 55,7 % na każdy wzrost o 1 MoM
2. Współczynnik masy ciała [kg*m²] ciężarnej obliczonej na podstawie wagi z okresu przedkoncepcyjnego (p= 0,005; OR=1,140) zwiększają ryzyko wystąpienia PE+GH o 14,0 % na każdy 1 kg*m⁻²

Tabela XXXVI. Regresja logistyczna wybranych markerów PE+GH w modelu powiązanym z uwzględnieniem wyrównania metabolicznego (HbA_{1c})

	HbA _{1c} [%]	BMI [kg*m ⁻²]	MAP MoM	PI UtA MoM	PAPP-A MoM	PIGF MoM
Ocena	0,520	0,159	4,101	-0,402	0,466	-1,481
Błąd standard.	0,231	0,062	2,113	0,826	0,456	0,968
t(126)	2,253	2,569	1,941	-0,487	1,022	-1,528
p	0,026	0,011	0,055	0,627	0,309	0,129
-95%CL	0,063	0,036	-0,083	-2,038	-0,437	-3,399
+95%CL	0,976	0,281	8,286	1,234	1,370	0,436
Chi-kwadrat Walda	5,078	6,602	3,768	0,237	1,044	2,340
p	0,024	0,010	0,052	0,627	0,307	0,126
Iloraz szans z.jedn.	1,681	1,172	60,421	0,669	1,594	0,227
-95%CL	1,065	1,037	0,920	0,130	0,646	0,033
+95%CL	2,654	1,325	3966,1	3,434	3,933	1,547

- Średnie ciśnienie tętnicze [mmHg] (p= 0,043; OR= 1,052) zwiększa ryzyko wystąpienia PE+GH o 5,2% ze wzrostem wartości o 1 mmHg
- HbA_{1c} [%] (p= 0,028; OR= 1,546) zwiększa ryzyko wystąpienia PE+GH o 54,6 % ze wzrostem HbA_{1c} o 1 %.
- Dobowa utrata białka z moczem [g/dl] (p= 0,035; OR= 7,203) zwiększa ryzyko wystąpienia PE+GH o 620,3% ze wzrostem o 1 g/24h

Wykazano również nieistotne tendencje następujących parametrów predykcji PE+GH:

- Stężenie hemoglobiny [mmol/l] (p= 0,062; OR= 0,467) zmniejsza ryzyko wystąpienia PE+GH z każdym 1 mmol/l o 53%
- Stężenie kwasu moczowego w surowicy [mg/dl] (p= 0,09; OR= 0,662) zmniejsza ryzyko wystąpienia PE+GH z każdym 1 mg/dl o 33,8 %

Dokładną analizę ww. zmiennych przedstawia tabela XXXVII

Tabela XXXVII Regresja logistyczna MoM dla beta-HCG, BMI NP, MAP, HbA_{1c}, DUB, Hb, UA jako markerów PE+GH w modelu niepowiązanym

	beta-HCG MoM	BMI NP [kg*m ⁻²]	MAP [mmHg]	HbA _{1c} [%]	DUB [g/24h]	Hb [mmol/l]	UA [mg/dl]
Ocena	0,442	0,131	0,052	0,436	1,985	-0,767	-0,412
Błąd standard.	0,219	0,047	0,025	0,199	0,922	0,408	0,241
t(126)	2,018	2,822	2,041	2,193	2,142	-1,882	-1,710
p	0,046	0,005	0,043	0,030	0,035	0,062	0,090
-95%CL	0,009	0,039	0,002	0,043	0,138	-1,574	-0,888
+95%CL	0,876	0,223	0,101	0,829	3,811	0,039	0,065
Chi-kwadrat Walda	4,071	7,945	4,166	4,809	4,587	3,544	2,923
p	0,044	0,005	0,041	0,028	0,032	0,060	0,087
Iloraz szans z.jedn.	1,557	1,140	1,053	1,546	7,203	0,464	0,663
-95%CL	1,009	1,040	1,002	1,044	1,148	0,207	0,411
+95%CL	2,401	1,250	1,107	2,291	45,20	1,040	1,067

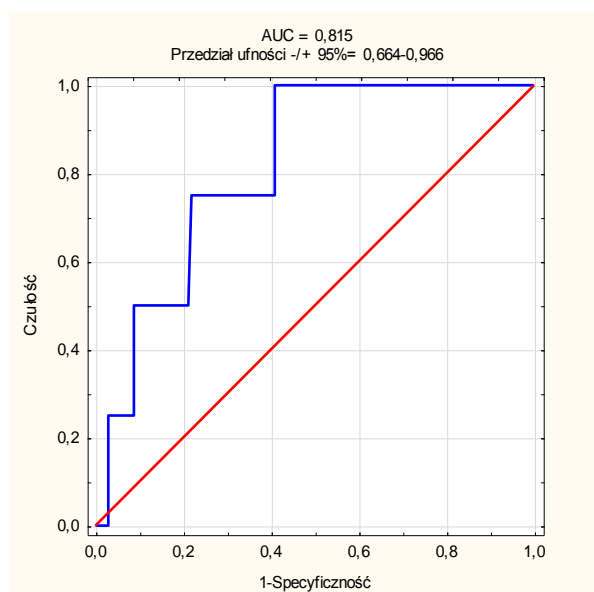
4.7 Siła predykcyjna poszczególnych markerów preeklampsji i nadciśnienia ciążowego – krzywe ROC

Analizę siły predykcyjnej markerów wystąpienia wczesnej preeklampsji, wyrażonych w skali interwałowej, przy użyciu krzywych ROC przedstawiono na wykresach 1-5.

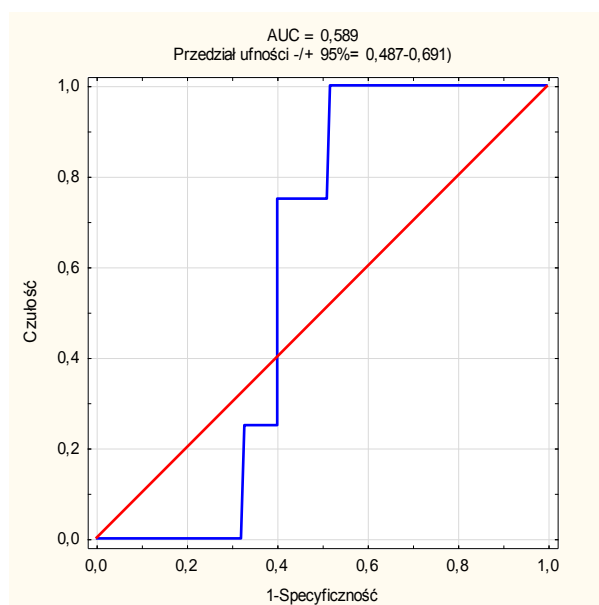
Istotnie statystycznie markery predykcji wczesnego stanu przedrzucawkowego to:

1. Współczynnik masy ciała [kg*m⁻²]: AUC= 0,820; Przedział ufności 0,664-0,966; proponowany punkt odcięcia = 26,1 [kg*m⁻²]
2. MoM dla PI tętnicy macicznej: AUC= 0,718; Przedział ufności 0,522-0,910; proponowany punkt odcięcia = 1,10

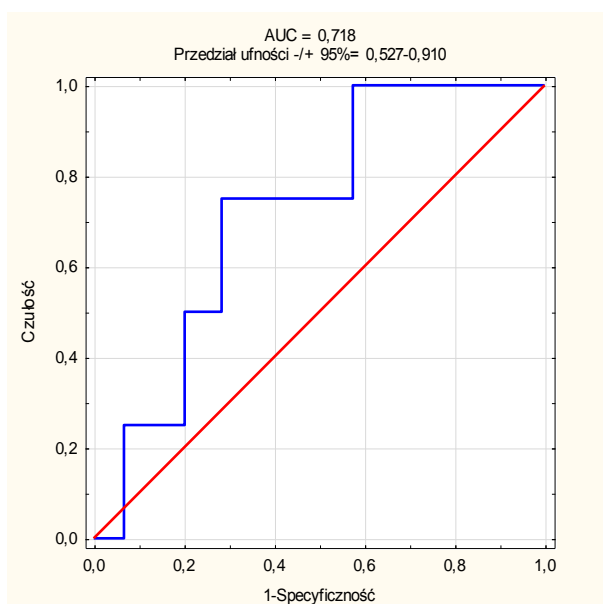
Dokładne parametry dla proponowanego punktu odcięcia BMI oraz PI UtA MoM podano w tabeli XXXVIII.



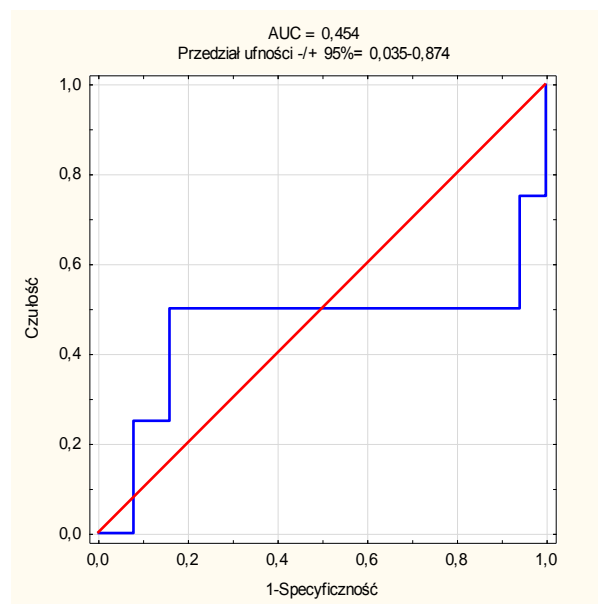
Wykres 1 Krzywa ROC: BMI [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$] jako czynnik predykcyjny EPE



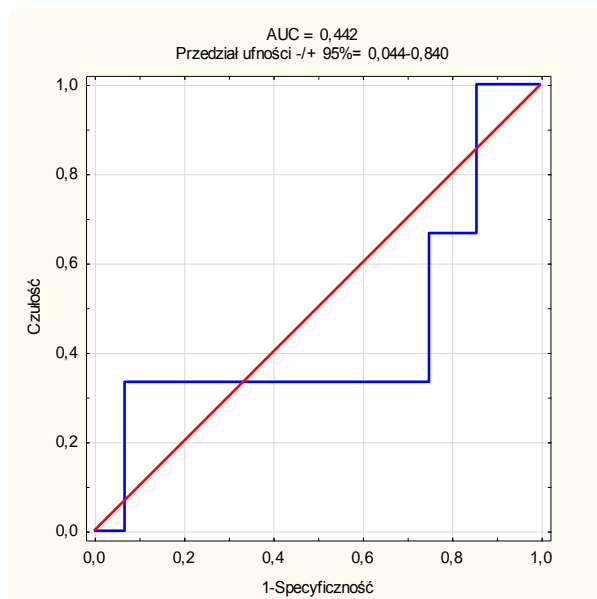
Wykres 2. Krzywa ROC: MAP MoM jako czynnik predykcyjny EPE



Wykres 3 Krzywa ROC: Pi UtA MoM jako czynnik predykcyjny EPE



Wykres 4 Krzywa ROC: PAPP-A MoM (Destymulanta) jako czynnik predykcyjny EPE

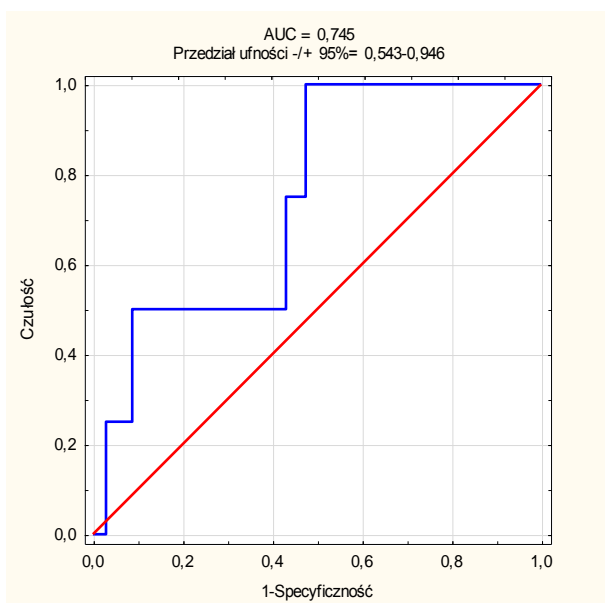


Wykres 4.7.5 Krzywa ROC: PIGF MoM (Destymulanta) jako czynnik predykcyjny EPE

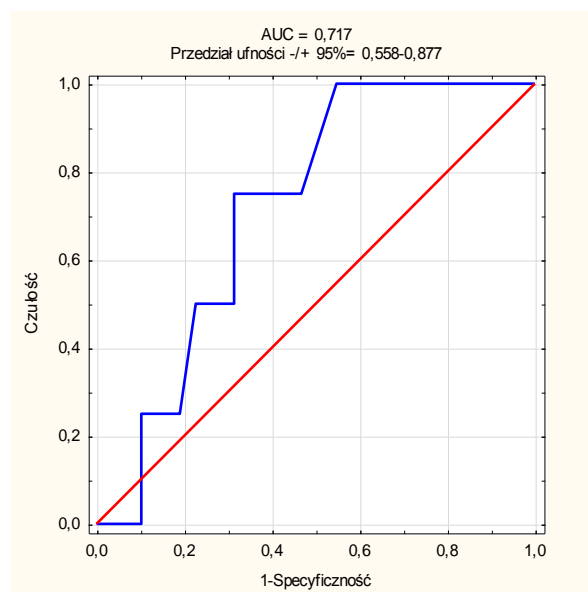
Po przeanalizowaniu krzywych ROC pod względem predykcji wczesnego stanu przedrzucawkowego wszystkich badanych parametrów w okresie prekonceptyjnym i podczas I badania prenatalnego, zniamiennymi markerami okazały się:

1. Współczynnik masy ciała z okresu przedkonceptyjnego [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$]: AUC= 0,745; Przedział ufności 0,543-0,946; proponowany punkt odcięcia =30,1 [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$] (wykres 6)
2. Średnie ciśnienie tętnicze [mmHg]: AUC= 0,717; Przedział ufności 0,558-0,877; proponowany punkt odcięcia = 89,9 mmHg (wykres 7)
3. HDL (Destymulanta) [mg/dl]: AUC= 0,795; Przedział ufności 0,661-0,930; proponowany punkt odcięcia = 56,8 mg/dl (wykres 8)
4. Dobowa utrata białka [g/24h]: AUC= 0,803; Przedział ufności 0,677-0,979; proponowany punkt odcięcia = 0,22 g/24h (wykres 9)

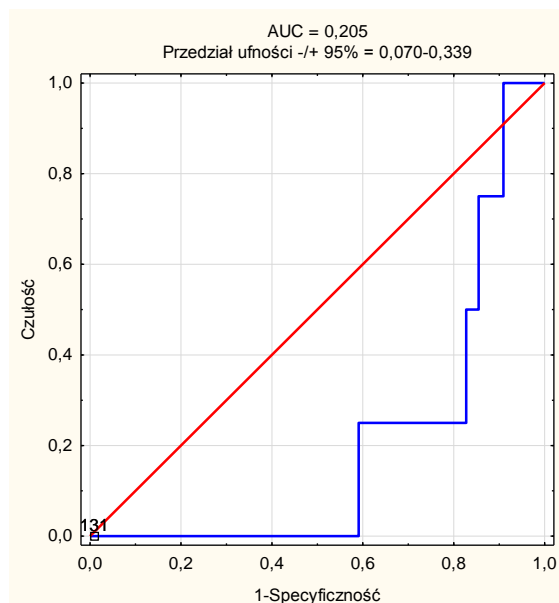
Dokładne parametry dla proponowanego Punktu odcięcia ww. czynników predykcji wczesnego stanu przedrzucawkowego podano w tabeli XXXVIII.



