

Aneta Malinowska-Polubiec, Krzysztof Czajkowski

II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii w Warszawie

Ryzyko cukrzycy po przebytej cukrzycy ciążowej — przegląd piśmiennictwa

Część I. Ryzyko cukrzycy po cukrzycy ciążowej

Risk of diabetes mellitus after gestational diabetes — review.
Part I. Risk of diabetes mellitus after gestational diabetes

STRESZCZENIE

Przebyte cukrzycy ciążowej (GDM, *gestational diabetes mellitus*) może przyczynić się zarówno do rozwoju nieprawidłowej tolerancji węglowodanów w kolejnej ciąży (ryzyko ocenia się na ok. 30%), jak i do trwale występującej cukrzycy. Ryzyko zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przyszłości zależy od czasu, jaki upłynął od porodu.

Do potencjalnych czynników związanych z ciążą, predysponujących do ujawnienia się zaburzeń gospodarki węglowodanowej po GDM, które najczęściej wymienia się w piśmiennictwie, należą: wcześniejsze ujawnienie się cukrzycy w przebiegu ciąży, wysokie stężenia glukozy na czczo oraz w testach tolerancji glukozy w czasie rozpoznania GDM, nieprawidłowe wyrównanie cukrzycy w przebiegu ciąży oraz konieczność włączenia insulinoterapii, obecność immunologicznych wskaźników uszkodzenia trzustki, makrosomia płodu i wysokie wartości glikemii po zakończeniu porodu. Natomiast czynnikami niezwiązanymi z przebiegiem ciąży są: wiek pacjentek, liczba porodów, wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, otyłość przed ciążą i w chwili zgłoszenia, grupa etniczna predysponująca do występowania cukrzycy, kolejna ciąża powikłana cukrzycą, przyrost masy ciała po ciąży, nieprawidłowe wartości

wybranych parametrów gospodarki lipidowej (triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji HDL i LDL), dieta wysokotłuszczowa i wysokowęglowodanowa oraz mało aktywny tryb życia.

Słowa kluczowe: cukrzyca ciążowa, ryzyko cukrzycy

ABSTRACT

A diagnosis of gestational diabetes often predicts future glucose homeostasis complications. Women with GDM in one pregnancy are at risk for development of glucose metabolism disturbances in a subsequent gestation. GDM has also been associated with a likelihood of subsequent diabetes in the nonpregnant state, which risk depends on the time since delivery. Earlier gestational age at diagnosis of gestational diabetes, high fasting and 2 h glucose level on the pregnancy oral glucose tolerance test (OGTT), high fasting and postprandial glucose level during pregnancy, need for insulin therapy during pregnancy, presence of autoimmune markers of β -cells destruction, macrosomic fetus, abnormal outcome of 6 weeks postpartum OGTT and number of gestational diabetic pregnancies were found to be most predictive of subsequent abnormal glucose metabolism. Age, gravidity, presence of diabetes in first-degree relatives, increased prepregnancy body mass index, maternal overweight at follow-up, weight gain after the GDM pregnancy, ethnic group, dyslipidemia (mainly: increased triglycerides, total cholesterol, LDL-cholesterol and decreased HDL-cholesterol), high fat diet also are associated with glucose intolerance in future life.

Key words: gestational diabetes mellitus, risk of diabetes

Adres do korespondencji: dr med. Aneta Malinowska-Polubiec
II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii
ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa
tel. (0 22) 828 79 25, 609 493 935, faks (0 22) 828 63 35
e-mail: anetapolubiec@konto.pl

Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 3, 126-135

Copyright © 2005 Via Medica

Nadesłano: 9.05.2005 Przyjęto do druku: 30.05.2005

Nieprawidłowe wyniki testu tolerancji 75 g glukozy po GDM

Mimo że już od lat 60. prowadzi się badania długoterminowe, oceniające dalsze losy kobiet z cukrzycą ciążową (GDM, *gestational diabetes mellitus*) w wywiadzie, liczba dostępnych publikacji jest ograniczona. Istnieje wiele czynników dotyczących ryzyka cukrzycy u kobiet po GDM, utrudniających porównanie danych. Ta niejednorodność wynika z różnic w: doborze kobiet w ciąży wykonujących badania przesiewowe, kryteriach rozpoznawania cukrzycy u kobiet w ciąży i poza ciążą, metodyce badań, charakterystyce badanych populacji oraz czasie trwania obserwacji. Zaobserwowano, że ryzyko zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przyszłości jest proporcjonalne do czasu, jaki upłynął od porodu. Zagrożenie to poszczególni autorzy określają bardzo różnie (tab. 1). Ryzyko łącznie dla cukrzycy (DM, *diabetes mellitus*) i nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) ocenia się na 10–87% [1, 2]. Częstość cukrzycy w populacji kobiet z GDM w wywiadzie waha się od 1 [1] do 62% [2].

