

Ewa Wender-Ożegowska

Klinika Położnictwa i Chorób Kobietych Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Zastosowanie insuliny ludzkiej Gensulin u kobiet w ciąży leczonych z powodu cukrzycy ciążowej

Perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with Gensulin or regular human insulin during pregnancy

STRESZCZENIE

WSTĘP. Cukrzyca ciążowa (GDM, *gestational diabetes mellitus*) to każdy rodzaj zaburzeń gospodarki węglowodanowej, który wystąpił lub został po raz pierwszy rozpoznany podczas ciąży. Zaburzenia te rozwijają się u części kobiet w ciąży na skutek nieadekwatnej odpowiedzi trzustki na fizjologiczną insulinooporność towarzyszącą każdej ciąży i prowadzą do hiperglikemii u ciężarnej oraz zaburzeń metabolicznych u rozwijającego się płodu. Warunkiem urodzenia zdrowego dziecka jest odpowiednio wczesne zdiagnozowanie GDM, a następnie wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Celem pracy była ocena wyrównania metabolicznego oraz wyników badań położniczych u kobiet ciężarnych leczonych z powodu GDM insulinami firmy Bioton (Gensulin).

MATERIAŁ I METODY. Badaniem objęto 60 ciężarnych z GDM, które wymagały stosowania insuliny. Trzydzieści z nich leczono insuliną Gensulin, a pozostałe otrzymywały inne insuliny ludzkie dostępne na polskim rynku. Podawanie insuliny rozpoczynano wówczas, gdy mimo wprowadzenia leczenia dietetycznego, wartości glikemii na czczo przekraczały poziom 5,3 mmol/l na czczo, a 2 godziny po głów-

nych posiłkach — 6,7 mmol/l. W obu grupach kobiet w ciąży przeanalizowano wiek w chwili zajęcia w ciążę, przedciążową masę ciała oraz przyrost masy ciała w ciąży, a także wartości glikemii w momencie rozpoczęcia leczenia oraz przed porodem. Przeanalizowano również zapotrzebowanie na insulinę u badanych ciężarnych oraz stan noworodków.

WYNIKI. Analizowane podgrupy ciężarnych nie różniły się znamienne ani pod względem wieku, ani pod względem współczynników masy ciała w momencie włączenia terapii. W obu grupach uzyskano bardzo dobre wyrównanie metaboliczne, przy zastosowaniu bardzo zbliżonych dawek insuliny w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Średnia masa urodzeniowa noworodków nie różniła się znamienne między grupami. Zanotowano jedynie istotne częstsze urodzenie dzieci z nadmierną (powyżej 90 percentyla) masą ciała przez matki leczone innymi niż Gensulin insulinami.

WNIOSKI. Leczenie insulinami firmy Bioton oraz pozostałymi preparatami insuliny ludzkiej pozwoliło uzyskać dobre wyrównanie metaboliczne u badanych ciężarnych oraz dobre wyniki badań położniczych.

Słowa kluczowe: cukrzyca ciążowa, insulinoterapia, wyrównanie metaboliczne

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Ewa Wender-Ożegowska
Klinika Położnictwa i Chorób Kobietych
ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel./faks: (0 61) 841 96 41
e-mail: ewaoz@post.pl
Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 5, 223-229
Copyright © 2005 Via Medica
Nadesłano: 08.08.2005 Przyjęto do druku: 05.09.2005

ABSTRACT

INTRODUCTION. Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as a carbohydrate intolerance with variable severity with onset or first recognition during pregnancy. It develops during pregnancy as a consequence of physiological insulin resistance, that is

caused by increased production of several diabetogenic hormones and is followed by maternal hyperglycemia that reflects a continuum of risk for adverse outcomes including neonatal morbidities such as macrosomia, birth trauma and neonatal hypoglycemia. Untreated GDM is associated with increased adverse outcome in pregnancy and the treatment results in perinatal outcome comparable to the general population. Aim of the study was to evaluate metabolic control and obstetrical results in the group of pregnant women with GDM treated with Polish human insulin (Gensulin).