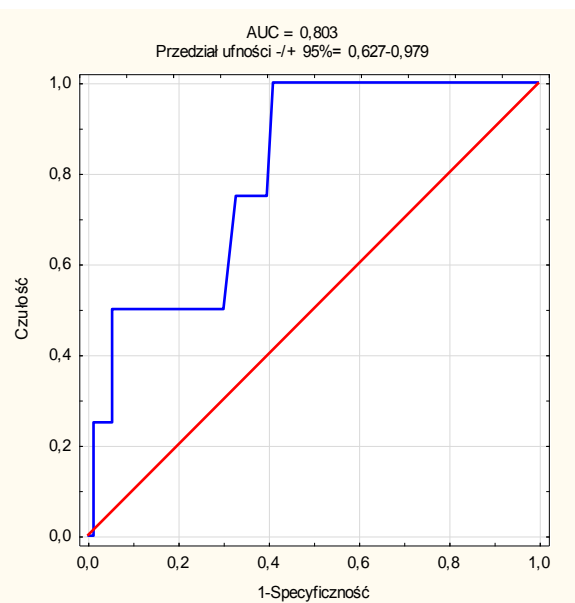
Wykres 6 Krzywa ROC: BMI NP [kg*m⁻²] jako czynnik predykcyjny EPE



Wykres 7 Krzywa ROC: MAP [mmHg] jako czynnik predykcyjny EPE



Wykres 8 Krzywa ROC: HDL [mg/dl] (Destymulanta) jako czynnik predykcyjny EPE



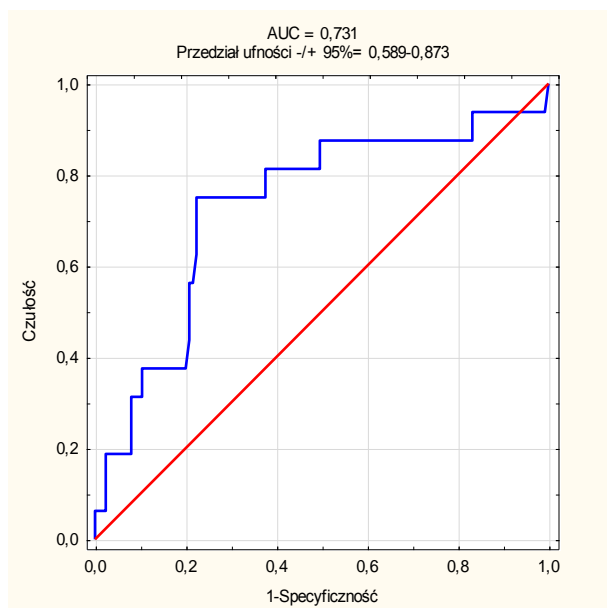
Wykres 9 Krzywa ROC: DUB [g/24h] jako czynnik predykcyjny EPE

Tabela XXXVIII. Charakterystyka proponowanego punktu odcięcia w predykcji EPE

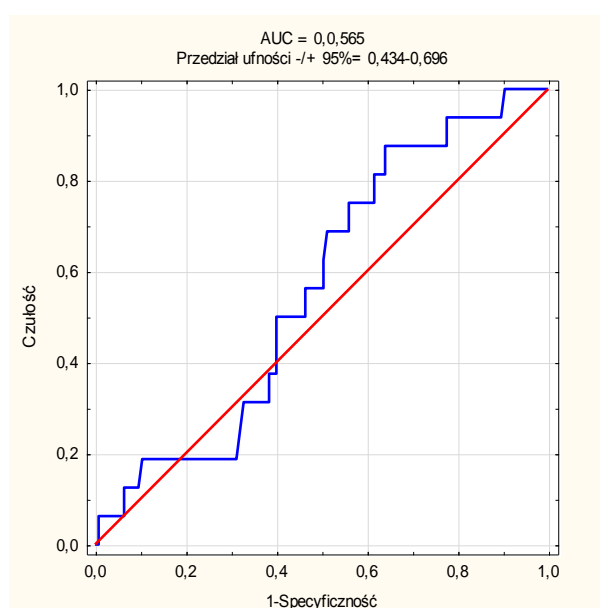
Zmienna	Cut-Off	Sn [%]	Sp [%]	LR	J	PPV	NPV
BMI [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$]	26,079	75	78,4	3,425	0,531	0,091	0,991
PI UtA MoM	1,102	75	71,6	2,645	0,466	0,073	0,90
BMI NP [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$]	30,071	50	88,1	4,567	0,391	0,118	0,984
MAP [mmHg]	89,9	75	98,6	2,390	0,436	0,065	0,989
HDL [mg/dl]	56,8	75	82,7	4,342	0,577	0,136	0,989
DUB [g/24H]	0,22	75	67,1	2,281	0,421	0,111	0,980

Analizę siły predykcyjnej markerów wystąpienia PE+GH, wyrażonych w skali interwałowej, przy użyciu krzywych ROC przedstawiono na wykresach 10-15.

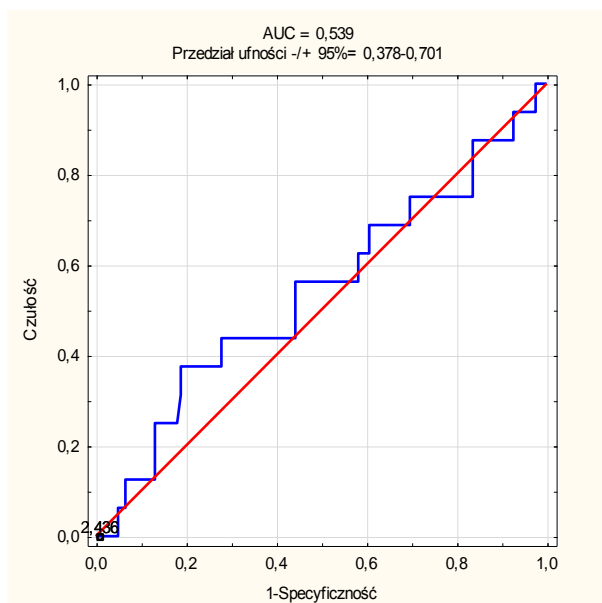
Tylko wskaźnik masy ciała okazał się zmiennym markerem predykcji PE+GH (AUC= 0,731; Przedział ufności +/- 95%= 0,589-0,873; proponowany punkt odcięcia = 25,7 [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$]). Dokładne parametry dla proponowany punkt odcięcia podano w tabeli XXXIX



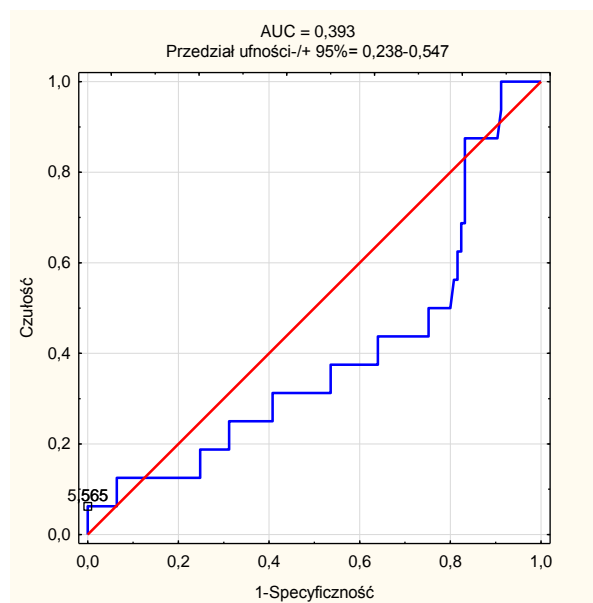
Wykres 10 Krzywa ROC: BMI [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$] jako czynnik predykcyjny PE+GH



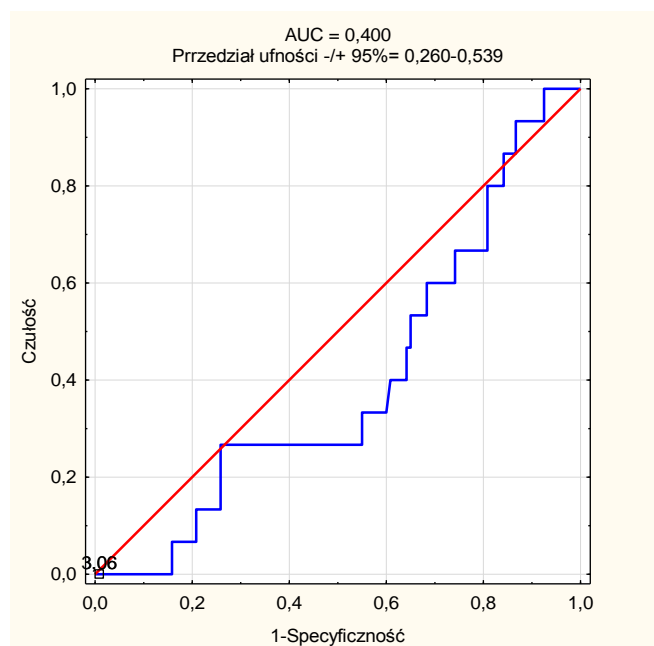
Wykres 11 Krzywa ROC: MAP MoM jako czynnik predykcyjny PE+GH



Wykres 12 Krzywa ROC: PI UtA MoM jako czynnik predykcyjny PE+GH



Wykres 13 Krzywa ROC: PAPP-A MoM (Destymulanta) jako czynnik predykcyjny PE+GH



Wykres 14 Krzywa ROC: PlGF MoM (Destymulanta) jako czynnik predykcyjny PE+GH

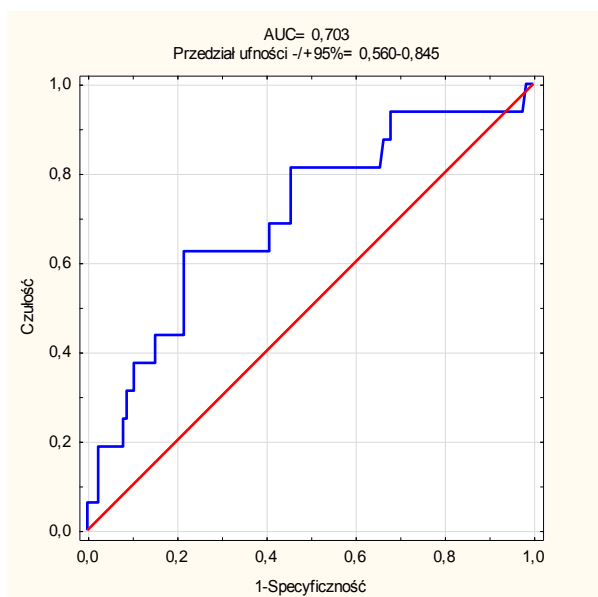
Po przeanalizowaniu krzywych ROC pod względem predykcji PE+GH wszystkich badanych parametrów w okresie przedkoncepcyjnym i podczas I badania prenatalnego, zmiennymi markerami PE+GH okazały się:

1. Wskaźnik masy ciała z okresu przedkoncepcyjnego [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$]: AUC= 0,703; Przedział ufności 0,560-0,845; proponowany punkt odcięcia = 25,1 [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$] (wykres 16)
2. Dobowa utrata białka [g/24h]: AUC= 0,795; Przedział ufności 0,661-0,930; proponowany punkt odcięcia = 0,26 [g/24h] (wykres 17)

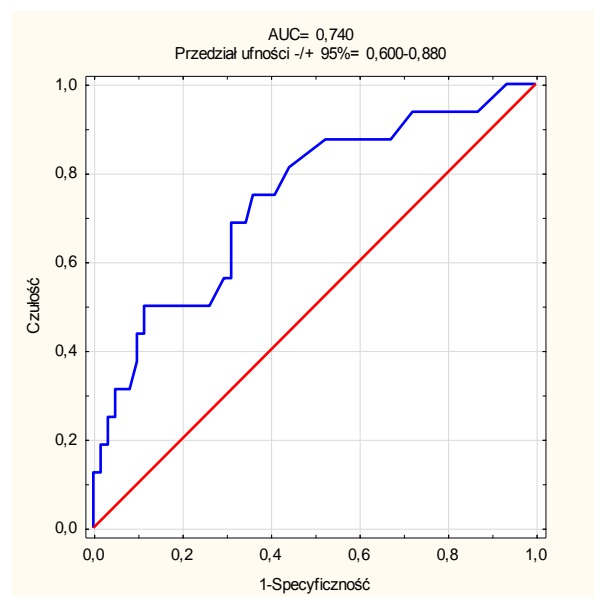
Dokładne parametry dla proponowanego punktu odcięcia w predykcji PE+GH dla wskaźnika masy ciała z okresu prekonceptyjnego i dobowej utraty białka podano w tabeli XXXIX..

Tabela XXXIX. Charakterystyka proponowany punkt odcięcia w predykcji PE+GH

Zmienna	Cut-Off	Sn [%]	Sp [%]	LR	J	PPV	NPV
BMI [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$]	25,7	75	77,6	3,348	0,526	0,300	0,960
BMI NP [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$]	25,1	62,5	78,4	2,894	0,409	0,270	0,942
DUB [g/24H]	0,26	50	88,5	4,357	0,385	0,533	0,871



Wykres 16 Krzywa ROC: BMI NP [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$] jako czynnik predykcyjny PE+GH



Wykres 17 Krzywa ROC: DUB [g/24h] jako czynnik predykcyjny PE+GH

4.8 Korelacja markerów stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego
z wyrównaniem metabolicznym ciężarnych

Korelacje markerów stanu przedrzucawkowego z wartością HbA_{1c} mierzoną w okresie prekonceptyjnym u ciężarnych z cukrzycą przedciążową przedstawia tabela XL. Korelacje markerów stanu przedrzucawkowego z wartością HbA_{1c} mierzoną w okresie prekonceptyjnym u suboptymalnie wyrównanych metabolicznie ciężarnych (HbA_{1c}>6,1%) w okresie prekonceptyjnym przedstawia tabela XLI.