U części kobiet nieprawidłowe wyniki doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) można zaobserwować już w połogu, mimo że dane podawane przez poszczególnych autorów różnią się. Biegańska i wsp. [3] IGT w tym okresie rozpoznali u 22%, natomiast DM u 8,5% kobiet. Greenberg i wsp. [4] IGT stwierdzili u 18%, a DM u 16% kobiet. Kjos i wsp. [5] IGT rozpoznali u 10%, a DM u 9%. Oats i wsp. [1] IGT wykazali u 9%, natomiast DM — u 1% kobiet. Catalano i wsp. [6] stwierdzili 22,3% nieprawidłowych wyników OGTT. Ocena zaburzeń gospodarki węglowodanowej w połogu może być obarczona pewnymi błędami wynikającymi z fizjologii. Kjos i wsp. [5] sugerują, że w okresie połogu tolerancja węglowodanów jest optymalna. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że zapotrzebowanie na insulinę po porodzie gwałtownie maleje. W pierwszych dniach połogu wiele kobiet z cukrzycą przedciążową nie wymaga insuliny lub wymaga jej w niewielkich dawkach. Działanie insuliny może być bardziej efektywne niż przed ciążą lub pojawia się inny czynnik optymalizujący gospodarkę węglowodanową. Rzadkość tego zjawiska sprawia, że do chwili obecnej żaden z badaczy nie podjął próby jego wyjaśnienia. Zapotrzebowanie na insulinę powraca do stanu obserwowanego przed ciążą w czasie pierwszych 7–14 dni.

Występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, w tym cukrzycy, w kolejnych 6 miesiącach

po porodzie wskazuje, że ryzyko tolerancji węglowodanów nadal jest podwyższone, a występowanie w tym okresie nieprawidłowych wyników OGTT waha się w granicach 5–60% [7–10].

Niewielu autorów prowadziło obserwacje w czasie pierwszych kilku lat po porodzie, uzyskując rozbieżne wyniki. Metzger i wsp. [11] rozpoznali zaburzenia tolerancji węglowodanów u 57% kobiet rok po porodzie (38% przypadków cukrzycy oraz 19% IGT). Buchanan i wsp. [12] 2 lata po porodzie stwierdzili cukrzycę u 15% pacjentek, natomiast Persson i wsp. [13] 3–4 lata po porodzie rozpoznali DM u 3% kobiet, natomiast IGT u 22% badanych.

W prowadzonych badaniach własnych [14] w okresie obserwacji, trwającym od 6 miesięcy do 10 lat po ciąży powikłanej cukrzycą, prawidłowy wynik kontrolnego testu tolerancji glukozy stwierdzono jedynie u 57% pacjentek. U 17% badanych wystąpiła cukrzyca, natomiast u 26% rozpoznano nieprawidłową tolerancję węglowodanów. Porównywalną częstość nieprawidłowej tolerancji węglowodanów otrzymali Kousta i wsp. [15], którzy w ciągu 1–7 lat obserwacji stwierdzili 45% nieprawidłowych wyników OGTT (13% przypadków cukrzycy oraz 32% IGT). Podobnie w badaniach Bartha i wsp. [16] zaburzenia gospodarki węglowodanowej w wywiadzie rozpoznano u 46% kobiet z GDM. Czas obserwacji był jednak zdecydowanie krótszy, ponieważ obejmował tylko 3 miesiące po porodzie. Lauenborg i wsp. [17] w 10-letniej obserwacji rozpoznali aż 67% zaburzeń tolerancji węglowodanów. Stowers i wsp. [18] w dożylnym teście obciążenia glukozą w okresie do 22 lat po porodzie rozpoznali 5,5% przypadków DM oraz 29% IGT.

Niektórzy autorzy w kilkuletnim okresie obserwacji przedstawili mniejszy (11–34%) odsetek zaburzeń metabolizmu węglowodanów [19–24]. W pracach innych autorów ryzyko występowania nieprawidłowych wyników jest wyższe i wynosi do 66% [25, 26], natomiast ryzyko samej cukrzycy sięga 22% [27, 28].