MATERIAL AND METHODS. The study group consisted of 60 GDM pregnant women who required insulin treatment. Thirty of them were treated with Gensulin, and remaining 30 were treated with other human insulins. Insulin was introduced when despite the restricted diet, fasting glucose levels exceeded 5.3 mmol/l and 2-h postprandial levels exceeded 6.7 mmol/l. In both groups maternal age and prepregnancy body weight were analyzed. Weight gain during pregnancy, glucose metabolism and insulin requirement at the beginning of treatment and before delivery were also studied. At the last step of the study neonatal weight and condition were analyzed.

RESULTS. No difference in maternal age as well as in pre pregnancy weight was noticed between analyzed groups. In both groups sufficient metabolic control was achieved, by using similar insulin doses. Mean neonatal weight didn't differ between both analyzed groups, however percentage of newborns with LGA was significantly lower in the group treated with lower Gensulin.

CONCLUSION. Treatment with Gensulin as well as with other human insulins enables proper management during pregnancy complicated with GDM and gives the chance for successful fetal outcome.

Key words: gestational diabetes, insulin therapy, metabolic control

Wstęp

Cukrzyca ciążowa (GDM, *gestational diabetes mellitus*) to każdy rodzaj zaburzeń gospodarki węglowodanowej, który wystąpił lub został po raz pierwszy rozpoznany podczas danej ciąży. Stanowi ona około 90% przypadków cukrzycy towarzyszącej ciąży. W zależności od zastosowanych metod diagnostycznych, składu etnicznego, wieku i rozpowszechnienia otyłości w danej populacji GDM występuje w 3–5% ogółu ciąż, a według niektórych autorów może sięgać nawet powyżej 6% [1, 2].

Cukrzyca ciążowa jest w większości przypadków hiperglikemią, która rozwinęła się wskutek nieadekwatnej reakcji odpowiedzi trzustki na fizjologiczną insulinooporność towarzyszącą każdej ciąży, a wynikającą z gwałtownie rosnącego stężenia takich hormonów, jak progesteron, prolaktyna, kortyzol oraz laktogen łożyskowy, a także wysokiego stężenia leptyny i czynnika martwicy nowotworów- κ . Insulinooporność ta objawia się spadkiem wrażliwości tkanek docelowych na insulinę, a także postreceptorowym upośledzeniem działania insuliny w tkance mięśniowej oraz brakiem hamowania glukoneogenezy wątrobowej [3].

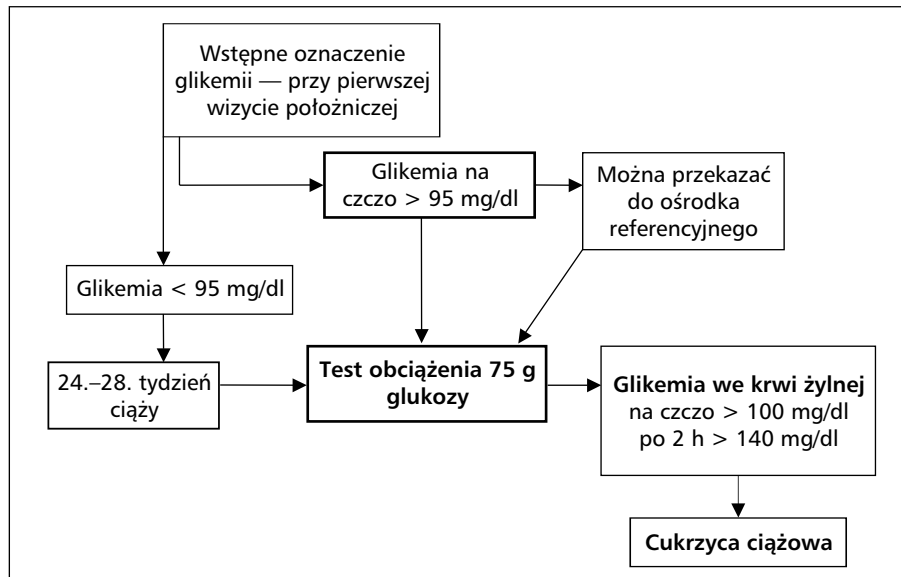
W konsekwencji, aby utrzymać prawidłowe wartości glikemii w surowicy, dochodzi u ciężarnej do zwiększonego obciążenia układu wewnątrzwydzielniczego trzustki, które zaczyna być szczególnie wyraźnie dostrzegalne w okresie gwałtownego wzrostu wydzielania laktogenu łożyskowego i innych hormonów diabetogennych, czyli po 24. tygodniu ciąży [3–5].