Korelacje markerów stanu przedrzucawkowego z wartością HbA_{1c} [%] mierzoną w trakcie I badania prenatalnego przedstawia tabela XLII. Korelacje markerów stanu przedrzucawkowego z wartością HbA_{1c} [%] mierzoną w trakcie I badania prenatalnego u suboptymalnie wyrównanych metabolicznie ciężarnych (HbA_{1c}>6,1%) przedstawia tabela XLIII.

Tabela XL Korelacja Pearsona markerów PE i GH (Y) względem
HbA_{1c} [%] (X) z okresu przedkonceptyjnego

Marker PE i GH	r(X,Y)	r ²	p	Liczba przypadków
MAP MoM	0,071	0,0051	0,50	91
UtA PI MoM	0,044	0,0019	0,68	88
betaHCG MoM	0,036	0,0013	0,74	91
PAPP-A MoM	-0,231	0,0535	0,027	91
PIGF MoM	0,026	0,0007	0,81	86
Ryzyko Tr. 21 pary	0,223	0,0499	0,033	91
Ryzyko Tr. 18 pary	0,004	0,0000	0,97	91
Ryzyko Tr. 13 pary	0,073	0,0053	0,49	91
Ryzyko EPE [%]	0,071	0,0050	0,51	91
Ryzyko PE+GH [%]	0,254	0,064	0,015	91

Tabela XLI Korelacja Pearsona markerów PE i GH (Y) względem HbA_{1c}[%] (X) z okresu prekonceptyjnego u suboptymalnie wyrównanych ciężarnych z PGDM (HbA_{1c}>6,1% w okresie przedkonceptyjnym)

Marker PE i GH	r(X,Y)	r ²	p	Liczba przypadków
MAP MoM	-0,008	0,0000	0,95	71
UtA PI MoM	0,114	0,0130	0,35	70
betaHCG MoM	-0,058	0,0034	0,63	71
PAPP-A MoM	-0,222	0,0493	0,063	71
PIGF MoM	0,018	0,0003	0,89	68
Ryzyko Tr. 21 pary	0,220	0,0486	0,065	71
Ryzyko Tr. 18 pary	0,133	0,0176	0,27	71
Ryzyko Tr. 13 pary	0,138	0,0190	0,25	71
Ryzyko EPE [%]	0,050	0,0025	0,68	71
Ryzyko PE+GH [%]	0,188	0,0354	0,12	71

Tabela XLII Korelacja Pearsona markerów PE i GH (Y) względem HbA_{1c}[%] (X)

Marker PE i GH	r(X,Y)	r ²	p	Liczba przypadków
MAP MoM	-0,275	0,0758	0,001	133
UtA PI MoM	0,071	0,0050	0,43	131
betaHCG MoM	0,126	0,0159	0,15	133
PAPP-A MoM	-0,266	0,0710	0,002	133
PIGF MoM	-0,184	0,0339	0,038	127
Ryzyko Tr. 21 pary	0,300	0,0900	<0,001	133
Ryzyko Tr. 18 pary	0,019	0,0004	0,83	133
Ryzyko Tr. 13 pary	0,067	0,0045	0,44	133
Ryzyko EPE [%]	-0,127	0,0162	0,15	132
Ryzyko PE+GH [%]	-0,044	0,0020	0,62	132

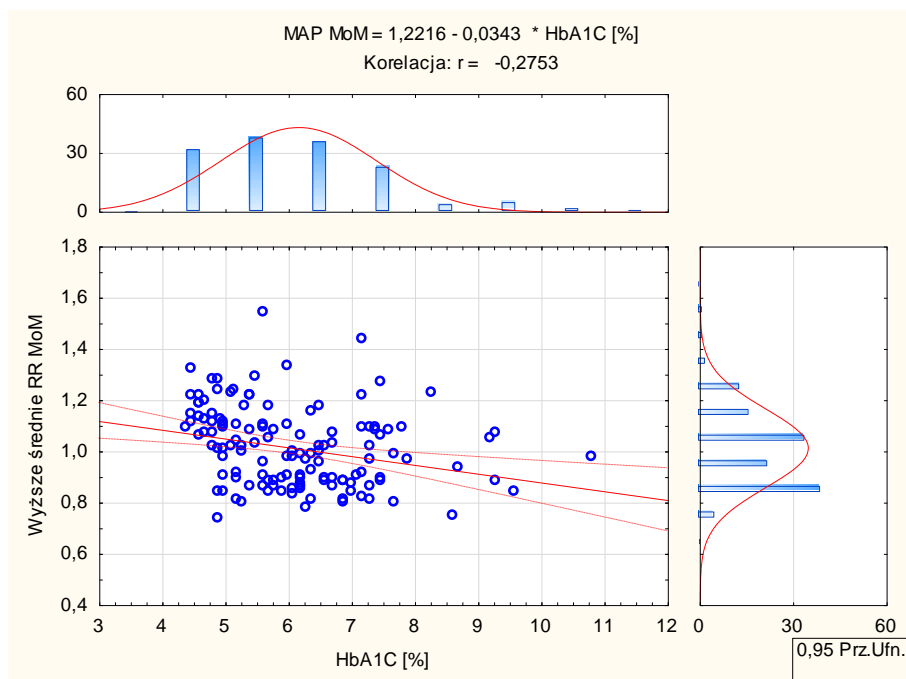
Tabela XLIII Korelacja Pearsona markerów PE i GH (Y) względem HbA_{1c}[%] (X) u suboptymalnie wyrównanych ciężarnych z PGDM (HbA_{1c}>6,1%)

Marker PE i GH	r(X,Y)	r ²	p	Liczba przypadków
MAP MoM	0,089	0,0079	0,49	61
UtA PI MoM	0,221	0,0488	0,09	60
betaHCG MoM	0,028	0,0008	0,83	61
PAPP-A MoM	-0,246	0,0603	0,05	61
PIGF MoM	-0,084	0,0071	0,53	61
Ryzyko Tr. 21 pary	0,313	0,0979	0,014	61
Ryzyko Tr. 18 pary	-0,006	0,0000	0,96	61
Ryzyko Tr. 13 pary	0,006	0,0000	0,96	61
Ryzyko EPE [%]	0,011	0,0001	0,93	61
Ryzyko PE+GH [%]	0,353	0,1247	0,005	61

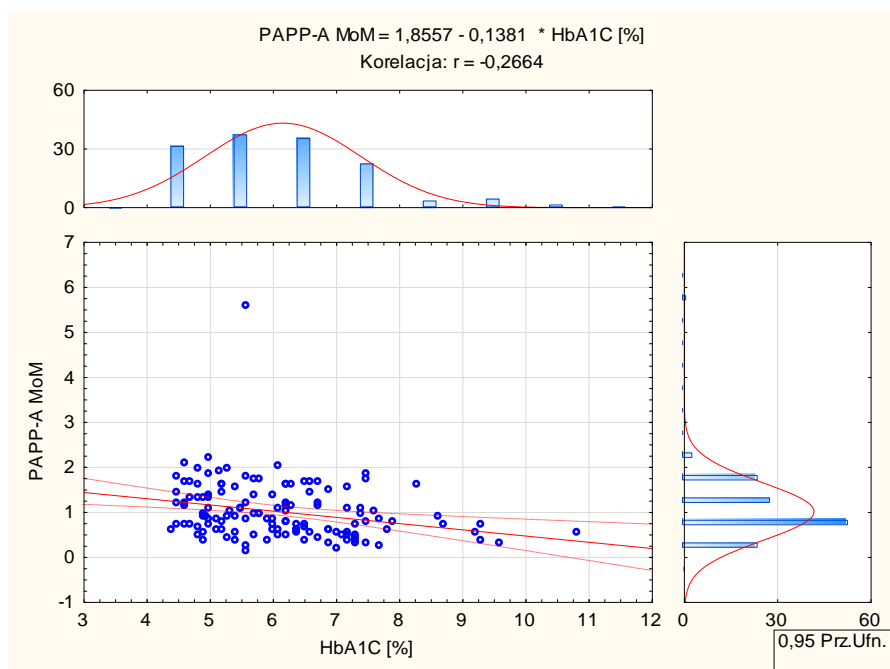
Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji w stosunku do wartości HbA_{1c} mierzonej w okresie przedkoncepcyjnym i w trakcie I badania prenatalnego zarówno u wszystkich badanych ciężarnych jak i u ciężarnych z suboptymalnie wyrównaną cukrzycą przedciążową (HbA_{1c}>6,1%) następujących markerów stanu przedrzucawkowego: MoM dla niższej wartości PI tętnicy macicznej ($p \geq 0,09$), betaHCG-MoM ($p \geq 0,15$), ryzyko trisomii 18 pary chromosomów ($p \geq 0,27$), ryzyko trisomii 13 pary chromosomów ($p \geq 0,25$), ryzyko wystąpienia EPE ($p \geq 0,15$).

Wartość MoM dla średniego ciśnienia tętniczego korelowała z wartością HbA_{1c} mierzoną podczas I badania prenatalnego tylko w grupie wszystkich badanych ciężarnych ($p=0,001$, $r^2=7,6\%$) (Wykres 18).

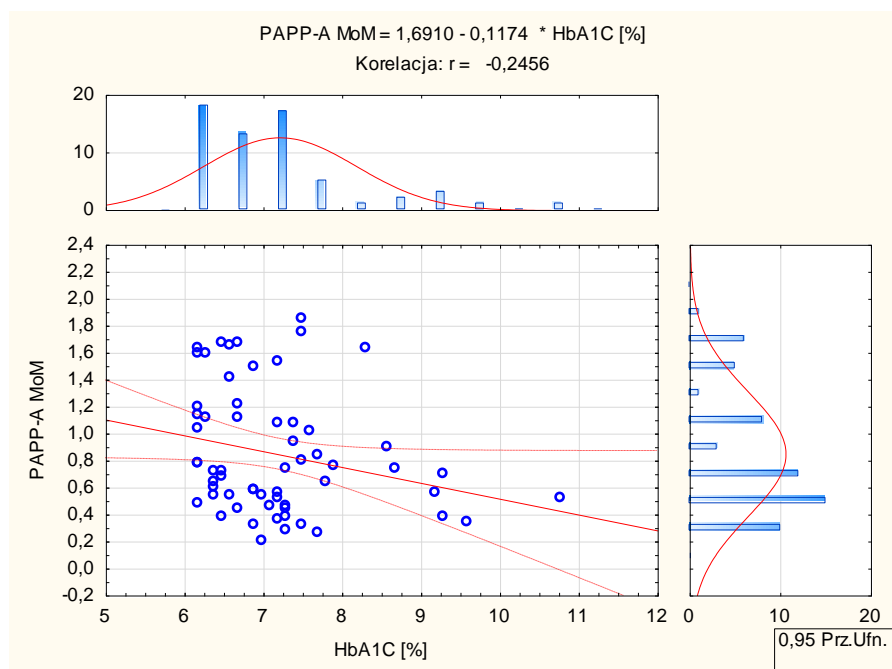
Stężenie PAPP-A wyrażone w MoM korelowało z HbA_{1c} mierzonym w podczas I badania prenatalnego zarówno w grupie wszystkich ciężarnych ($p=0,002$; $r^2=7,1\%$; wykres 19), jak i mierzoną tylko w grupie suboptymalnie wyrównanych metabolicznie ciężarnych z cukrzycą przedciążową ($p=0,05$; $r^2=6,0\%$; wykres 20). Znamienna korelacja MoM dla PAPP-A z HbA_{1c} mierzoną przed ciążą wystąpiła tylko w ogólnej grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową ($p=0,027$; $r^2=5,4\%$).



Wykres 18. Rozrzut: HbA_{1C} [%] vs. MAP MoM

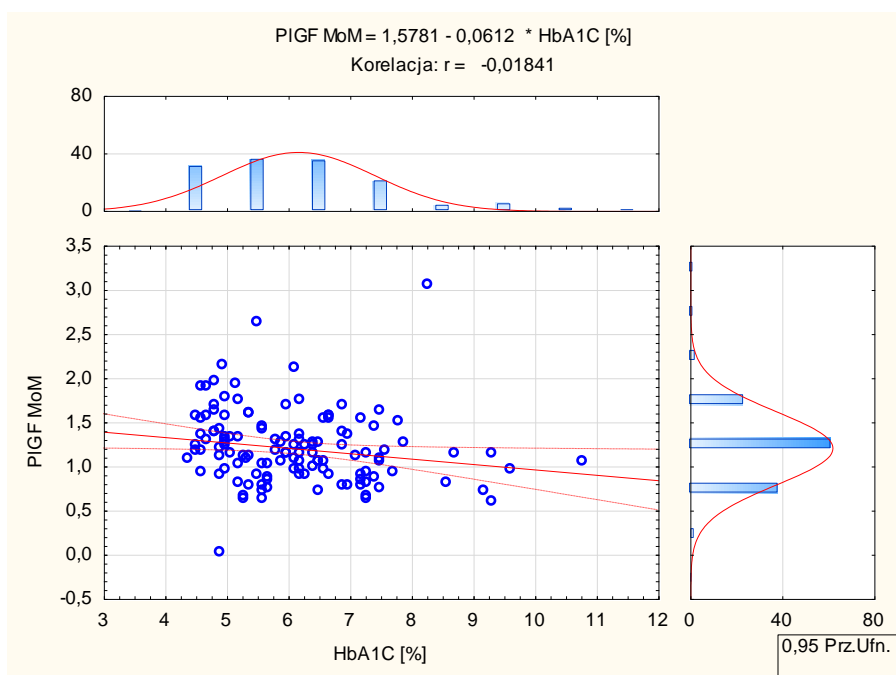


Wykres 19. Rozrzut HbA_{1C} [%] vs. PAPP-A MoM



Wykres 20. Rozrzut HbA_{1c} [%] vs. PAPP-A MoM
Grupa ciężarnych z HbA_{1c} > 6,1%

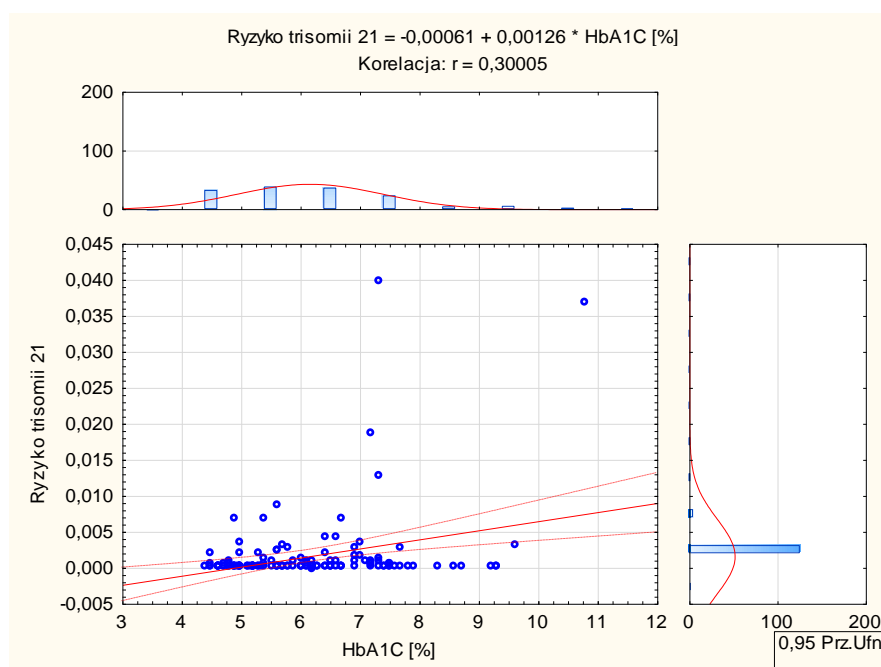
Znamienna korelacja stężenia PIGF wyrażonego w MoM w stosunku do odsetka HbA_{1c} mierzonego podczas I badania prenatalnego wystąpiła tylko w grupie wszystkich badanych ciężarnych (p=0,038; r²=3,4%) (wykres 21).