Przeważająca część prac powstała przed 1999 rokiem i dlatego zdecydowaną większość zaburzeń gospodarki węglowodanowej po GDM rozpoznawano według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1975 roku oraz *National Diabetes Data Group* (NDDG) z 1978 roku [29]. Wpływ zastosowania kryteriów *American Diabetes Association* (ADA) z 1997 roku [30] i Światowej Organizacji Zdrowia z 1999 roku [31] na rozpoznawanie zaburzeń tolerancji węglowodanów dotychczas przedstawiono w niewielu publikacjach (tab. 2).

Tabela 1. Przedstawiana w piśmiennictwie częstość zaburzeń gospodarki węglowodanowej w grupie kobiet z GDM w wywiadzie

Autor/rok publikacji	n	Czas obserwacji	Kryterium rozpoznawania GDM	Kryterium rozpoznawania ZGW	Čzęstość DM (%)	Čzęstość IGT (%)	Čzęstość IFT (%)
Oats [1]/1990	270	7 dni	50 g	75 g (WHO '85)	Łącznie DM+IGT 30		
Kjos [5]/1990	170	6 tygodni	50 g	75 g (WHO '85)	1	9	
Biegańska [3]/1997	246	5–8 tygodni	100 g (NDDG)	75 g (NDDG)	9	10	
Greenberg [4]/1995	59	6 tygodni	75 g (KE)	75 g (WHO '85)	8,5	22	
Catalano [6]/1991	94	6 tygodni	100 g (NDDG)	75 g (NDDG)	16	18	
Dacus [9]/1994	103	4–8 tygodni	100 g (Coustan)	75 g (WHO '85)	2,9	3,9	
Conway [8]/1999	145	5–10 tygodni	100 g (NDDG)	75 g (NDDG)	10	5	
	179	4–13 tygodni	100 g (NDDG)	75 g (NDDG)	5,6	5	
Bartha [16]/2001	102	3 miesiące	100 g (NDDG)	75 g (ADA '97)	7,8	16,7	3,4
Buchanan [7]/1998	122	1–6 miesięcy	100 g (NDDG)	75 g (NDDG)	28,1	17,5	
Pallardo [10]/1999	788	3–6 miesięcy	100 g (NDDG)	75 g (ADA '97)	10	50	
Metzger [11]/1985	113	1 rok	100 g (NDDG)	75 g (ADA '97)	5,4	10,4	5,8
Buchanan [12]/1999	91	11–26 miesięcy	100 g (NDDG)	75 g (NDDG)	38	19	
Perrson [13]/1991	145	3–4 lata	100 g (NDDG)	75 g (ADA '97)	Łącznie DM+IGT 15,4	22	
Kjos [27]/1995	671	5–7 lat	100 g (NDDG)	75 g (WHO '85)	3,4 typ 2		
Füchtenbusch [22]/1997	289	7 lat	75 g (GDA)	75 g (WHO '85)	8,2 typ 2; 6,1 typ 1		
Kousta [15]/1999	165	1–86 miesięcy	Lokalne kryteria	75 g (WHO '85)	13,3	31,5	
Peters [28]/1996	666	3–89 miesięcy	100 g (NDDG)	75 g (WHO '85)	15,2	29,7	4,2
Coustan [20]/1993	350	10 lat	100 g (Coustan)	75 g (WHO '85)	21,9		
Damm [32]/1995	91	5–11 lat	50 g	75 g (NDDG)	6,8	4,2	
Damm [21]/1992	241	2–11 lat	50 g	75 g (WHO '85)	14,4 typ 2; 2,3 typ 1	13,3	
Dornhorst [26]/1990	51	6–12 lat	50 g (O'Sullivan)	75 g (WHO '85)	13,7 typ 2; 3,7 typ 1	17	
Cypryk [25]/1997	60	4–13 lat	75 g (KE)	75 g (WHO '85)	41,1	25,5	
Kaufmann [24]/1995	190	13 lat	100 g (NDDG)	75 g (WHO '85)	47	23	
Kaufmann [24]/1995	131	13 lat	100 g (Coustan)	75 g (NDDG)	17,4	7,9	
Beischer [19]/1995	734	15 lat	50 g	75 g (NDDG)	22,7	2,8	
Henry [23]/1991	881	1–19 lat	50 g	75 g (WHO '85)	12,5 typ 2; 1,7 typ 1	15,8	
Stowers [18]/1985	109	Do 22 lat	IVGTT	IVGTT	11,8	29,4	
Badania własne [14]	155	10 lat	75 g	75 g (WHO '85)	5,5	25,8	
			75 g	75 g (WHO '99)	17,4	20	18,1

n — liczebność badanych grup; GDA (German Diabetes Association); KE — Komitet Ekspertów; WHO (World Health Organization) — Światowa Organizacja Zdrowia; NDDG (National Diabetes Data Group); IVGTT (intra venous glucose tolerance test) — dożylny test tolerancji glukozy; ADA (American Diabetes Association) — Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne; IGT (impaired glucose tolerance) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; IFG (impaired fasting glucose) — nieprawidłowa glikemia na czczo; ZGW — zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Tabela 2. Ocena gospodarki węglowodanowej u kobiet z GDM w wywiadzie w zależności od przyjętych kryteriów