U większości kobiet w ciąży mimo tych zmian hormonalnych nie obserwuje się zaburzeń tolerancji węglowodanów, dzięki kompensacyjnemu zwiększonemu wyrzutowi insuliny. Istnieje jednak grupa pacjentek szczególnie narażona na rozwój cukrzycy ciążowej. Należą do niej wieloródki, ciężarne po 35. roku życia, kobiety z nadmierną masą ciała przed ciążą ($BMI > 27 \text{ kg/m}^2$), ciężarne leczone z powodu zespołu policystycznych jajników oraz z wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy. Należy też brać pod uwagę pacjentki, które rodziły duże, powyżej 4000 g dzieci, lub stwierdza się u nich szeroko pojęty obciążony wywiad położniczy.

Nadmierna masa ciała jest najsilniejszym czynnikiem predykcijnym zaburzeń tolerancji węglowodanów. Szacuje się, że w Polsce otyłość dotyczy około 10–20% wszystkich kobiet w ciąży. Należy również pamiętać o chorych z niewykrytą upośledzoną tolerancją węglowodanów, a także z cukrzycą typu 2. Szacuje się, że liczba chorych na cukrzycę w Polsce przekracza 2 mln, spośród których połowa nie wie o tym, że jest chora [6].

W diagnostyce nie można pominąć ciężarnych, u których nie stwierdza się czynników ryzyka wystąpienia GDM, bowiem mogą to być również takie kobiety, u których nasilają się zaburzenia tolerancji węglowodanów związane z niewykrytą do tej pory cukrzycą typu MODY (*maturity onset diabetes of the youth*), bądź może rozwinąć się cukrzyca typu 1.

W związku z tym diagnostyka cukrzycy ciążowej musi dotyczyć wszystkich ciężarnych między 24. a 28. tygodniem ciąży, natomiast w przypadku kobiet z grupy ryzyka należy ją przeprowadzić podczas



Rycina 1. Cukrzyca ciążowa — algorytm diagnostyczny

pierwszej wizyty położniczej (ryc. 1). U wszystkich pacjentek po rozpoznaniu GDM rozpoczyna się leczenie dietetyczne, a jeśli mimo to nie uzyskuje się należytego wyrównania glikemii, należy włączyć insulinoterapię (tab. 1, 2) [7, 8].

Nieleczona cukrzyca ciążowa prowadzi do płodowej hiperinsulinemii, a ta w konsekwencji wywołuje liczne zaburzenia u rozwijającego się płodu, między innymi nadmierny jego wzrost (makrosomia), organomegalię, zaburzenia elektrolitowe, niedojrzałość układu oddechowego oraz hipoglikemię poporodową. Makrosomia wiąże się także ze zwiększoną częstością przedłużonych porodów, dystocji barkowej i innych urazów okołoporodowych oraz z częstszą ko-

niecznością rozwiązania ciąży poprzez cięcie cesarskie [9–11]. Ciąża powikłana GDM wiąże się również z częstszym występowaniem nadciśnienia wywołanego ciążą, zakażeń dróg moczowych, a także ze zwiększoną częstością urazów okołoporodowych [12].