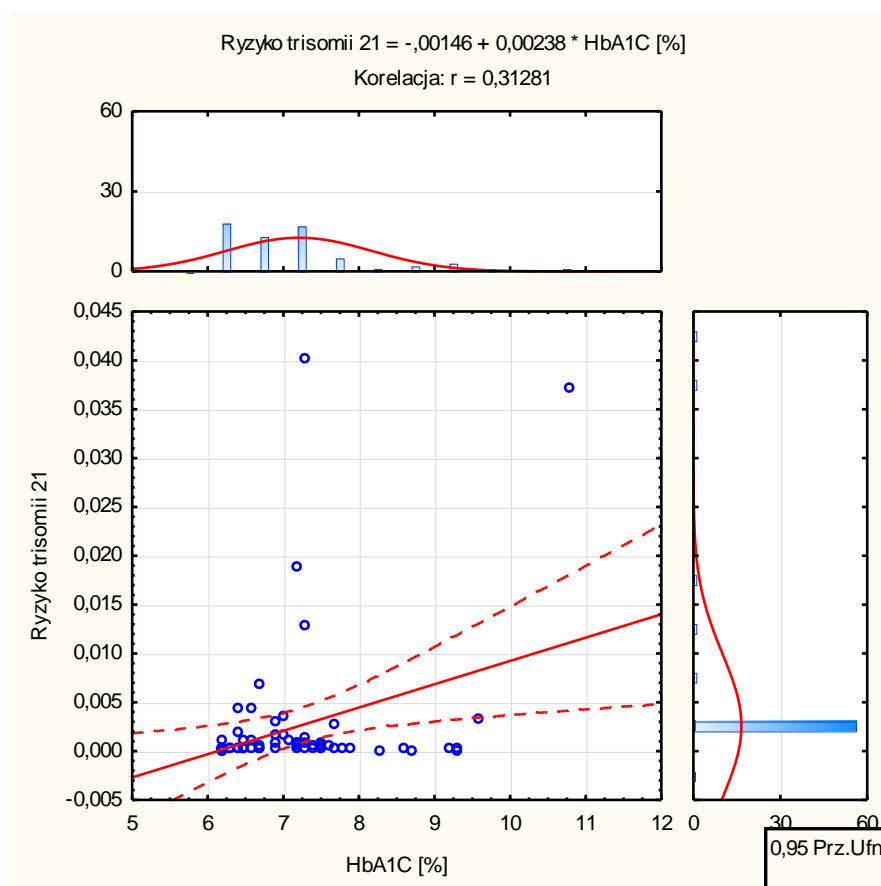
Wykres 21 Rozrzut: HbA_{1c} [%] vs. PIGF MoM

Oszacowane ryzyko wystąpienia trisomii 21 pary chromosomów korelowało z odsetkiem Hb_{A1c} mierzonym podczas I badania prenatalnego zarówno w grupie wszystkich ciężarnych ($p < 0,001$; $r^2 = 9,0\%$; wykres 22), jak i mierzoną tylko w grupie suboptymalnie wyrównanych metabolicznie ciężarnych z cukrzycą przedciążową ($p = 0,014$; $r^2 = 9,8\%$) (wykres 23). Znamienna korelacja ryzyka wystąpienia trisomii 21 pary chromosomów z Hb_{A1c} mierzoną przed ciążą wystąpiła tylko w ogólnej grupie ciężarnych ($p = 0,033$; $r^2 = 5,0\%$).

Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego krwi korelowało z odsetkiem Hb_{A1c} mierzonej w okresie prekonceptyjnym w grupie wszystkich badanych ciężarnych ($p = 0,015$; $r^2 = 6,4\%$).



Wykres 22. Rozrzut: HbA1C [%] vs. Ryzyko trisomii 21



Wykres 23. Rozrzut: HbA1C [%] vs. Ryzyko trisomii 21
Grupa ciężarnych z HbA1c>6,1%

V. Dyskusja

Stan przedrzucawkowy i nadciśnienie ciążowe stanowią jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności u ciężarnych. Preeklampsja wzięła 2,8% ciąż w krajach rozwijających się i stanowi przyczynę 63 000 zgonów ciężarnych kobiet rocznie [1]. Najczęstszymi powikłaniami stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia tętniczego w ciąży dla matki są: zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, niewydolność wątroby, ostra niewydolność nerek, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego i siatkówki, zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, przedwczesne oddzielenie łożyska, zwiększony odsetek porodów na drodze cięcia cesarskiego [59-61]. Preeklampsja i nadciśnienie tętnicze w ciąży wpływa również negatywnie na rozwój płodu zwiększa ryzyko hipotrofi, wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu, niskiej masy urodzeniowej noworodka, małowodzia, wcześniactwa, zgonu wewnątrzmacicznego i wczesnej umieralności noworodków [59-62].

Wyzwaniem dla współczesnej medycyny jest problem stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego u pacjentek z rozpoznaną cukrzycą przedciążową. U kobiet chorujących na cukrzycę przyczyną zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego krwi jest mikroangiopatia, która zwiększa ryzyko chorób układu krążenia [2]. Podwyższone stężenie glikemii we krwi wpływa również negatywnie na procesy angiogenezy zachodzące w krążeniu maciczno-łożyskowym, powodując nieprawidłową neowaskularyzacją płodową [52]. Jedną z teorii patogenezy stanu przedrzucawkowego jest zaburzenie regulacji angiogenezy w trakcie implantacji trofoblastu. Proces ten może zaburzać matczyne hiperglikemia, poprzez wpływ na stężenie HIF-1 α , lub podwyższone stężenie glikogenu w trofoblaście [53].

5.1 Test podwójny

Wszystkie badane grupy były jednolite pod względem wieku ciężarnych i wieku ciążowego obliczonego na podstawie pomiaru CRL w momencie włączenia do badania. W trakcie żadnego badania USG wykonywanego między 11 a 13 t.c. wartość NT nie przekraczała 2,5 mm. Wszystkie badane ciężarne urodziły zdrowe dzieci, nieobciążone aberracjami chromosomowymi.

W grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową stężenie wolniej podjednostki beta-HCG wyrażone w MoM było wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano nieistotny trend powyższej różnicy. Porównując grupę ciężarnych z powikłaną cukrzycą przedciążową, niepowikłaną cukrzycą przedciążową i grupę kontrolną nie zaobserwowano znamiennej różnicy MoM dla stężenia wolniej podjednostki beta-HCG, jednakże wartości w grupach obciążonych cukrzycą przedciążową były wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Podwyższenie wartości MoM dla beta-HCG może wpłynąć na wynik testu podwójnego, podwyższając obliczone ryzyko wystąpienia zespołu Downa [73]. Savvidou i wsp. oraz Madesenn i wsp. analizując stężenie wolnej podjednostki betaHCG w surowicy ciężarnych w 11-13 t.c. nie zauważyli wpływu cukrzycy, ani wyrównania metabolicznego na wartość MoM dla betaHCG [74,75].

W grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową stężenie PAPP-A wyrażone w MoM było znamienne niższe w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie z powikłaną cukrzycą przedciążową również zaobserwowano znamienne niższe stężenie PAPP-A wyrażone w MoM w porównaniu z grupą kontrolną, oraz zaobserwowano nieistotny trend porównując grupę z niepowikłaną cukrzycą przedciążową z grupą kontrolną. Obniżenie stężenia PAPP-A wyrażonego w MoM może wpłynąć na wynik testu podwójnego zawyżając obliczone ryzyko wystąpienia zespołu Down'a, Pataou'a i Edwards'a u płodu. Zmniejszenie stężenia PAPP-A wyrażonego w MoM zaobserwował Savvidou i wsp. u ciężarnych z cukrzycą typu 2, natomiast u ciężarnych z cukrzycą typu 1 nie wykazał znamiennej różnicy [74]. Madesenn i wsp. również zaobserwowali obniżenie stężenia PAPP-A u ciężarnych z PGDM w trakcie I badania prenatalnego [75]. Żaden autor nie był w stanie określić mechanizmu obniżonego stężenia PAPP-A w surowicy ciężarnych z cukrzycą przedciążową. Konieczne są dalsze badania dla określenia przyczyny powyższej zależności. U ciężarnych z cukrzycą przedciążową może być zaburzona produkcja PAPP-A, lub też podwyższone stężenie glukozy w surowicy krwi żyłnej może zaburzać metodę pomiaru stężenia PAPP-A, czego skutkiem są fałszywie zaniżone wyniki.

W grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową ryzyko wystąpienia zespołu Down'a było znamienne wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. U n=12 (12%) ciężarnych ryzyko to było wyższe niż 1/300. Żadna z tych pacjentka nie urodziła dziecka z zespołem Down'a. Obniżone stężenie PAPP-A w surowicy ciężarnych z niewyrównaną cukrzycą podwyższa obliczone ryzyko wystąpienia zespołu Down'a. Może to doprowadzić do wzrostu

inwazyjnych metod diagnostyki aneuploidii i narazić ciężarne te na niepotrzebne ryzyko utraty zdrowego dziecka. Dlatego wydaje się konieczne przeprowadzenia badań próbujących dokładnie wyjaśnić zależności między wyrównaniem metabolicznym a stężeniem PAPP-A w surowicy w 11⁺⁰-13⁺⁶ t.c.

4.2 Markery stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w 11⁺⁰-13⁺⁶ tygodniu ciąży

We wszystkich badanych grupach wiek ciężarnych oraz wiek ciążowy obliczony na podstawie pomiaru CRL w trakcie I badania prenatalnego nie różniły się znamienne.

Współczynnik masy ciała ciężarnych w grupie PE+GH i grupie PGDM był znamienne wyższy w porównaniu z grupą kontrolną, jednakże nie zaobserwowano różnicy w BMI między ciężarnymi z grupy PE+GH i grupy PGDM Poon i wsp. badając grupę ponad 9000 ciężarnych zaobserwowali natomiast, że wysoki przedciążowy BMI był związany ze wzrostem ryzyka późnego stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego. Ryzyko to rosło o 10% na każde 1 kg*m⁻² powyżej 24 kg*m⁻², nie wpływając przy tym na ryzyko wystąpienia wczesnej preeklampsji [4]. Akolekar i wsp. badając grupę ponad 33 tys. ciężarnych odnotowali wzrost ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego u kobiet z podwyższonym współczynnikiem masy ciała w 11-13 t.c. [5]. W badanej populacji występowanie nadwagi w 11-13 t.c. zwiększało ryzyko wystąpienia PE/GH (punkt odcięcia dla BMI = 25,7 kg*m⁻²).

Poon i Akolekar w swoich badaniach zauważyli, że u kobiet z obciążonym wywiadem w kierunku stanu przedrzucawkowego ryzyko wystąpienia wczesnej preeklampsji w obecnej ciąży było czterokrotnie wyższe niż u pierwiastek, a ryzyko wystąpienia późnego stanu przedrzucawkowego - dwukrotnie wyższe, natomiast u wieloródek z ujemnym wywiadem wykazano, odpowiednio, ryzyko trzy- i czterokrotnie mniejsze. Równocześnie autorzy ci wykazali dziewięciokrotny wzrost ryzyka wczesnego stanu przedrzucawkowego u pacjentek z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym, które jednak nie miało w tych badaniach związku ze zwiększeniem ryzyka późnego stanu przedrzucawkowego. Również stosowanie leków indukujących owulację zwiększało ryzyko tylko wczesnego stanu przedrzucawkowego. Autorzy ci zgodnie podkreślają, że pojedynczy czynnik nie ma tak dużego znaczenia, jak równoczesna analiza wszystkich wyżej wymienionych markerów [4,5]. W badanej przeze

mnie populacji nie zaobserwowano różnicy pomiędzy badanymi grupami w częstości występowania powyższych czynników ryzyka stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego. Powyższa zależność może wynikać z niedostatecznie dużej analizowanej grupy (n=141) w porównaniu z badaniami Poon'a i Akolekar'a. Równocześnie wpływ cukrzycy, jako czynnika ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego, może być tak silny w analizowanej populacji, że inne markery predykcji PE/GH straciły moc predykcyjną.

W grupie kontrolnej średnie ciśnienie tętnicze wyrażone w MoM było najwyższe, jednak nie wykazano znamiennej różnicy w porównaniu z grupą PE+GH. Natomiast Poon i wsp. oraz inni badacze zauważyli wzrost MoM dla średniego ciśnienia tętniczego u ciężarnych nieobciążonych cukrzycą przedciążową, u których wystąpił stan przedrzucawkowy lub nadciśnienie ciążowe w późniejszych tygodniach ciąży. Równocześnie autorzy ci uznali MoM dla średniego ciśnienia tętniczego za najsilniejszy samodzielny czynnik ryzyka stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego (wskaźnik wykrywalności 37,5%). W testach regresji logistycznej dodatnie wartości MoM dla MAP do matczynek czynników ryzyka, powodowało wzrost wskaźnika wykrywalności z wartości 43,3% do 62,5% [7-10,76].