Autor (czas obserwacji)	Kryteria rozpoznania	NGT (%)	IGT (%)	DM (%)	IFT (%)
Badania własne [14] (6 miesięcy–10 lat)	WHO'85	56,8	25,8	17,4	—
	WHO'99	38,7	20	23,2	18,1
Kousta [15] (1–86 miesięcy)	WHO'85	55,2	31,5	13,3	—
	WHO'99	50,9	29,7	15,2	4,2
	ADA'97*	77,6	—	11,5	10,9
Conway [8] (4–13 tygodni)	NDDG'79**	72,7	5	5,6	—
	ADA'97	72,1	16,7	7,8	3,4
Pallardo [10] (3–6 miesięcy)	WHO'85	80,4	14,8	4,7	—
	ADA'97	74,6	10,4	5,4	5,8

*kryterium rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej — glikemia na czczo

**16,7% wyników niediagnostycznych; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; NDDG (*National Diabetes Data Group*); ADA (*American Diabetes Association*); IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; IFG (*impaired fasting glucose*) — nieprawidłowa glikemia na czczo; NGT (*normal glucose tolerance*) — prawidłowa tolerancja glukozy

Czynniki ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej po ciąży powikłanej cukrzycą ciążową

Do potencjalnych czynników predysponujących do ujawnienia się zaburzeń gospodarki węglowodanowej po GDM, najczęściej wymienianych w piśmiennictwie, należą: wiek pacjentek, liczba porodów, wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, otyłość przed ciążą i w chwili zgłoszenia, grupa etniczna predysponująca do występowania cukrzycy, kolejna ciąża powikłana cukrzycą, przyrost masy ciała po ciąży, nieprawidłowe wartości wybranych parametrów gospodarki lipidowej (triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji HDL i LDL), dieta wysokotłuszczowa i wysokowęglowodanowa oraz mało aktywny tryb życia. Natomiast czynnikami związanymi z ciążą są: wcześniejsze ujawnienie się cukrzycy w przebiegu ciąży, wysokie stężenia glukozy na czczo oraz w testach tolerancji glukozy w czasie rozpoznania GDM, nieprawidłowe wyrównanie cukrzycy w przebiegu ciąży oraz konieczność włączenia insulinoaterapii, obecność immunologicznych wskaźników uszkodzenia trzustki, makrosomia płodu, przedwczesne ukończenie ciąży i wysokie wartości glikemii po zakończeniu porodu. Poniżej omówiono istotne czynniki ryzyka.

Nasilenie zaburzeń metabolizmu węglowodanów w przebiegu ciąży

Wykładnikiem zaburzeń metabolizmu węglowodanów mogą być: wysokie wartości glikemii w teście przesiewowym i/lub diagnostycznym, wczesne wystąpienie cukrzycy w przebiegu ciąży oraz ko-

nieczność zastosowania insulinoaterapii w celu uzyskania prawidłowego wyrównania glikemii.

Metzger i wsp. [11] oszacowali, że częstość cukrzycy rok po przebyciu GDM wzrasta w zależności od stężenia glukozy na czczo w teście diagnostycznym. Przy zmianie wartości glikemii od mniej niż 105 mg/dl (5,8 mmol/l) do powyżej 130 mg/dl (7,2 mmol/l) ryzyko to wzrasta odpowiednio od 23% do 86%. Podobną tendencję zaobserwowali w swoich badaniach Kjos i wsp. [5]. Autorzy stwierdzili, że po zakończeniu porodu cukrzyca rozwinęła się u 2% kobiet, u których w ciąży glikemia na czczo w OGTT wynosiła mniej niż 105 mg/dl, 9% w grupie, w której glikemia osiągała wartość 105–140 mg/dl oraz 44% w przypadku stężenia glukozy większego lub równego 140 mg/dl [7,8 mmol/l]. Odsetek stwierdzonych przypadków IGT dla poszczególnych grup glikemii wynosił odpowiednio: 8%, 9% oraz 26% [5]. Kaufmann i wsp. [24] na podstawie 6-letniej obserwacji oraz Coustan i wsp. [20] na podstawie 10-letniej obserwacji kobiet po porodzie uznali, że podwyższone stężenie glukozy na czczo w teście tolerancji glukozy w ciąży jest silnym czynnikiem prognostycznym zaburzeń metabolizmu węglowodanów. W badaniach wykonywanych pod kierunkiem Damm [21, 32] wysoka wartość glikemii na czczo korelowała z ryzykiem ujawnienia się cukrzycy w ciągu 2–11 lat po porodzie. Stowers i wsp. [18] zaobserwowali dodatnią korelację między stężeniem glukozy na czczo wyższym lub równym 105 mg/dl (5,8 mmol/l) a nieprawidłową tolerancją glukozy w okresie do 22 lat po GDM. W badaniach Dornhorst i wsp. [26] wysokie stężenie glukozy na czczo w teście dia-