Prawidłowe rozpoznanie GDM, a następnie jej leczenie pozwala znamienne zredukować występowanie tych powikłań. Adams i wsp. [4] w swoim opracowaniu wskazali, że częstość makrosomii w grupie matek z nieleczoną GDM sięgała 44%, podczas gdy w grupie kontrolnej i w grupie leczonej częstość ta wynosiła odpowiednio 5% i 9%.

Celem niniejszej pracy była ocena wyrównania metabolicznego oraz wyników położniczych u kobiet w ciąży leczonych z powodu cukrzycy ciążowej insulinami firmy Bioton (Gensulin).

Tabela 1. Docelowe wartości glikemii u kobiet w ciąży

Na czczo	70–90 mg/dl (3,9–5,0 mmol/l)
1 h po posiłku	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)
2 h po posiłku	< 120 mg/dl (< 6,7 mmol/l)

Diabetes Care 1997; 20, supl. 1

Tabela 2. Kryteria włączenia insuliny u kobiet z cukrzycą ciążową

Glikemia na czczo	≥ 95 mg/dl (≥ 5,3 mmol/l)
Glikemia 2 h po posiłku	≥ 120 mg/dl (≥ 6,7 mmol/l)

Materiał i metody

Badaniem objęto 60 kobiet w ciąży z GDM, które wymagały leczenia insuliną z powodu niewystarczającego wyrównania metabolicznego mimo wprowadzonej diety. Trzydzieści z nich leczono insuliną Gensulin, a pozostałe otrzymywały inne insuliny ludzkie dostępne na polskim rynku (firmy NovoNordisk i Eli Lilly). Wybór insuliny odbywał się na zasadzie losowego doboru zamiennie, zgodnie z kolejnością zgłaszania się do kliniki.

Cukrzycę ciążową rozpoznawano na podstawie wyników testu obciążenia 75 g glukozy, zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Wartości glikemii we krwi żyłnej na czczo powyżej 100 mg/dl (5,5 mmol/l), a dwie godziny po obciążeniu 140 mg/dl (7,8 mmol/l)

świadczyły o rozpoznaniu GDM. Jeśli po wprowadzeniu diety wartości glikemii ciężarnych na czczo przekraczały 95 mg/dl (5,3 mmol/l), a 2 godziny po głównych posiłkach 120 mg/dl (6,7 mmol/l), wprowadzano intensywną insulinoterapię według algorytmu 3 wstrzyknięć insuliny krótko działającej przed głównymi posiłkami, a insulinę izofanową o przedłużonym działaniu raz dziennie wieczorem, w niektórych przypadkach również w godzinach porannych.

W obu podgrupach ciężarnych przeanalizowano wiek w chwili zajścia w ciążę, przedciążową masę ciała oraz przyrost masy ciała w ciąży, wyniki testu obciążenia glukozą oraz stężenie hemoglobiny glikowanej w momencie rozpoznania GDM i przed rozwiązaniem.

Badano również wyrównanie glikemii, zapotrzebowanie na insulinę w momencie rozpoczęcia leczenia oraz przed ukończeniem ciąży. W ostatnim etapie pracy oceniono stan urodzonych noworodków.

Przedstawione wyniki przeanalizowano przy użyciu programu STATISTICA 5,0 for Windows. W przypadku cech ilościowych o rozkładzie normalnym obliczano średnią i odchylenie standardowe oraz określono różnice między dwoma średnimi za po-

mocą testu *t*-Studenta. Do porównania wartości średnich bez rozkładu normalnego (badanego z wykorzystaniem testu Shapiro-Wilka) zastosowano test Manna-Whitneya. Przy porównywaniu częstości pewnych obserwacji w badanych grupach używano testu χ^2 . Za istotne dla badanych testów przyjęto wartości na poziomie ufności *p* mniejszym niż 0,05.