W grupie PE+GH zaobserwowano nieznamienną różnicę MoM dla PI tętnicy macicznej mierzoną w trakcie I badania prenatalnego w porównaniu z pozostałymi grupami. Wartości te w grupie PE+GH i grupie PGDM były niemal identyczne. Akolekar, Plasencia, Audibert oraz inni badacze zaobserwowali wyższą wartość MoM dla PI tętnicy macicznej u ciężarnych, u których w późniejszych tygodniach ciąży rozwinął się stan przedrzucawkowy lub nadciśnienie ciążowe. Wartość MoM dla PI tętnicy macicznej jest jednym z podstawowych parametrów kalkulatorów ryzyka PE/GH, które bazują na metodach regresji logistycznej [5,14-19,76,77]. Podwyższenie wartości PI tętnic macicznych odzwierciedla zwiększenie oporu w tych naczyniach, co może być konsekwencją niepełnej przemiany tętnic podstawnych i spiralnych w ciążarnej macicy będącą skutkiem niecałkowitej implantacji trofoblastu [78]. W analizowanej populacji wystąpiły tylko 4 przypadki wczesnej preeklampsji. Mogło to spowodować obniżenie siły predykcyjnej dla PI tętnicy macicznej, gdyż autorzy zgodnie podkreślają, że im później w przebiegu ciąży wystąpi stan przedrzucawkowy, tym wskaźnik detekcji kalkulatorów predykcyjnych jest niższy [76,77].

W grupie PE+GH stężenie PAPP-A wyrażone w MoM nie różniło się w porównaniu z grupą PGDM. Zarówno w grupie PE+GH jak i w grupie PGDM MoM dla PAPP-A był znamienne niższy w porównaniu z grupą kontrolną. Staboulidou i wsp zauważyli, że u kobiet, u których w późniejszej ciąży rozpoznano stan przedrzucawkowy, stężenie PAPP-A w 11-13 t.c. było znamienne niższe w porównaniu z grupą kontrolną, pomimo prawidłowego kariotypu płodu [16-17]. Podobnych obserwacji dokonali Poon i wsp, którzy wykazali, że stężenie PAPP-A w 11-13 t.c. u kobiet z preeklampsją było znamienne niższe w porównaniu z grupą kontrolną oraz niższe w przypadku wczesnego stanu przedrzucawkowego w porównaniu z późnym stanem przedrzucawkowy i nadciśnieniem ciążowym [8,13,26]. Spencer i wsp. po przebadaniu 5867 ciężarnych zauważyli, że im wcześniej w ciąży rozpoznano preeklampsję i im cięższy miała przebieg, tym niższe było stężenie PAPP-A w surowicy ciężarnych mierzone między 11 a 13 t.c. [26]. Podobnych obserwacji dokonali też inni badacze. [75,76]. Brak różnicy wartości MoM dla PAPP-A między grupą PE+GH i grupą PGDM może zawyżać wyliczone ryzyko stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego u nieobciążonych ciężarnych. Savvidou i wsp. badając populację ponad 41000 ciężarnych porównali MoM dla PAPP-A w grupie zdrowych ciężarnych z w grupie ciężarnych z cukrzycą typu 1 i typu 2. Wykazali zmniejszenie stężenia PAPP-A wyrażone w MoM u ciężarnych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie ciężarnych z cukrzycą typu 1 nie wykazali znamiennej różnicy w porównaniu z grupą kontrolną [74]. Madesenn i wsp. również zaobserwowali obniżenie stężenia PAPP-A wyrażonego w MoM u ciężarnych z PGDM w trakcie I badania prenatalnego [75]. Obniżenie stężenia PAPP-A wyrażonego w MoM w grupie PE+GH mogło być spowodowane wpływem podwyższonej glikemii w surowicy ciężarnych na pomiar PAPP-A jak i zaburzeniami na poziomie trofoblastu, które doprowadziły do wystąpienia stanu przedrzucawkowego lub nadciśnienia ciążowego w późniejszych tygodniach ciąży.

W grupie PE+GH stężenie PIGF wyrażone w MoM było niezamienne niższe w porównaniu z grupą PGDM. Zarówno w grupie PE+GH jak i w grupie PGDM MoM dla PIGF był znamienne niższy w porównaniu z grupą kontrolną. Akolekar, Poon, Yu i inni badacze zauważyli obniżenie stężenia PIGF w surowicy ciężarnych z rozpoznaniem w późniejszych tygodniach ciąży stanem przedrzucawkowym lub nadciśnieniem ciążowym [5,8,17,30,31,76,77]. Brak różnicy wartości MoM dla PIGF między grupą PE+GH i grupą PGDM może zawyżać wyliczone ryzyko stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego

u nieobciążonych ciężarnych z cukrzycą przedciążową. Cohen w badanej populacji ciężarnych z cukrzycą przedciążową nie zaobserwował znamiennej niższego stężenia PIGF wyrażonego w MoM w I trymestrze ciąży u ciężarnych, u których wystąpił stan przedrzucawkowy lub nadciśnienie ciążowe, w porównaniu z ciężarnymi, u których tych powikłań nie zaobserwowano. Znamienny spadek stężenia PIGF w grupie powikłanej preeklampsją lub nadciśnieniem ciążowym zaobserwował natomiast w II i III trymestrze ciąży [79]. Obniżenie stężenia PIGF w 22-25 t.c. zauważyli również Gutaj i wsp. u ciężarnych z cukrzycą typu 1, u których w późniejszym tygodniu ciąży zaobserwowano SGA [80]. Może to świadczyć o przydatności pomiaru PIGF jako wykładnika prawidłowej funkcji łożyska w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową.

Do wyliczenia ryzyka wczesnej preeklampsji oraz stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego zastosowano kalkulator udostępniony przez Fetal Medicine Foundation – The First Trimester Screening Program wersja 2.3.0_11 dostępny w 2010, który nie uwzględniał cukrzycy, jako czynnika wpływającego na wyliczone ryzyko. Dopiero w 2012 roku FMF wprowadziło aktualizację kalkulatora uwzględniającą cukrzycę jako marker stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego. W grupie PE+GH wyliczone ryzyko wczesnej preeklampsji oraz wszelkich zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego krwi w przebiegu ciąży nie różniło się od ryzyka wyliczonego dla grupy kontrolnej. Natomiast wyliczone ryzyko w grupie PGDM było znamiennej niższe w porównaniu z grupą PE+GH. Stan przedrzucawkowy oraz nadciśnienie ciążowe wystąpiły tylko w grupie PE+GH.

5.3 Przydatność markerów stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w predykcji zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową

Do analizy siły predykcyjnej poszczególnych markerów stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego wykorzystano regresję logistyczną oraz krzywe ROC. Z uwagi na niską liczebność grupy ciężarnych, u których rozpoznano wczesną preeklampsję (n= 4), otrzymane wyniki nie mogą stanowić dowodu na poprawność stawianych tez, a jedynie służą do zasugerowania kierunku badań na większej liczbie ciężarnych.

Analizując markery wczesnej preeklampsji w analizowanej grupie (n= 141) w modelu niepowiązanym zaobserwowano, że niezależnymi, znamienymi markerami EPE są:

przewlekłe nadciśnienie tętnicze, współczynnik masy ciała w 11-13 t.c., MoM dla PAPP-A. Nie zaobserwowano istotności testów regresji logistycznej dla pozostałych markerów. Analizując krzywe ROC, wartość AUC powyżej 0,7 charakteryzował współczynnik masy ciała w 11-13 t.c. i MoM dla PI tętnicy macicznej. W modelu powiązonym nie zaobserwowano istotności żadnego z badanych markerów wczesnej preeklampsji. W wielu opracowaniach wykazano istotność następujących markerów wczesnego stanu przedrzucawkowego: współczynnik masy ciała, preeklampsja w wywiadzie, nikotynizm, farmakologiczna indukcja owulacji, przewlekłe nadciśnienie tętnicze MoM dla średniego ciśnienia tętniczego, MoM dla PI tętnicy macicznej, MoM dla PAPP-A i MoM dla PLGF [4-6,8,16-19,26,53-55,76,77]. Połączenie tych wszystkich markerów, jak wykazał Poon i Wright daje najwyższy współczynnik detekcji testu przy fałszywie pozytywnych wynikach na poziomie 5% [76,77]. W analizowanej populacji nie wszystkie otrzymane wyniki były zgodne z powyższymi doniesieniami. Może być to spowodowane niską liczbą ciężarnych z EPE (n=4). Powyższy problem badawczy w grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową należy więc zbadać na większej populacji. Analizując zmienne w modelu powiązonym z odsetkiem HbA_{1c} nie wykazano istotności powyższego modelu w predykcji wczesnej preeklampsji. Z uwagi na brak doniesień dotyczących wpływu HbA_{1c} na predykcję wczesnego stanu przedrzucawkowego, należałoby pogłębić badania ww. problemu.

W badaniu wykazano również znamienność klirens kreatyniny jako predyktora wczesnej preeklampsji, przy czym im wyższa wartość klirens kreatyny tym ryzyko wczesnej preeklampsji jest wyższe. Może być to spowodowane zaburzonymi mechanizmami doprowadzającymi do rozrzedzenia krwi w przebiegu fizjologicznej ciąży, jednakże w literaturze nie opisywano dotychczas tego zjawiska. Biorąc pod uwagę niską grupę ciężarnych, u których stan przedrzucawkowy wystąpił przed 34 t.c. (n=4), powyższe obliczenia należy analizować z dużą ostrożnością.

Analiza krzywych ROC sugeruje, że przydatnymi markerami wczesnego stanu przedrzucawkowego mogą być jeszcze: współczynnik masy ciała w okresie prekoncepcyjnym, średnie ciśnienie tętnicze [mmHg], HDL (im niższa wartość tym ryzyko wczesnej preeklampsji wyższe) i dobowa utrata białka z moczem w 11-13 t.c. Wartość BMI z okresu prekoncepcyjnego jest ściśle powiązana z BMI obliczonym w 11-13 t.c. z uwagi na niewielki przyrost masy ciała w I trymestrze ciąży (1-2 kg). W związku z powyższym, znamienność BMI obliczonego przed ciążą może wynikać z jego podobieństwa do wartości

BMI w 11-13 t.c. i nie stanowi istotnego markera predykcji wczesnego stanu przedrzucawkowego. Wydaje się, że z uwagi na jednolitą grupę pod względem wieku ciążowego w trakcie I badania prenatalnego bezwzględna wartość średniego ciśnienia tętniczego dla badanych grup jest porównywalna z wartością MoM dla średniego ciśnienia tętniczego. W związku z powyższym wydaje się niezasadne traktowanie bezwzględnej wartości MAP jako niezależnego czynnika predykcyjnego wczesnej preeklampsji w populacji ciężarnych z cukrzycą przedciążową i w kalkulatorach predykcji stosować w dalszym ciągu MoM dla MAP. Charlton i wsp. zauważyli spadek HDL w przebiegu ciąży u kobiet z PE [81] natomiast Emet i wsp. w swoich badaniach takiej zależności nie zaobserwował [82]. Spadek stężenia HDL w I trymestrze ciąży może okazać się czynnikiem predykcji wczesnej preeklampsji jako wykładnik zaburzeń gospodarki lipoproteinami, ale z uwagi na niską liczebność badanej populacji siła predykcyjna stężenia HDL nie została wystarczająco udowodniona. Poon i wsp. zaobserwowali znamienne wyższą dobową utratę białka u ciężarnych, u których rozwinął się stan przedrzucawkowy, jednakże dołączenie wartości dobowej utraty białka do algorytmu wykrywania ciężarnych z podwyższonym ryzykiem preeklampsji nie zwiększyło w przedstawionej pracy jego skuteczności. Autorzy sugerują związek między wzrostem wartości dobowej utraty białka i zwiększoną filtracją kłębuszkową [83].

Badając markery stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w analizowanej populacji (n= 141) w modelu niepowiązanym zaobserwowano, że niezależnym znamionym markerem PE/GH jest tylko współczynnik masy ciała, co potwierdza analiza krzywych ROC. Równocześnie zaobserwowano istotność współczynnika masy ciała ciężarnych jako markera PE/GH w modelu powiązanym. Podwyższona masa ciała jest czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego nie tylko w populacji ciężarnych kobiet, a redukcja masy ciała stanowi pierwszy etap leczenia łagodnego nadciśnienia tętniczego [84]. Zwiększenie aktywności fizycznej i normalizacja masy ciała jest zalecana również w ciąży, o ile nie występują przeciwwskazania medyczne [85]. Nie zaobserwowano istotności testów regresji logistycznej dla pozostałych analizowanych markerów. W dostępnym piśmiennictwie badacze zaobserwowali zbieżność markerów predykcji wczesnej preeklampsji oraz nadciśnienia ciążowego i późnej preeklampsji [4-6,8,16-19,26,29-31]. Połączenie tych wszystkich markerów, jak wykazał Poon i Wright daje najwyższy współczynnik detekcji stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia tętniczego przy FPR na poziomie 5% [76,77]. W analizowanej populacji nie

potwierdzono tych doniesień. Zauważono natomiast istotność odsetka HbA_{1c} jako markera stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w modelu powiązanim z pozostałymi markerami powyższych zaburzeń.

W analizowanej populacji, wykorzystując regresję logistyczną, zaobserwowano znamienność następujących potencjalnych markerów stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego: MoM dla wolnej podjednostki betaHCG, współczynnik masy ciała z okresu prekoncepcyjnego, średnie ciśnienie tętnicze, HbA_{1c} oraz dobową utratę białka z moczem. Analiza krzywych ROC potwierdziła istotność tylko dla współczynnika masy ciała, wyliczonego przed ciążą i dobowej utraty białka. Spencer i wsp. nie potwierdzili w swoich badaniach przydatności MoM dla betaHCG w predykcji stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego [86]. Jak już wspomniano, wartość BMI obliczonego przed ciążą jest ściśle powiązana z wartością BMI obliczonego w 11-13 t.c. z uwagi na niewielki przyrost masy ciała w I trymestrze ciąży (1-2 kg). Z uwagi na jednolitą grupę pod względem wieku ciążowego w trakcie I badania prenatalnego bezwzględna wartość średniego ciśnienia tętniczego dla badanych grup jest porównywalna z MoM dla MAP i wydaje się niezasadne traktowanie bezwzględnej wartości MAP jako niezależnego czynnika predykcyjnego. Odsetek Hb_{1c} korelował z częstością występowania stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego również w badaniach Cohen'a i wsp. [79].