gnostycznym było znamienne dla cukrzycy, ujawniającej się w okresie pierwszych 2 lat po porodzie. Opisaną tendencję autorzy ci nie obserwowali w ciągu dalszych 6–12 lat. W badaniach własnych [14] odnotowano silny związek między glikemią na czczo w teście diagnostycznym a ryzykiem występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przyszłości. Wartość glikemii na czczo powyżej 126 mg/dl (7 mmol/l) w stosunku do glikemii poniżej 105 mg/dl (5,8 mmol/l) zwiększała ryzyko 5,2-krotnie. Ryzyko nieprawidłowej tolerancji węglowodanów w przyszłości wzrastało o 2,3% na każdy 1 mg/dl glikemii. Wydaje się, że stężenie glikemii na czczo w teście diagnostycznym jest jednym z silniejszych czynników prognostycznych wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przyszłości.

Oprócz glikemii na czczo także stężenie glukozy w kolejnych godzinach testu przesiewowego i/lub diagnostycznego może być czynnikiem prognostycznym. W badaniach Henry i wsp. [23] wysoka wartość glikemii zarówno na czczo, jak i w 1. i 2. godzinie po podaniu 50 g glukozy kobietom w ciąży, silnie korelowały z ujawnieniem się cukrzycy w 1–19 lat po GDM. Wielu autorów podkreśla zależność między stężeniem glukozy w kolejnych godzinach testu diagnostycznego obciążenia 100 g glukozy a wystąpieniem zaburzeń tolerancji glukozy w przyszłości. Buchanan i wsp. [12] uznali glikemię w 1. godzinie testu wykonywanego u kobiet w ciąży za jeden z trzech najistotniejszych przedporodowych czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy w ciągu 11–26-miesięcznej obserwacji po porodzie. W badaniach Catalano i wsp. [6] wartości glikemii w 2. i 3. godzinie po podaniu glukozy, obok glikemii na czczo, były znamienne wyższe w grupie kobiet z nieprawidłową gospodarką węglowodanową po porodzie. W 7,5-letniej obserwacji Kjos i wsp. [27] stwierdzili, że pole pod krzywą OGTT wykonanego w ciąży korelowało z rozwojem cukrzycy typu 2. W hiszpańskich badaniach Pallardo i wsp. [10] liczba nieprawidłowych wyników w teście diagnostycznym podczas ciąży najbardziej korelowała z cukrzycą 3–6 miesięcy po rozwiązaniu ciąży powikłanej GDM. W badaniach przeprowadzonych w ośrodku autorów niniejszego artykułu [14] wynik OGTT zarówno w 1. [granica 190 mg/dl (10,6 mmol/l)] jak i w 2. godzinie [granica 140 mg/dl (7,8 mmol/l)] po obciążeniu glukozą istotnie wiązał się z rozwojem zaburzeń metabolizmu węglowodanów po ciąży powikłanej GDM. Ryzyko względne występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej po ciąży powikłanej GDM, przypadające na wzrost 1 mg/dl wynosiło: dla glikemii w 1. godzinie testu — 1% oraz w 2. godzinie — 2%. Każdy wzrost glikemii

o 49 mg/dl w 1. godzinie oraz o 24 mg/dl w 2. godzinie testu wiązał się z 50-procentowym wzrostem ryzyka. Prawdopodobnie niezależnie od rodzaju testu wykonanego u kobiet w ciąży, wysokie stężenia glukozy na czczo oraz po obciążeniu silnie korelują ze wzrostem ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przyszłości.