Wyniki

W tabeli 3 przedstawiono charakterystykę pacjentek. Spośród wymienionych parametrów jedyne, które różniły znamienne obie grupy były stężenia hemoglobiny glikowanej w chwili rozpoznania GDM oraz w momencie rozpoczęcia podawania insuliny. Pozostałe badane parametry, czyli wiek ciężarnych, wskaźnik masy ciała przed ciążą oraz wyniki testu obciążenia glukozą, nie różniły się w sposób znamieny między grupami. Na uwagę zasługuje fakt, że wszystkie ciężarne miały ponad 30 lat oraz że przed ciążą cechowała je nadmierna masa ciała.

W tabeli 4 przedstawiono uzyskane w badanych grupach wskaźniki wyrównania glikemii oraz wyniki dotyczące parametrów lipidowych. Jak już wspomniano we wstępie pracy, w obu badanych

Tabela 3. Charakterystyka badanych pacjentek

Badany parametr	Gensulin (n = 30)	Inne insuliny (n = 30)	p
Wiek ciężarnej (lata)	30,2 ± 5,9	30,6 ± 5,5	NS
Wskaźnik masy ciała przed ciążą [kg/m ²]	28,7 ± 5,4	28,1 ± 6,9	NS
Masa ciała przed ciążą [kg]	78 ± 17,9	79,1 ± 21,2	NS
Masa ciała w chwili rozpoznania GDM [kg]	86,5 ± 18,3	84,1 ± 19,8	NS
Test obciążenia 75 g glukozy na czczo [mg/dl]	132,5 ± 30,8	115,6 ± 22,4	NS
Test obciążenia 75 g glukozy 2 h po posiłku [mg/dl]	204,3 ± 35,6	194,9 ± 55,2	NS
HbA _{1c} rozp. GDM (%) (w momencie rozpoznania GDM?)	6,3 ± 1,4	7,1 ± 1,7	< 0,05
HbA _{1c} po włączeniu insuliny (%)	6,4 ± 1,5	7,1 ± 1,6	< 0,05

GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca ciążowa

Tabela 4. Wskaźniki wyrównania cukrzycy podczas leczenia kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ciążową

Badany parametr	Gensulin (n = 30)	Inne insuliny (n = 30)	p
Tydzień ciąży w momencie włączenia insuliny	28,5 ± 6,0	28,0 ± 8,0	NS
Masa ciała w momencie włączenia insuliny [kg]	87,2 ± 19,8	84,3 ± 19,6	< 0,003
Średni profil glikemii po włączeniu insuliny [mg/dl]	109,9 ± 6,6	92,5 ± 15,5	NS
Średni profil glikemii przed porodem [mg/dl]	95,5 ± 8,5	88,9 ± 13,1	NS
HbA _{1c} przed porodem (%)	5,7 ± 0,6	6,2 ± 1,2	NS
Cholesterol frakcji HDL rozp. GDM [mg/dl]	69,9 ± 13,5	67,0 ± 19,6	NS
Cholesterol frakcji LDL rozp. GDM [mg/dl]	107,1 ± 39,2	106,0 ± 37,6	NS
Triglicerydy rozp. GDM [mg/dl]	282,9 ± 125,4	290,9 ± 151,4	NS
Cholesterol całkowity rozp. GDM [mg/dl]	238,2 ± 35,0	215,5 ± 40,1	NS

GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca ciążowa

Tabela 5. Zapotrzebowanie na insulinę w badanej grupie kobiet w ciąży

Badany parametr	Gensulin (n = 30)	Inne insuliny (n = 30)	p
Cholesterol frakcji HDL przed porodem [mg/dl]	69,6 ± 13,9	61,5 ± 10,2	NS
Cholesterol frakcji LDL przed porodem [mg/dl]	118,1 ± 39,2	112,1 ± 24,3	NS
Triglicerydy przed porodem [mg/dl]	245,2 ± 129,6	352,4 ± 255,1	NS
Cholesterol całkowity przed porodem [mg/dl]	245,1 ± 47,9	230,4 ± 43,2	NS
Insulina/dobę początkowo (j./d.)	24 ± 9	28 ± 13	NS
Insulina/kg masy ciała początkowo (j./kg/mc.)	0,28 ± 0,1	0,31 ± 0,12	NS
Przyrost masy ciała po włączeniu insuliny [kg]	1,7 ± 3,2	1,2 ± 2,5	NS
Insulina/dobę przed porodem	30,7 ± 12,5	29,8 ± 11,5	NS
Insulina/kg masy ciała przed porodem	0,36 ± 0,2	0,31 ± 0,11	NS