5.4 Korelacja markerów stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego z wyrównaniem metabolicznym ciężarnych z cukrzycą przedciążową

Zaobserwowano korelację stężenia PAPP-A wyrażonego w MoM z odsetkiem HbA_{1c} mierzonym w I trymestrze ciąży. Podobnych obserwacji dokonali Savvidou i Mosen, jednak tylko Mossen i wsp. określili współczynnik korelacji Pearsona [74,75]. Na grupie 331 ciężarnych z cukrzycą przedciążową zaobserwowali korelację MoM dla PAPP-A względem HbA_{1c}, z współczynnikiem Pearsona $r = -0,12$, i istotnością $p = 0,02$ [75]. W analizowanej populacji 141 ciężarnych z cukrzycą przedciążową i zdrowych ciężarnych uzyskano wartość współczynnika Pearson $r = -0,266$ i stopień istotności $p = 0,002$. Może świadczyć to o wyższym stopniu istotności przeprowadzonego badania. We współczesnych kalkulatorach ryzyka uwzględnia się wprawdzie obecność lub brak cukrzycy przedciążowej, jednak nie uwzględnia się odsetka HbA_{1c} jako markera wyrównania metabolicznego [76,77]. W

przeprowadzonym badaniu zaobserwowano również korelację MoM dla PAPP-A z odsetkiem HbA_{1c} z okresu prekoncepcyjnego i w grupie ciężarnych z suboptymalnym wyrównaniem metabolicznym w 11-13 t.c. (HbA_{1c}>6,1%).

W analizowanej populacji zaobserwowano korelację MoM dla PIGF z odsetkiem HbA_{1c} w 11-13 t.c. ($r = -0,184$). Źle wyrównana cukrzyca może wpływać na oznaczone stężenie PIGF w 11-13 t.c. zawyżając tym samym wyliczone ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego. Nie poznano jak dotychczas mechanizmu molekularnego, który mógłby wyjaśnić powyższe zjawisko. Podwyższona glikemia w surowicy ciężarnych może upośledzać funkcję trofoblastu, czego efektem jest spadek stężenia PIGF. Równocześnie cząsteczki glukozy mogą modyfikować na drodze nieenzymatycznej cząsteczkę PIGF, doprowadzając do fałszywie zaniżonego wyniku pomiaru. Wydaje się zasadne przeprowadzenie dokładniejszych badań, które spróbują wyjaśnić powyższą zależność MoM dla PIGF od HbA_{1c}. Cohen i wsp. oraz Yu i wsp. badali zależność stężenia PIGF i stosunku sFlt1/PIGF w ciążach powikłanych cukrzycą typu 1 w aspekcie wystąpienia stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego, zauważając spadek stężenia PIGF w przebiegu ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym, jednak nie próbowali określić zależności MoM dla PIGF od odsetka HbA_{1c} w 11-13 t.c. [77,87].

Zaobserwowano również dodatnią korelację wyliczonego ryzyka wystąpienia zespołu Down'a z odsetkiem HbA_{1c}. Obliczone ryzyko jest pochodną, między innymi, stężenia PAPP-A wyrażonego w MoM, więc powyższa korelacja może być wtórna do zależności PAPP-A-HbA_{1c}. W piśmiennictwie nie poruszano tego problemu badawczego.

Wykazano ujemną korelację MoM dla średniego ciśnienia tętniczego z odsetkiem HbA_{1c}. Najwyższą wartość MoM dla średniego ciśnienia tętniczego w 11-13 t.c. zaobserwowano w grupie kontrolnej (HbA_{1c}= 4,8%), co stoi w sprzeczności z powyższymi obliczeniami. Należy więc interpretować zaobserwowaną korelację z dużą ostrożnością.

5.5 Markery stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w II i III trymestrze ciąży w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową

Badanie przeprowadzone w grupie kontrolnej w II trymestrze ciąży zostało wykonane w znamienne wcześniejszym tygodniu ciąży (22 t.c.), co może rzutować na niektóre wyniki uzyskane w tym okresie ciąży.

W trakcie przebiegu ciąży współczynnik masy ciała w grupie PE+GH i PGDM był znamienne wyższy w porównaniu z grupą kontrolną, jednakże bezwzględny przyrost masy ciała we wszystkich grupach był porównywalny. Lai wsp. również zaobserwowali wyższą wartość współczynnika masy ciała w 30-33 t.c w grupie ciężarnych, u których rozwinął się stan przedrzucawkowy i nadciśnienie ciążowe w porównaniu z grupą nieobciążoną tym powikłaniem [88,89]. Średnie ciśnienie tętnicze w grupie PE+GH w trakcie całego przebiegu ciąży znamienne rosło, i od III trymestru ciąży było wyższe w porównaniu z pozostałymi grupami. Podobnych obserwacji w grupie ciężarnych nieobciążonych cukrzycą przedciążową z rozpoznany stan przedrzucawkowy i nadciśnieniem ciążowym dokonał Lai i Khalil [88,90]. W grupach niepowikłanych stanem przedrzucawkowym i nadciśnienia ciążowym ciśnienie tętnicze w trakcie przebiegu ciąży uzyskiwało minimalną wartość w ok. 30 t.c. a następnie nieznacznie wzrastało w okresie okołoporodowym, co jest zgodnie z obserwacjami Khalil'a i wsp. [90]. W grupie PGDM do 30 t.c. średnie ciśnienie tętnicze było znamienne niższe w porównaniu do grupy kontrolnej.

Niższa wartość PI tętnicy macicznej w grupie PE+GH wykazała nieistotny trend spadkowy w przebiegu ciąży. W grupie PGDM i grupie kontrolnej wykazano znamienność powyższej zmiany. W trakcie poszczególnych badań Dopplerowskich wartości PI tętnicy macicznej nie różniły się znamienne między grupami. Lai zaobserwował natomiast znamienne wyższą wartość PI tętnicy macicznej mierzonego w 30-33 t.c. w grupie powikłanej stanem przedrzucawkowym u ciężarnych niechorujących na cukrzycę przedciążową [89]. W badaniach Khalil'a PI tętnicy macicznej rośnie w przebiegu ciąży, uzyskując maksymalną wartość w okresie okołoporodowym [90].

5.6 Analiza przebiegu ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym lub nadciśnieniem ciążowym u ciężarnych z cukrzycą przedciążową

W badaniach ultrasonograficznych w II i III trymestrze ciąży zaobserwowano równomierne wzrastanie płodów we wszystkich badanych grupach. Nie zaobserwowano znamiennej różnicy w szacowanej masie płodu w porównaniu do wiek ciążowego. Tylko w trakcie II badania prenatalnego zaobserwowano znamienne różnicę w tempie wzrastania płodów między grupą PGDM i grupą kontrolną.

W analizowanej populacji liczba płytek krwi w grupie PE+GH i grupie PGDM była na początku ciąży znamienne wyższa w porównaniu z grupą kontrolną. Ta znamienna różnica utrzymywała się do okresu okołoporodowego, w którym to nie zaobserwowano różnic między grupami. We wszystkich grupach widoczny był znamieny trend spadku liczby płytek, a w grupie PE+GH dynamika tej zmiany była największa. Bielecki i wsp. zaobserwował podobny spadek liczby płytek w III trymestrze ciąży u ciężarnych z rozpoznaniem stanem przedrzucawkowym [91]. W analizowanej populacji nie zaobserwowano znamiennej różnicy hematokrytu między poszczególnymi grupami w przebiegu ciąży, a obserwowana zmiana wartości w poszczególnych grupach była niejednoznaczna. Natomiast Khoigani i wsp. zaobserwowali spadek hematokrytu u ciężarnych, u których nie wystąpiła preeklampsja [92].

Stężenie kwasu moczowego we wszystkich analizowanych grupach wzrastało w przebiegu ciąży, jednakże dopiero w okresie okołoporodowym zauważono znamienne różnicę między grupą PE+GH a grupą PGDM. Wu i wsp. zaobserwowali znamienne wzrost stężenie kwasu moczowego w surowicy u ciężarnych z nadciśnieniem ciążowym, u których rozwinęła się preeklampsja, natomiast Urato oraz Pereira wykazali zależność między ciężkością stanu przedrzucawkowego a stężeniem kwasu moczowego w surowicy [93-95]. Brak natomiast w piśmiennictwie danych, opisujących stężenie kwasu moczowego w I trymestrze ciąży, jako markera stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego u kobiet chorujących na cukrzycę przedciążową. W analizowanej populacji nie zaobserwowano różnicy w stężeniu białka całkowitego surowicy krwi żyłnej między badanymi grupami. We wszystkich grupach zaobserwowano znamienne spadek stężenia białka całkowitego w przebiegu ciąży.

W grupie PE+GH w całym przebiegu ciąży dobową utratę białka była wyższa w porównaniu z grupą PGDM. Wzrost dobowej utraty białka w przebiegu ciąży w grupie PE+GH z wartości 0,24 g/24h do wartości 1,1 g/24h nie był znamienne, jednakże może on obrazować pogarszającą się funkcję nerek ciężarnych, u których rozwinął się stan przedrzucawkowy lub nadciśnienie ciążowe. Nie zaobserwowano natomiast znamiennej różnicy w klirensie kreatyniny w przebiegu ciąży między grupami oraz w zmienności wartości klirensu kreatyniny w poszczególnych grupach. Poon i wsp. zaobserwowali znamienne wyższą dobową utratę białka, mierzoną w 11-13 t.c., u ciężarnych, które rozwinęły preeklampsję, jednakże dołączenie wartości dobowej utraty białka do algorytmu wykrywania ciężarnych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego i

nadciśnienia ciążowego nie zwiększyło jego skuteczności. Autorzy sugerują związek między wzrostem dobowej utraty białka i zwiększoną filtracją kłębuszkową [83].

W grupie PE+GH zaobserwowano znamienne wyższy odsetek ciężarnych z powikłaną cukrzycą przedciążową. Wyrównanie metaboliczne w grupie PE+GH było porównywalne z grupą PGDM. Potwierdza to brak różnicy w odsetku HbA_{1c} między grupami PE+GH i PGDM, jak też brak znamiennej różnicy w średniej dobowej glikemii ciężarnych w ww. grupach. Sobczak i wsp. analizując przebieg ciąży u 289 ciężarnych z cukrzycą przedciążową również nie zaobserwowali różnicy w wyrównaniu metabolicznym w grupie ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym (n= 44) w porównaniu grupą ciężarnych bez nadciśnienia tętniczego (n= 245) [96]. W analizowanej populacji, ciężarne obciążone cukrzycą przedciążową miały znamienne wyższy odsetek HbA_{1c} w przebiegu całej ciąży w porównaniu z grupą kontrolną. We wszystkich grupach zaobserwowano znamienne spadki odsetka HbA_{1c} w przebiegu ciąży, przy czym wartość minimalną ciężarne uzyskiwały w II trymestrze ciąży. Cohen i wsp. zaobserwowali natomiast znamienne wyższy odsetek HbA_{1c} u ciężarnych z cukrzycą przedciążową, u których rozpoznano w późniejszej ciąży stan przedrzucawkowy lub nadciśnienie ciążowe [79]. Do podobnych wniosków doszli Gizzo i wsp w swojej metaanalizie wpływu wyrównania metabolicznego na przebieg ciąży. Równocześnie autorzy ci podają zwiększony odsetek ciężarnych z powikłaną cukrzycą przedciążową wśród ciężarnych z rozpoznaniem stanu przedrzucawkowego lub nadciśnienia ciążowego, co potwierdzają wyniki otrzymane w powyższym badaniu [97]. Nie zaobserwowano różnicy w sposobie leczenia hipoglikemicznego, ani w dziennej dawce bazowej insuliny w przeliczeniu na kilogram masy ciała u ciężarnych z grupy PE+GH i w porównaniu z grupą PGDM. W grupie PGDM zaobserwowano znamienne wzrost zapotrzebowania na insulinę w przebiegu ciąży.

W grupie PGDM zaobserwowano znamienne niższe stężenie cholesterolu i triglicerydów w I trymestrze ciąży w porównaniu z grupą kontrolną. W późniejszych tygodniach ciąży nie zaobserwowano istotnych różnic w profilu lipidowym pomiędzy badanymi grupami. Powyższa zależność raczej wyklucza możliwość wykorzystania profilu lipidowego w predykcji stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego u ciężarnych z cukrzycą przedciążową. Do podobnych wniosków doszli Emet i wsp. [82]. Natomiast Basu i wsp. wykazali istotną różnicę w stężeniu poszczególnych apolipoprotein oraz różnych frakcjach LDL w surowicy ciężarnych z cukrzycą typu I, u których rozwinęła się

preeklampsja lub nadciśnienie ciążowe. Dokładne badanie frakcji cholesterolu nie stanowi badania standardowego, jednak przeprowadzenie go w 11-13 t.c. mogłoby zwiększyć czułość kalkulatorów ryzyka PE/GH u ciężarnych z cukrzycą przedciążową [98]. Ulmannova i wsp. zauważyli natomiast zwiększony odsetek występowania stanu przedrzucawkowego u ciężarnych z cukrzycą przedciążową i obniżonym stężeniem HDL w surowicy krwi żyłnej [99].

5.7. Wynik położniczy w ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym lub nadciśnieniem ciążowym u ciężarnych z cukrzycą przedciążową

Mediany tygodnia ciąży w momencie porodu we wszystkich grupach były równe lub większe niż 37 t.c. jednakże ciężarne z grupy kontrolnej rodziły w znamienne późniejszym tygodniu ciąży w porównaniu z grupą PE+GH i grupą PGDM. Może być to przyczyną istotnie statystycznie niższej masy urodzeniowej noworodków z grupy PE+GH. Porównując kanały centylowe noworodków i ilość noworodków urodzonych z masą poniżej 10 percentyla nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy badanymi grupami. Mironiuk i wsp. zauważyli na grupie 228 ciężarnych chorujących na cukrzycę przedciążową spadek odsetka przedwczesnych porodów wraz ze wzrostem intensywności opieki prenatalnej. Na przełomie 14 lat obserwacji odsetek porodów przedwczesnych spadł z 51,6% do 20,0% [100].