U kobiet z cukrzycą ciążową w wywiadzie jednym z wymienianych wskaźników ryzyka wystąpienia zaburzeń tolerancji glukozy po porodzie jest awansowanie ciąży w momencie rozpoznania cukrzycy. W pracy Buchanan i wsp. [7] niezależnym czynnikiem rozwoju nieprawidłowej tolerancji węglowodanów 6 miesięcy po porodzie okazało się wystąpienie GDM przed 22. tygodniem ciąży. W badaniach Kjos i wsp. [5], Dacus i wsp. [9] oraz Catalano i wsp. [6] rozpoznanie cukrzycy ciążowej przed 24. tygodniem ciąży dodatkowo korelowało z nieprawidłowym wynikiem OGTT w okresie 5–10 tygodni po porodzie. Podobne wnioski przedstawili Pallardo i wsp. [10] w odniesieniu do częstości cukrzycy 3–6 miesięcy po rozwiązaniu. W badaniach Barth i wsp. [16] odsetek kobiet z cukrzycą lub nieprawidłową tolerancją węglowodanów 3 miesiące po porodzie był zdecydowanie wyższy, gdy zaburzenia metabolizmu węglowodanów rozpoznano przed 24. tygodniem ciąży. Autorzy ci stwierdzili, że u kobiet z GDM rozpoznanym w późniejszym okresie ciąży ryzyko rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przyszłości było minimalne — około 6%. Persson i wsp. [13] również zaobserwowali, że tydzień rozpoznania cukrzycy wiązał się istotnie z występowaniem nieprawidłowej tolerancji węglowodanów 3–4 lata po GDM. Wyniki badań autorów niniejszej pracy [14] wskazują, że ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej po porodzie było tym większe, im wcześniej w przebiegu ciąży rozpoznano cukrzycę. W przypadku pacjentek z rozpoznaną cukrzycą później niż w 28. tygodniu ciąży ryzyko pojawienia się zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przyszłości było 2-krotnie mniejsze w porównaniu z kobietami, u których GDM rozpoznano przed 24. tygodniem ciąży. Podobne wyniki uzyskali Damm i wsp. [21] w ciągu 2–11 lat.

Buchanan i wsp. [12] w innych niż cytowane wcześniej badaniach oraz Coustan i wsp. [20], Kauffmann i wsp. [24], Cypryk i wsp. [33] nie wykazali związku między tygodniem rozpoznania GDM a zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w przyszłości.

Istnieje wiele czynników mogących wpływać na zwiększoną częstość cukrzycy u kobiet, u których zaburzenia w przebiegu ciąży wykryto wcześniej. W wielu przypadkach, szczególnie gdy badanie wy-

konuje się przed 24. tygodniem ciąży, wskazaniem do diagnostyki jest obecność takich czynników obciążających, jak: występowanie cukrzycy ciążyowej w poprzedniej ciąży, otyłość, dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, podwyższona glikemia na czczo oraz cukromocz w obecnej ciąży. Prawdopodobnie u kobiet z GDM rozpoznaną we wczesnym okresie ciąży już przed ciążą mogły występować zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Potwierdzeniem tej tezy może być fakt, że w badanej w ośrodku autorów grupie prawie 3/4 pacjentek ze zdiagnozowaną cukrzycą ciążyową przed 24. tygodniem, po porodzie miało nieprawidłowy wynik glikemii.

Interpretacja znaczenia średnich wartości glikemii na czczo, po posiłkach lub dobowej, uzyskanych na podstawie samokontroli w przebiegu ciąży, jest bardzo trudna, ponieważ do niedawna, ze względu na ograniczoną dostępność glukometrów, lekarz mógł opierać się tylko na bardzo wyrównanej kontroli stężenia glukozy. Wprowadzenie do praktyki glukometrów z pamięcią wykazało, że ocena wyrównania cukrzycy jedynie na podstawie dzienniczka pacjenta w wielu wypadkach okazuje się niezetelna. Obliczenie średniej glikemii wymaga też żmudnego wprowadzania danych i dlatego niewielu autorów podejmuje próbę ich analizy. Kjos i wsp. [27] stwierdzili dodatnią korelację między wysokimi wartościami glikemii na czczo w przebiegu ciąży a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 w przyszłości. W pracy Greenberg i wsp. [4] wykazano, że ryzyko zaburzeń gospodarki węglowodanowej w połogu wzrastało, jeżeli glikemia 2 godziny po jedzeniu przekraczała 150 mg/dl. Biegańska i wsp. [3] w grupie kobiet z cukrzycą rozpoznaną po zakończeniu połogu stwierdzili znamienne wyższe średnie stężenia glukozy w czasie ciąży zarówno na czczo, jak i w dobowych profilach. W badaniach Buchanan i wsp. [7] wysoka glikemia na czczo zarejestrowana w czasie samokontroli w okresie ciąży nie różniła się znacząco w grupach z prawidłową tolerancją glukozy (NGT, *normal glucose tolerance*), IGT ani DM od zarejestrowanej 6 miesięcy po porodzie. W badaniach pochodzących z ośrodka autorów [14] wraz ze wzrostem średnich dobowych glikemii, uzyskanych w czasie samokontroli w czasie ciąży, zaobserwowano nieznamienny wzrost ryzyka rozwoju zaburzeń metabolizmu węglowodanów w przyszłości. Mimo braku znamiennej korelacji między średnimi stężeniami glukozy w samokontroli pacjentek a ryzykiem zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przyszłości zaobserwowano zależność wzrostu ryzyka od wartości hemoglobiny glikowanej A_{1c} , zarówno w II, jak i w III trymestrze ciąży oraz stężenia fruktozaminy w III trymestrze. Wyższymi wartościami stężenia HbA_{1c}