Tabela 6. Wyniki badań położniczych w poszczególnych grupach kobiet w ciąży

Badany parametr	Gensulin (n = 30)	Inne insuliny (n = 30)	p
Masa noworodka [g]	3430 ± 590	3470 ± 610	NS
Tydzień ciąży	38 ± 2	38 ± 2	NS
Nadmierna masa urodzeniowa > 90. percentyla	7 (23,3%)	12 (40%)	< 0,05
(w tym > 95. percentyla)	4 (13,3%)	5 (16,7%)	NS
SGA < 10. percentyla	3 (10%)	2 (6,7%)	NS

SGA (*small for gestational age*) — mała masa ciała w stosunku do wieku ciążowego

podgrupach ciężarnych zachodziła konieczność insulinoterapii. Moment rozpoczęcia podawania insuliny nie różnił się statystycznie między grupami, zbliżona była również masa ciała ciężarnych w chwili jej włączenia. Na uwagę zasługuje fakt, że w momencie rozpoczęcia leczenia insuliną średnia wartość glikemii była statystycznie wyższa w grupie ciężarnych, które leczono insulinami firmy Bioton. Między grupami nie wykazano natomiast statystycznie różnicy w stężeniu hemoglobiny glikowanej, jak również w wynikach badań lipidowych zarówno w momencie rozpoznania GDM, jak i rozwiązania (tab. 5). W tabeli 3 przedstawiono dane dotyczące zapotrzebowania na insulinę w obu grupach badanych pacjentek w momencie rozpoczęcia leczenia oraz przed porodem. Zarówno liczba jednostek insuliny stosowana na dobę, jak i w przeliczeniu na kilogram masy ciała w poszczególnych grupach nie różniły się statystycznie. Nie wykazano również różnicy statystycznej w przyroście masy ciała ciężarnych z obu grup.

W tabeli 6 przedstawiono wyniki badań położniczych uzyskanych w poszczególnych grupach badanych kobiet w ciąży. Średnia masa urodzeniowa noworodków statystycznie nie różniła się między grupami. Zanotowano jednak istotnie częstsze rodzenie dzieci z masą ciała powyżej 90. percentyla przez matki leczone pozostałymi insulinami (40% vs.

23,3%), jak również częstsze, choć niezamienne, rodzenie w tej podgrupie dzieci z masą ciała powyżej 95. percentyla. Średni wiek ciążowy urodzonych noworodków odpowiadał ciąży donoszonej.

Dyskusja

Noworodki matek chorujących na cukrzycę ciążową stanowią, podobnie jak dzieci matek chorych na cukrzycę, grupę wysokiego ryzyka wystąpienia szeregu powikłań, obecnych statystycznie częściej niż w grupach zdrowych ciężarnych. Prawidłowa diagnostyka, a następnie leczenie GDM pozwalają zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych nieprawidłowości. Mimo że ciągle wśród autorów zajmujących się problemami cukrzycy nie ma zgodności na temat, który z proponowanych testów diagnozujących GDM charakteryzuje się najwyższą czułością i specyficznością, wszyscy twierdzą, że diagnostykę cukrzycy ciążowej należy przeprowadzać między 24. a 28. tygodniem ciąży, natomiast w grupie ryzyka już przy pierwszej wizycie położniczej. Taka diagnostyka pozwala zredukować częstość powikłań w grupie noworodków matek leczonych z powodu GDM do częstości obserwowanej w grupach kontrolnych. Kolejnym, ciągle dyskutowanym problemem są docelowe wartości glikemii, do jakich w czasie ciąży należy dążyć. Obowiązujące obecnie normy to poziomy przedsta-