W grupie PE+GH zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek porodów drogą cięcia cesarskiego (93%) w porównaniu z pozostałymi grupami, natomiast ilość cięć cesarskich wykonywanych ze wskazań pilnych nie różniła się znamienne pomiędzy grupami. Nie zaobserwowano również różnicy w punktacji w skali Apgar przyznawanej w 1 i 5 minucie po porodzie. U żadnego noworodka nie zaobserwowano gazometrii z krwi pępowinowej niższej niż 7,0 (minimalna wartość pH= 7,067). Wyższy odsetek porodów zakończonych cięciem cesarskich przeprowadzonych we wcześniejszym tygodniu ciąży w grupie PE+GH pozwolił na uzyskanie wyników położniczych porównywalnych z pozostałymi grupami. Zhang i wsp. analizując retrospektywnie porody 1713 ciężarnych z rozpoznaniem stanem przedrzucawkowym również zauważyli wzrost ilości cięć cesarskich w grupie ciężarnych z preeklampsją. W latach 1985-1997 odsetek porodów drogą cięcia cesarskiego wynosił 73,1%, natomiast w latach 1998-2010 88,3% [60]. Kim i wsp. analizując skuteczność indukcji porodu w grupie ciężarnych z preeklampsją w porównaniu ze zdrowymi ciężarnymi

wykazali, że u ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym indukcja porodu częściej kończyła się cięciem cesarskim. Jednakże znamiennej większości indukcji porodu zakończono porodem drogami natury [61]. Również Alanis i wsp. analizując skuteczność indukcji porodu u ciężarnych z preeklampsją nie zauważyli pogorszenia stanu noworodka po porodzie drogami natury w badanej populacji. Natomiast w grupie ciężarnych rodzących do 28 t.c. 93,3% indukowanych porodów wymagało zakończenia na drodze cięcia cesarskiego [101]. Oceny stanu noworodków na podstawie punktacji Apgar i wartości pH krwi naczyń pępowinowych u 130 ciężarnych z rozpoznaną preeklampsją rodzących drogą cięcia cesarskiego między 37 a 41 t.c. przeprowadzili Pacher i wsp. Zauważyli oni znamiennej wyższą punktację w skali Apgar w 1, 5 i 10 min u noworodków w przypadku pilnego cięcia cesarskiego. Również wartość pH z naczyń pępowinowych była w tej grupie wyższa w porównaniu z noworodkami po porodzie na drodze elektywnego cięcia cesarskiego. Nie zaobserwowali natomiast różnicy w częstości przyjęć noworodków na Oddział Intensywnej Opieki Medycznej. W związku z powyższym autorzy stwierdzili, że konieczność przeprowadzenia pilnego cięcia cesarskiego nie wpływa negatywnie na stan noworodka w ciążach powikłanych PE [102].

W grupie PE+GH masa łożyska była znamiennej niższa w porównaniu z grupą PGDM, ale stosunek masy łożyska do masy noworodka w tych grupach był porównywalny. Niższa masa łożyska najprawdopodobniej wiąże się z wcześniejszym tygodniem porodu w grupie PE+GH.

VI. Podsumowanie

1. W ciążach powikłanych cukrzycą przedciążową zaobserwowano wyższy odsetek stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w porównaniu z populacją zdrowych ciężarnych.
2. W ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową stwierdzono wyższy wskaźnik masy ciała w przebiegu całego okresu ciąży.
3. W badaniu dopplerowskim współczynnik pulsacji (PI) tętnic macicznych u ciężarnych z cukrzycą przedciążową nie odzwierciedlał zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego w przebiegu ciąży.
4. Nieprawidłowe wyrównanie metaboliczne może wpłynąć na obniżenie stężenia PAPP-A w surowicy ciężarnych między 11-13 tygodniem ciąży powodując wzrost obliczonego ryzyka stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego według formuły rekomendowanej przez The Fetal Medicine Foundation. Wpływa to również na obliczone ryzyko zespołu Down'a, co może skutkować zwiększoną ilością inwazyjnej diagnostyki prenatalnej w populacji ciężarnych z cukrzycą przedciążową.
5. W ciąży powikłanej cukrzycą stężenie PAPP-A i PIGF wyrażonych w MoM korelował z odsetkiem HbA_{1c} w surowicy ciężarnych między 11-13 tygodniem ciąży. Wprowadzenie HbA_{1c} do kalkulatorów ryzyka aneuploidii i preeklampsji u ciężarnych chorujących na cukrzycę przedciążową mogłoby zwiększyć skuteczność powyższych kalkulatorów w predykcji wad genetycznych i zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego.
6. Prawidłowe wyrównanie metaboliczne ciężarnych z cukrzycą przedciążową minimalizuje ryzyko występowania wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu.
7. Z uwagi na wątpliwą skuteczność kalkulatorów stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową, oraz na zwiększoną częstość występowania stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego w analizowanej grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową, wydaje się zasadne włączenie wszystkich ciężarnych z rozpoznaną cukrzycą przedciążową do grupy zwiększonego ryzyka. Związane jest to koniecznością objęcia tej populacji terapią kwasem acetylosalicylowym od I trymestru ciąży. Takie postępowanie jest zgodne ze stanowiskiem European Society of Hypertension i European Society of Cardiology [84].

VII. Wnioski

1. Optymalne wyrównanie metaboliczne w grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową pozwala na uzyskanie prawidłowych parametrów przepływu w krążeniu maciczno-łożyskowym, porównywalnych z grupą zdrowych ciężarnych.
2. W grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego jest wyższe w porównaniu z grupą kontrolną.
3. Kalkulatory ryzyka stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego, które nie uwzględniają wyrównania metabolicznego ciężarnych z cukrzycą przedciążową, mogą nieznacznie zawyżać obliczone ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego.

VIII. Streszczenie

Autor: Grzegorz Poprawski

Tytuł: Markery predykcji stanu przedrzucawkowego a przebieg ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową

Słowa kluczowe: stan przedrzucawkowy, nadciśnienie ciążowe, cukrzyca przedciążowa, pierwsze badanie prenatalne, test podwójny

Wprowadzenie: Nadciśnienie ciążowe (GH) i stan przedrzucawkowy (PE) stanowią jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności u ciężarnych. Wyzwaniem dla współczesnej medycyny jest problem PE i GH u pacjentek z rozpoznaną cukrzycą przedciążową (PGDM). U kobiet chorujących na cukrzycę przedciążową przyczyną zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego krwi jest między innymi mikroangiopatia, która zwiększa ryzyko chorób układu krążenia.

Cel pracy: Ocena wpływu wyrównania metabolicznego u ciężarnych z PGDM na parametry przepływów w krążeniu maciczno-łożyskowym w trakcie trwania ciąży. Porównanie ryzyka wystąpienia PE i GH u ciężarnych chorujących na cukrzycę przedciążową z grupą zdrowych ciężarnych. Ocena przydatności badania markerów stanu przedrzucawkowego w I trymestrze w ciążach powikłanych PGDM.

Material i metoda: Badaniem objęto ciężarne z PGDM, u których rozpoznano stan przedrzucawkowy lub nadciśnienie ciążowe (grupa PE+GH, n= 16), ciężarne z PGDM, u których nie rozwinęła się PE lub GH (grupa PGDM, n= 84) oraz zdrowe ciężarne, które stanowiły grupę kontrolną (n= 41). U wszystkich ciężarnych wykonano test podwójny, obliczono ryzyko PE i GH oraz monitorowano wyrównanie metaboliczne i parametry krążenia maciczno-łożyskowego w trakcie trwania ciąży. Badanie zakończono w momencie uzyskania danych z okresu okołoporodowego.

Wyniki: Nie zaobserwowano znamiennej różnicy między badanymi grupami dla indeksu pulsacji tętnicy macicznej wyrażonego jako wielokrotność mediany (PI UtA MoM) w trakcie I badania prenatalnego ($p \geq 0,42$). Nie zaobserwowano również znamiennej różnicy między badanymi grupami PI UtA w II trymestrze ciąży ($p \geq 0,33$) i w III trymestrze ciąży ($p = 1,0$).

Nie zaobserwowano różnicy między grupami w tempie wzrastania płodów w trakcie trwania ciąży. Centyl masy urodzeniowej noworodków, wyliczony dla tygodnia porodu i płci dziecka, nie różnił się znamienne w badanych grupach ($p \geq 0,15$). W grupie ciężarnych z PGDM wystąpiło $n = 16(16\%)$ przypadków PE i GH. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano przypadków PE i GH. Różnica między grupami była znamienna ($p = 0,015$). Obliczone ryzyko PE/GH w grupie PE+GH było porównywalne z wyliczonym ryzykiem dla grupy kontrolnej ($p = 1,0$). Zaobserwowano znamienne niższe stężenie PAPP-A wyrażonego w MoM w grupie PE+GH w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,03$), i w grupie PGDM w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,007$). Nie wykazano różnicy MoM dla PAPP-A między grupą PE+GH i grupą PGDM ($p = 1,0$). Zaobserwowano znamienne niższe stężenie PIGF wyrażonego w MoM w grupie PE+GH w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,014$), i w grupie PGDM w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$). Nie wykazano różnicy MoM dla PAPP-A między grupą PE+GH i grupą PGDM ($p = 1,0$). W całej badanej grupie zaobserwowano istotną korelację Pearsona między MoM dla PAPP-A a odsetkiem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) ($p = 0,002$, $r = -0,266$) oraz między MoM dla PIGF i HbA_{1c} ($p < 0,001$, $r = -0,184$).

Wnioski: Prawidłowe wyrównanie metaboliczne w grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową pozwala na uzyskanie parametrów przepływu w krążeniu maciczno-łożyskowym porównywalnych z grupą kontrolną. W grupie ciężarnych z cukrzycą przedciążową ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego jest wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie PAPP-A i PIGF wyrażone w MoM korelowało z HbA_{1c} w surowicy ciężarnych w 11⁺⁰-13⁺⁶ t.c. Kalkulatory ryzyka stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego, które nie uwzględniają wyrównania metabolicznego ciężarnych z cukrzycą przedciążową, mogą nieznacznie zawyżać obliczone ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia ciążowego.

IX. Abstract

Author: Grzegorz Poprawski

Title: Markers to predict preeclampsia and pregnancy complicated by pregestational diabetes mellitus

Key words: preeclampsia, gestational hypertension, pregestational diabetes mellitus, the 11⁺⁰-13⁺⁶ weeks scan, combined test

Introduction: Gestational hypertension (GH) and preeclampsia (PE) are the one of the main causes of morbidity and mortality among pregnant women. PE and GH in patients with diagnosed pregestational diabetes mellitus (PGDM) are the challenges for modern medicine to deal with. In patients with pregestational diabetes mellitus blood pressure disturbances results among others from microangiopathy that increases the risk of occurrence of circulatory system disorders.

Aim: The aim of the study was to assess the influence of metabolic control in pregnant women with PGDM on uterine and placental flow indices during pregnancy. A comparison of a risk of PE and GH occurrence in pregnant women with pregestational diabetes mellitus with a group of healthy pregnant women was carried out. An assessment of the effectiveness of preeclampsia markers in the first trimester of pregnancies complicated by PGDM was performed.

Materials and methods: The study included pregnant women with PGDM that had been diagnosed with preeclampsia or gestational hypertension (group PE+GH, n = 16), pregnant women with PGDM who had developed neither PE nor GH (group PGDM, n = 84) and healthy pregnant women that constituted the control group (n = 41). In all the pregnant a double test was performed, PE and GH risk was calculated, and metabolic control and uterine placental circulation parameters during pregnancy were monitored. The study was finished once the results had been obtained.

Results: No significant difference could be observed between the studied groups in uterine artery pulsatility index expressed as a multiple of the median (PI UtA MoM) on the first prenatal examination ($p \geq 0.42$). No difference could be either observed between the studied

groups PI UtA in the second trimester of pregnancy ($p \geq 0.33$) and in the third trimester ($p = 1.0$). No difference between the groups could be observed in the pace of foetal growth during pregnancy. Birth weight centile of newborns was calculated for the week of childbirth and child's sex and was not significantly different in the studied groups ($p \geq 0.15$). In the group of pregnant women with PGDM there were $n = 16$ (16%) of PE and GH cases. In the control group no PE and GH cases could be observed. The difference between the groups was significant ($p = 0.015$). The calculated PE/GH risk in the PE+GH group was comparable with the risk calculated for the control group ($p = 1.0$). There was observed a significantly lower concentration of PAPP-A expressed as MoM in the PE+GH group when compared with the control group ($p = 0.03$), and in the PGDM group when compared with the control group ($p = 0.007$). No MoM difference in PAPP-A was proved between the PE+GH group and the PGDM group ($p = 1.0$). There was observed a significantly lower concentration of PIGF expressed as MoM in the PE+GH group when compared with the control group ($p = 0.014$), and in the PGDM group when compared with the control group ($p < 0.001$). No MoM difference in PAPP-A was proved between the PE+GH group and the PGDM group ($p = 1.0$). In the studied group there was observed an important Pearson correlation between MoM for PAPP-A and the percentage of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) ($p = 0.002$, $r = -0.266$) and between MoM for PIGF and HbA_{1c} ($p < 0.001$, $r = 0.184$).

Conclusions: Appropriate metabolic control in the group of pregnant women with pregestational diabetes mellitus makes it possible to attain uterine and placental circulation flow similar to the one present in the control group. The group of pregnant women with pregestational diabetes mellitus present a much higher risk of developing preeclampsia and gestational hypertension than the subjects in the control group. The concentration of PAPP-A and PIGF expressed as MoM correlated with HbA_{1c} in the serum of pregnant women in 11⁺⁰-13⁺⁶ week. Preeclampsia and gestational hypertension risk calculators that do not account for metabolic control of pregnant women with pregestational diabetes mellitus may slightly overstate the risk of developing preeclampsia and gestational hypertension.

X. Piśmiennictwo

1. World Health Organization (WHO); Make Ever Mother and Child Count. World Health Report 2005. WHO, Geneva, 2005.
2. Rojas A, Morales MA; Advanced glycation and endothelial function: a link towards vascular complications in diabetes. *Life Sci*, 2004; 76(7): 715-730
3. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC); 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hyperten*, 25:1105-1187.
4. Poon L C, Kametas N A, Chelemen T [et al.]; Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hyperten*,. 2010, 24: 104-110.
5. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R [et al.]; Prediction of early, Intermediate an late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Pren Diag*, 2011, 31:66-74.
6. Simmonazi G, Vicenzi C, Rizzo M A [et al.]; Prospective evaluation of the risk of pre-eclampsia using logistic regression analysis. *Ultrasound Obstret Gyneco*,. 2007, 30: 312-317.
7. Poon LC, Kametas N A, Pandeva I [et al.]; Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension*,2008, 51: 1027-1033.
8. Poon L C, Kametas N A, Maiz N [et al.]; First trimester Predictiona of Hypertensive Disorders In Pregnancy. *Hypertension*, 2009, 53, 812-818.
9. Poon L C, Karagiannis G, Leal A [et al.]; Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstret Gyneco*,. 2009, 34: 497-502.
10. Jašović-Siveska E, Jašović V. Prediction of mild and severe preeclampsia with blood pressure measurements in first and second trimester of pregnancy. *GinekPol*, 2011, 82: 845-850.
11. Bochenek A, Tętnica biodrowa wewnętrzna, Anatomia Człowieka, Bochenek A, Reicher M, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998, Tom III, 307.