odpowiadało większe ryzyko rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej po porodzie odpowiednio o 83% i 54% na jednostkę HbA_{1c} . Podobnie zachowywały się wartości fruktozaminy w III trymestrze ciąży. W piśmiennictwie stężenia HbA_{1c} oraz fruktozaminy rzadko przedstawia się jako potencjalne czynniki ryzyka. W badaniach Pallardo i wsp. [10] stężenie HbA_{1c} w III trymestrze ciąży w grupie kobiet z rozpoznaną 3–6 miesięcy po porodzie cukrzycą był znamienne wyższy w stosunku do kobiet z prawidłowym wynikiem testu obciążenia glukozą. Wyższe stężenia hemoglobiny glikowanej oraz fruktozaminy w przebiegu cukrzycy są zazwyczaj wykładnikiem jej nieprawidłowego wyrównania.

Pośrednimi wykładnikami nasilenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet w ciąży są: konieczność włączenia insulinoterapii w celu uzyskania prawidłowych wartości glikemii oraz dobowe zapotrzebowanie na insulinę. W badaniu Greenberg i wsp. [4] czynnikami ryzyka zaburzeń tolerancji węglowodanów w przyszłości były: zła kontrola glikemii, która pociąga za sobą konieczność zastosowania insuliny oraz wcześniejsze w przebiegu ciąży włączenie insulinoterapii. Stosowanie insuliny w dawce 100 jednostek i więcej na dobę w 100% wiązało się z rozwojem cukrzycy 6 tygodni po porodzie. Dacus i wsp. [9] konieczność włączenia insulinoterapii u kobiet w ciąży uznali za najsilniejszy czynnik prognostyczny występowania nieprawidłowego wyniku OGTT po zakończeniu połogu. Również polscy badacze — Kinalski i wsp. [34] zaobserwowali, że konieczność stosowania insuliny w przebiegu ciąży rokowała niepomyślnie. Konieczność stosowania insulinoterapii w ciąży zapowiadała utrzymanie się upośledzonego wydzielania komórek β wysp trzustkowych w okresie 3–9 miesięcy po porodzie. W obserwacjach Catalano i wsp. [6] kobiety wymagające stosowania insuliny w ciąży dużo częściej miały nieprawidłowy wynik OGTT w połogu. Podobne wyniki przedstawił Pallardo i wsp. [10]. Prawdopodobnie zależność między stosowaniem insuliny a zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy po porodzie pojawia się dopiero w przypadku znacznego stopnia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w czasie ciąży i prawdopodobnie dotyczy cukrzycy typu 1 lub 2 ujawnionej przypadkowo podczas ciąży.

Makrosomia

W dostępnym piśmiennictwie makrosomię przedstawia się jako urodzeniową masę dziecka powyżej 4000, 4200 lub 4500 g. Część autorów za makrosomię uznaje urodzeniową masę powyżej 90. percentyla. Catalano i wsp. [6] zaobserwowali

istotny związek masy ciała noworodka powyżej 4000 g z nieprawidłowym wynikiem OGTT 6 tygodni po porodzie, a Pallardo i wsp. [10] - z wynikiem testu OGTT 3-6 miesięcy po porodzie. Damm i wsp. [21] opisali podobną zależność między wynikami OGTT a masą ciała noworodków powyżej 90. percentyla.