wione na rycinie 2. Na podstawie wielu prac wykazano bowiem, że uzyskanie takich wartości glikemii pozwala znamienne zmniejszyć częstość powikłań u noworodków [4, 13]. Prowadzone obecnie badanie wielośrodkowe, tak zwane HAPO Study, umożliwi prawdopodobnie odpowiedź na pytanie, czy wyższe docelowe wartości glikemii spowodują zwiększenie częstości powikłań oraz czy dopuszczalne jest prowadzenie ciężarnej chorej na cukrzycę z uwzględnieniem nieco mniej restrykcyjnych wartości glikemii [14]. Dopóki jednak wyniki tego badania nie zostaną podsumowane, u kobiet w ciąży obowiązują dotychczas ustalone kryteria wyrównania cukrzycy oraz bardzo rygorystyczne zalecenia dotyczące momentu rozpoczęcia insulinoterapii.

Dobre wyrównanie cukrzycy można uzyskać, stosując insuliny ludzkie syntetyzowane na podstawie techniki rekombinacji DNA, polegającej na wprowadzeniu plazmidu zawierającego fragmenty DNA kodujące łańcuch A i B białka do bakterii *E. coli*, z późniejszym oczyszczeniem i odtworzeniem dwuczłonowej cząstki aktywnego hormonu lub na wprowadzeniu genu kodującego prohormon do bakterii albo do drożdży, z późniejszą obróbką enzymatyczną [15]. Insulina Gensulin, wytwarzana za pomocą drugiej z wyżej wymienionych metod, jest pierwszym polskim preparatem rekombinowanej insuliny ludzkiej, o takiej samej budowie cząsteczki jak cząsteczka insuliny ludzkiej. Celem pracy była ocena skuteczności tego preparatu w leczeniu kobiet w ciąży z cukrzycą ciężową.

W poddanych analizie grupach kobiet w ciąży z rozpoznaną GDM rozpoczęto podawanie insuliny Gensulin (grupa 1) oraz pozostałych rekombinowanych ludzkich insulin (grupa 2). Okres włączenia insuliny nie różnicował znamienne badanych ciężarnych. Pacjentki nie różniły się także pod względem wieku i masy ciała przed ciążą. Wartości glikemii w trakcie wykonanego testu obciążenia glukozą w chwili rozpoznania GDM również były zbliżone. Natomiast wykazano znamienne statystycznie różnice w stężeniach hemoglobiny glikowanej w momencie rozpoczęcia leczenia. U kobiet z grupy leczonej insuliną Gensulin stwierdzono niższe wartości hemoglobiny glikowanej.

O skuteczności insuliny świadczy osiągnięte wyrównanie metaboliczne, a także dawki preparatu niezbędne do jego uzyskania. W analizie leczonych ciężarnych wykazano, że przy zastosowaniu zarówno insuliny Gensulin, jak i pozostałych preparatów uzyskano bardzo zbliżone, dobre, wyrównanie metaboliczne, mierzone średnimi dobowymi profilami glikemii i stężeniem hemoglobiny glikowanej przed porodem, czyli po około 3-miesięcznym okresie leczenia.

W kolejnych tygodniach ciąży obserwuje się fizjologiczną, narastającą insulinooporność, co często wywołuje znaczne zwiększenie zapotrzebowania na insulinę u pacjentek. W obu badanych grupach ciężarnych nie stwierdzono znamienych różnic w zapotrzebowaniu na insulinę na kilogram masy ciała, ani w momencie włączenia insulinoterapii, ani w okresie okołoporodowym, co świadczy o ich bardzo podobnej skuteczności. W okresie terapii u ciężarnych leczonych insuliną Gensulin zanotowano nieco większy, ale nieznamienny przyrost masy ciała.