12. Bręborowicz G, Pietryga M, Dubiel M, Podstawy fizyczne ultrasonografii, Podstawy praktycznej ultrasonografii w ginekologii i położnictwie, Pietryga M, Brązert J, Exemplum, Poznań, 2009, 31-36.
13. Poon L C, Staboulidou I, Maiz N [et al.]; Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 34: 142-148.
14. Audibert F, Boucoiran I, Aleksandrov N [et al.]; Screening for preeclampsia using first trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 203:383.e1-8.
15. Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A [et al.]; Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean et higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstret Gynecol*, 2011, 37: 534-537.
16. Staboulidou I, Galindo A, Maiz N [et al.]; First trimester Uterine Artery Doppler and Serum Pregnancy-Associated Plasma Protein-A in Preeclampsia and Chromosomal Defects. *Fetal Diagn Ther*, 2009, 25: 336-339.
17. Yu J, Shixia C Z, Wu Y [et al.]; Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37:528-533.
18. Plasencia W, Maiz N, Bonino S [et al.]; Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30:742-749.
19. Plasencia W, Maiz N, Poon L [et al.]; Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks and 21+0 to 24+6 weeks in prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32:138-146.
20. Burton GJ, Scioscia M, Rademacher TW. Endometrial secretions: creating a stimulatory microenvironment within the human early placenta and implications for the aetiopathogenesis of preeclampsia. *J Reprod Immunol*, 2011, 89: 118-125.
21. Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O [et al.]; Molecular evidence of placental Hypoxia. *J Clin Endocry Metab*, 2005, 90(7): 4299-4308.
22. Ahn H, Park J, Gliman-Sachs A [et al.]; Immunologic Characteristic of Preeclampsia, a Comprehensive Reviev. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 65: 377-394.

23. Tarnowska-Mądra U, Leibschang J, Kowalska B [i wsp.]; Stężenie immunoreaktywnych cytokin w surowicy krwi u kobiet ze stanem przedrzucawkowym i ciężką postacią nadciśnienia ciążowego. *Ginekol Pol*, 2010, 81: 192-196.
24. Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, Perlik M [i wsp.]; Genetic variability of endothelin-1 system in gestational hypertension and preeclampsia. *Ginekol Pol*, 2011, 82: 363-370.
25. Boć-Zalewska A, Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M [i wsp.]; The possible role of adrenomedullin in the etiology of gestational hypertension and preeclampsia. *Ginekol Pol*, 2011, 82: 178-184.
26. Poon LC, Maiz C, Valencia C [et al.]; First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 33: 23-33.
27. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I. [et al.]; First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 29: 128-134.
28. Staboulidou I, Galindo A, Maiz N [et al.]; First trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy associated plasma protein-A in preeclampsia and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*, 2009, 25(3): 336-339.
29. Obido AO, Zhong Y, Goetzinger KR [et al.]; First –trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta*, 2011, Jun 6 [Epub ahead of print]
30. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC [et al.]; Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32: 732-739.
31. Saviddou MD, Noori N, Anderson AD [et al.]; Maternal Endothelial function and serum concentration of placental growth factor and soluble endoglin in women within abnormal placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32: 871-876.
32. Maynard SE, Min JY, Merchan J [et al.]; Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 2003, 111: 649-658.

33. Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E [et al.]; Multicenter evaluation of the first automated Elecys sFlt-1 and PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem*, 2010, 45(9): 768-770.
34. Hirashima C, Ohkuchi A, Takahashi K [et al.]; Gestational hypertension as a subclinical preeclampsia in view of serum levels of angiogenesis-related factors. *Hypertens Res*, 2011, 34(2): 212-217.
35. Shin-Young K, Hyum-Mee R, Hae-Hyug Y [et al.]; Increased sFlt-1 to PlGF Ratio in Women Who Subsequently Develop Preeclampsia. *J Korean Med Sci*, 2007, 22(5): 873-877.
36. Ohkuchi A, Hirashima C, Suzuki H [et al.]; Evaluation of new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PlGF levels in women with preeclampsia. *Hypertens Res*, 2010, 33(5) : 422-427.
37. Crispi F, Llurba E, Dominguez C [et al.]; Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 31: 303-309.
38. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaidis KH. Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32: 622-626.
39. Akolekar R, Etcheagaray A, Zhou Y [et al.]; Maternal serum activin-A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*, 2009, 23(3): 320-327
40. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications World Health Organisation, Department of Noncommunicable Disease Surveillance 1999.
41. Description of aetiological types, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications World Health Organisation, Department of Noncommunicable Disease Surveillance 1999.
42. Kanesaki Y, Suzuki D, Uehara G [et all]; Vascular endothelial growth factor gene expression is correlated with glomerular neovascularization in human diabetic nephropathy, *Am J Kidney Dis*, 2005, 45:288-294

43. Kermovant-Duchemin E, Sapięha P, Sirinyan M [et all]; Understanding ischemic retinopathies: emerging concepts from oxygen-induced retinopathy, *Doc Ophthalmol*, 2010, 120: 51-60
44. Wender-Ożęowska E, Bomba-Opoń D, Brązert JU [et al.]; Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą, *Ginekol Pol*, 2011; 82(6):474-479
45. Red. nac.: Małęcki M Red.: Wender-Ożęowska E, Zozulińska-Ziółkiewicz D [et all]; Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, *Diabet Klin*. 2014; 3, Suplement A: A1-A71
46. Hare JW, White P; Gestational diabetes and the White Classification, *Diab Car*, 1980; 3: 394
47. Zawiejska A, Wender-Ożęowska E, Radzicka S [et all]; Maternal hyperglycemia according to IADPSG criteria as a predictor of perinatal complications in women with gestational diabetes: a retrospective observational study, *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Apr 9 [Epub ahead of print].
48. Choroby wewnętrzne - pod redakcją prof. dr hab. A. Szczeklika, Medycyna Praktyczna Kraków, 2005 Tom I; 335-350;1179-1215.
49. Lee YM, Jeong CH, Koo SY [et al.]; Determination of hypoxic region by hypoxia marker in developing mouse embryos in vivo: possible signal for vessel development, *Dev Dyn*, 2001;220:175-186
50. Ryan HE, Lo J, Jonson RS; HIF-1 α is required for solid tumor formation and embryonic vascularization, *EMBO J*, 1998; 17:3005-3015.
51. Yang P, Reece A; Role of HIF-1 α in Materna hyperglycemia-induced embrionic vasculopathy, *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204(4): 332.e1-332.e7.
52. Kell BD, Hackett SF, Hirota K [et al.]; Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor-1, *Circ Res*. 2003 Nov 28; 93(11): 1074-1081.
53. Shenoy V, Kanasaki K, Kalluti R; Pre-eclampsia: connecting angiogenic and metabolic pathways, *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21:529-536.
54. Huppertz B; Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis, *Hypertension*. 2008; 51: 970-975

55. Ghulmiyyah I, Sibai B; Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia, *Semin Perinatol.* 2012; 36: 56-59
56. MacKay A, Berg C, Atrash H; Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia, *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 533-538
57. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C; Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study, *BMJ.* 2001; 322: 1089-1093
58. Kuklina E, Ayala C, Callaghan W; Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in United States, *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 1299-1306
59. Tykarski A, Szczepaniak-Chichel L, Kornacki J [et al]; Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży, *Ciąża wysokiego ryzyka*, red. Bręborowicz GH, Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2010: 971-1018
60. Zhang Y, Li W, Xiao J [et al]; The complication and mode of delivery in Chinese women with severe preeclampsia: a retrospective study, *Hypertens Pregnancy.* 2014; 29: [Epub ahead of print]
61. Kim L, Cheng Y, Delaney S [et al]; Is preeclampsia associated with an increased risk of cesarean delivery if labor is induced?, *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23: 383-388
62. Hutcheon J, Lisonkova S, Joseph K; Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25: 391-403
63. Wender-Ożegowska E, Zawiejska A, Ożegowska K [et al]; Multiple daily injections od insulin versus continuous subcutaneous insulin infusion for pregnant women with type 1 diabetes, *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013; 53(2): 130-135
64. Kagan K, Wright D, Spencer K [et al]; First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 493-502
65. Pietryga M, Borowski D, Brązert J [et al]; Rekomendacje Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie przesiewowej diagnostyki: 309-315.
66. Kypros HN, Węgrzyn P; Badanie ultrasonograficzne między 11+0 – 13+0 tygodniem ciąży, Fetal Medicine Foundation, London 2004.

67. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K [et al.]; First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32: 133-137.
68. Pietryga M, Brązert J, Badanie dopplerowskie tętnicy macicznej w medycynie perinatalnej, Podstawy praktycznej ultrasonografii w ginekologii i położnictwie, Pietryga M, Brązert J, Exemplum, Poznań, 2009, 305-330.
69. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS [et al.]; Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements – a prospective study, *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 151: 333–337
70. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL [et all.]; An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound, *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 142: 47–54
71. Pietryga M, Brązert J, Biczysko R; Badanie dopplerowskie w ciąży powikłanej cukrzycą, *Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii*, red. Pietryga M, Brązert J, Wyd. Exemplum. Poznań 2012: 575-586
72. Malewski Z, Słomko Z, Klejewski A; Relationship between gestational age and birth weight from Poznań region, *Kliniczna Perinatologia I Ginekologia*. 1995; 22: 435-438
73. Nicolaides K; Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks, *Prenat Diag*. 2011; 31: 7-15
74. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M [et all]; First trimester maternal serum free b-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus, *BJOG*. 2012; 119: 410-416
75. Madsen HN, Ekelund CK, Topping N [et all]; Impact of type 1 diabetes and glycemic control on fetal aneuploidy biochemical markers, *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012, 91(1): 57-61
76. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A [et all.]; A Competing Risk Model in Early Screening for Preeclampsia, *Fetal Diagn Ther*. 2012; 32: 171-178
77. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L [et all]; Competing Risk Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers, *Fetal Diagn Ther*. 2013; 33: 8-15
78. Pietryga M, Gąsiorowska-Szczot A, Wolski H [et all]; Badanie dopplerowskie tętnicy macicznej w medycynie perinatalnej, *Praktyczna ultrasonografia w*

- położnictwie i ginekologii*, red. Pietryga M, Brązert J, Wyd. Exemplum. Poznań 2012: 527-552
79. Cohen A, Wenger J, James-Todd T [et all]; The association of circulating angiogenic factors and HbA1c with the risk of preeclampsia in women with preexisting diabetes, *Hypertens Pregnancy*. 2014; 33(1): 81-92
80. Gutaj P, Wender-Ożegowska W, Iciek R [et all]; Maternal serum placental growth factor and fetal SGA in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus, *J Perinat Med*. 2014; Feb 12: pii: /j/jpme-ahead-of-print/jpm-2013-0227/jpm-2013-0227.xml. doi: 10.1515/jpm-2013-0227. [Epub ahead of print]
81. Charlton F, Tooher J, Rye KA [et all]; Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease, *Heart Lung Circ*. 2014; 23(3): 203-212
82. Emet T, Ustuner I, Guven S [et all]; Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes, *Arch Ginecol Obstet*. 2013; 288(1): 49-55
83. Poon L, Kametas N, Bonino S [et all]; Urine albumin concentration and albumin-to-creatinine ratio at 11⁺⁰ to 13⁺⁶ weeks in the prediction of pre-eclampsia, *BJOG*. 2008; 115(7): 866-873
84. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K [et all]; 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *J Hypertens*. 2013; 31(7): 1281-1357
85. Wender-Ożegowska E, Bomba-Opoń D, Brązert J [et all]; Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego: Opieka położnicza nad ciężarną otyłą, *Ginekol Pol*. 2012 83(10): 795-799
86. Spencer K, Yu C, Cowans N [et all]; Predictors of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second trimester uterine artery Doppler, *Prenat Diagn*. 2005; 25(10): 949-953
87. Yu Y, Jenkins AJ, Nankervis AJ [et all]; Anti-angiogenic factors and pre-eclampsia in type 1 diabetic woman, *Diabetologia*. 2009; 53(1): 160-168
88. Lai J, Poon L, Spyros B [et all]; Systolic, Diastolic and Mean Arterial Pressure at 30-33 Weeks in the Prediction of Preeclampsia, *Fetal Diagn Ther*. 2013; 33: 173-181

89. Lai J, Poon L, Pinas A [et all]; Uterine Artery Doppler at 30-33 Week's Gestation in the Prediction of Preeclampsia, *Fetal Diagn Ther.* 2013; 33: 156-163
90. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N [et all]; Longitudinal changes in uterine artery Doppler and blood pressure and risk of pre-eclampsia, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Nov 21. doi: 10.1002/uog.13257. [Epub ahead of print]
91. Bielecki D, Tomasiak M, Stelmach H; Morphologic parameters of blood platelets and activity Na^+/H^+ (NHE-1) exchanger in normal pregnancy and pregnancy complicated with preeclampsia, *Ginekol pol.* 2003; 74(10): 1060-1065
92. Khoigani M, Goli S, Hasanzadeh A; The relationship of hemoglobin and hematocrit in the first and second half of pregnancy with pregnancy outcome, *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2012; 17: 165-170
93. Wu Y, Xiong X, Fraser W [et all]; Association of uric acid with progression to preeclampsia and development of adverse conditions in gestational hypertensive pregnancies, *Am J Hypertens.* 2012; 25(6): 7110-7117
94. Urato A, Bond B, Craig S; Admission uric acid levels and length of expectant management in preterm preeclampsia, *J Perinatol.* 2012; 32(10): 757-762
95. Peireira K, Nnoppka C, da Silva J; Association between uric acid and severity of preeclampsia, *Clin Lab.* 2014; 60(2): 309-314
96. Sobczak M, Pertyńska M, Wilczyński J; Aspekty kliniczne nadciśnienia tętniczego u ciężarnych z cukrzycą typu 1, *Ginekol Pol.* 2002; 72: 1247-1254
97. Gizzo S, Patrelli T, Rossanese M; An Update on Diabetic Women Obstetrical Outcomes Linked to Preconception and Pregnancy Glycemic Profile A Systematic Literature Review, *ScientificWorldJournal.* 2013; 6: 254901. doi: 10.1155/2013/254901
98. Basu A, Alaupovic P, Wu M [et all]; Plasma Lipoproteins and Preeclampsia in Women with Type 1 Diabetes A Prospective Study, *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(5): 1752-1762
99. Umannova T, Bartaskova D, Spalova I [et all]; Maternal BMI and HDL as predictors of pregnancy outcome in women with type 1 diabetes, *J matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 6 [Epub ahead of print]

100. Mironiuk M, Kietlińska Z, Osuch B [et all]; Wpływ intensywnej opieki położniczo-diabetologicznej na losy noworodków matek chorych na cukrzyce - 14 lat obserwacji, *Ginekol Pol.* 2001; 72(12A): 1260-1266
101. Alanis M, Robinson C, Hulsey T [et all]; Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes, *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199:262.e1-6.
102. Pacher J, Brix E, Lehner R; The mode of delivery in patients with preeclampsia at term subject to elective or emergency Cesarean section, *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289: 263-267