U prawidłowo leczonych i prowadzących regularną kontrolę glikemii ciężarnych z GDM nie obserwuje się na ogół incydentów hipoglikemii. Analizowane grupy kobiet nie zgłaszały również żadnych epizodów hipoglikemii ani nagłych utrat świadomości.

Celem leczenia kobiety w ciąży chorej na cukrzycę jest prawidłowe wyrównanie metaboliczne i zapobieganie powikłaniom związanym z nieleczoną cukrzycą, także, albo nawet przede wszystkim, urodzenie zdrowego noworodka. Jak już omówiono we wstępie, najbardziej typowymi dla GDM powikłaniami u noworodka są jego nadmierny wzrost i zaburzenia metaboliczne. Średnia masa urodzeniowa noworodków w obu badanych grupach nie różniła się znamienne, jednak analiza występowania nadmiernej masy urodzeniowej w stosunku do wieku ciążowego wykazała, że odsetek dzieci z nadmierną masą urodzeniową w grupie leczonej insuliną Gensulin był znamienne mniejszy. U żadnego z noworodków nie wystąpiły ani ciężkie zaburzenia metaboliczne okresu noworodkowego, ani wady rozwojowe.

Wnioski

Leczenie insulinami firmy Bioton (Gensulin) oraz pozostałymi preparatami insulin ludzkich pozwoliło uzyskać dobre wyrównanie metaboliczne u badanych ciężarnych oraz dobre wyniki w badaniach położniczych.

PIŚMIENNICTWO

1. Wójcikowski C., Krolikowska B., Konarzewska J. i wsp.: The prevalence of gestational diabetes mellitus in Polish population. *Ginekol. Pol.* 2002; 73: 811–816.
2. Dabelea D., Snell-Bergeon J.K., Hartsfield C.L., Bischoff K.J., Hamman R.F., MCDuffie R.S., and Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program: Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM screening program. *Diabetes Care* 2005; 28: 579–584.
3. Fallucca F. Pathophysiology of diabetes in pregnancy. *Ann. Ist. Super. Sanita* 1997; 33: 353–360.
4. Adams K.M., Nelson R.L., Ogburn P.I. Jr, Danilenko-Dixon D.R.: Sequele of unrecognized gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 178: 1321–1332.

5. MacNeill S., Dodds L., Hamilton D.C., Armon B.A., Vandenhof M.: Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 659–661.
6. Tatoń J., Czech A.: Diabetologia. T. 1 i 2. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
7. Berkus M.D., Langer O., Piper J.M., Luther M.F.: Efficiency of lower threshold criteria for the diagnosis of gestational diabetes. *Obstet. Gynecol.* 1995; 85: 892–896.
8. Griffin M.E., Coffey M., Johnson H. i wsp.: Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates gestation at diagnosis and outcome. *Diab. Med.* 2000; 17: 26–32.
9. Persson B., Hanson U., Marcus C.: Gestational diabetes mellitus and paradoxical fetal macrosomia — a case report. *Early Hum. Dev.* 1995; 41: 203–213.
10. Persson B., Hanson U.: Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; (supl. 2): B79–B84.
11. McFarland L.V., Raskin M., Darling J.R.: Erb Duchenne's palsy: A consequence of fetal macrosomia and method of delivery. *Obstet Gynecol.* 1986; 68: 784–788.
12. Landon M.B., Gabbe S.G., Sachs L.: Management of diabetes mellitus and pregnancy; a survey of obstetricians and maternal-fetal specialists. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75: 635–640.
13. Dang K., Homko C., Reece E.A.: Factors associated with fetal macrosomia in offspring of gestational diabetic women. *J. Maternal. Fetal. Med.* 2000; 9: 114–117.
14. HAPO Study Cooperative Research Group.: The hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome study. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2002; 78: 690–772.
15. Chance, R.E., Kroef E.P., Hoffman J.A., Frank B.H.: Chemical, physical and biological properties of biosynthesis human insulin. *Diabetes Care* 1981; 4: 147–154.