Inni badacze, posługując się kryterium bezwzględnej masy ciała, nie wykazali istotnej korelacji między urodzeniem dziecka z makrosomią a rozwojem DM w przyszłości [3, 4, 13, 20, 23, 24]. Zgodnie z wynikami badań własnych [14] ani makrosomia, ani wyższa od należytnej masa urodzeniowa noworodków (LGA, *large for gestational age*) nie korelowały dodatnio z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w przyszłości. Zaobserwowano znamienne statystycznie związki między obecnością cech fetopatii cukrzycowej noworodka (masa ciała noworodka > 90. percentyla i/lub obecność następujących cech fenotypowych: większy obwód brzucha w stosunku do obwodu głowy, otłuszczenie karku, twarz o typie „księżycy w pełni”, czerwone zabarwienie skóry, gęste owłosienie na głowie) a późniejszymi zaburzeniami metabolizmu węglowodanów u matki. Urodzenie dziecka z cechami fetopatii jest pośrednim wskaźnikiem złego wyrównania cukrzycy u matki w czasie ciąży i powtarzających się epizodów hiperglikemii. W piśmiennictwie nie oceniano występowania tego parametru, posługiwano się jedynie bezwzględną urodzeniową masą ciała noworodka.

Nasilenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej w pierwszych tygodniach po porodzie

Wielu autorów zwraca uwagę na związek między utrzymaniem się nieprawidłowej glikemii w pierwszych tygodniach po porodzie a wystąpieniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej po porodzie. Kjos i wsp. [27] w czasie 5-letniej obserwacji oceniali występowanie zaburzeń tolerancji węglowodanów w grupie 671 kobiet z GDM w wywiadzie. Wynik poporodowego OGTT okazał się najsilniejszym wskaźnikiem. Po 5 latach od porodu u kobiet, u których wynik wykonanego po porodzie OGTT wskazał na nieprawidłową tolerancję węglowodanów, ryzyko ujawnienia się cukrzycy w przyszłości wynosiło 80%. W badaniach australijskich [23] w grupie 881 kobiet w okresie 16 lat obserwacji po GDM, cukrzycę stwierdzono u 20% kobiet z nieprawidłowym OGTT po porodzie w porównaniu z 6% pacjentek z grupy z prawidłowym wynikiem OGTT. Również w badaniach Damm i wsp. [21, 32] nieprawidłowy wynik OGTT 2 miesiące po porodzie okazał się silnym czynnikiem prognostycznym rozwoju cukrzycy

2–11 lat po ciąży powikłanej cukrzycą. Podobnych obserwacji dokonali Lauenborg i wsp. [17]. W badaniach Dornhorst i wsp. [26] wysoką glikemię w teście tolerancji glukozy 3 miesiące po porodzie uznano za znamienne czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy jedynie w pierwszych 2 latach po porodzie. W grupie kobiet z nieprawidłowym wynikiem OGTT 6 tygodni po porodzie w ciągu roku może dojść do normalizacji tolerancji glukozy. Te kobiety są jednak nadal w większym stopniu narażone na zaburzenia gospodarki węglowodanów w przyszłości [35].

W badaniach przeprowadzonych w ośrodku autorów [14] średnie dobowe stężenia glukozy na czczo i po posiłkach nie korelowały z ryzykiem zaburzeń tolerancji węglowodanów w przyszłości. Stwierdzono, że u kobiet, u których zaistniała konieczność włączenia insulinoterapii bezpośrednio po porodzie, ryzyko pojawienia się nieprawidłowej tolerancji glukozy w przyszłości było ponad 2-krotnie większe. Konieczność insulinoterapii jest pośrednim wykładnikiem nasilenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w pierwszych tygodniach po porodzie, co potwierdza znaczenie nasilenia zmian w metabolizmie cukrów, utrzymujących się przez krótki okres po porodzie.

Wiek pacjentek w chwili rozpoznania GDM

Stowers i wsp. [18] zaobserwowali dodatni związek między wiekiem kobiety w chwili rozpoznania cukrzycy ciążyowej a pogorszeniem tolerancji glukozy w ciągu 22 lat po porodzie. Z kolei Henry i wsp. [23] w swojej pracy wykazali, że prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy w przyszłości wzrastało jedynie u kobiet, które urodziły dziecko przed ukończeniem 25. roku życia. Zgodnie z wynikami badań autorów [14] z każdym rokiem życia kobiety ryzyko wystąpienia upośledzonej tolerancji węglowodanów lub cukrzycy po porodzie wzrastało o 5%. Uwagę zwracała tendencja wzrostowa względnego ryzyka w przedziale wiekowym do 25. roku życia, następnie utrzymujące się *plateau* w grupie wiekowej 25–35 lat oraz kolejna znaczna tendencja wzrostowa w grupie powyżej 35. roku życia. Dodatniej korelacji między wiekiem w chwili rozpoznania GDM a wzrostem ryzyka zaburzeń tolerancji węglowodanów w przyszłości nie wykazali inni autorzy [6, 12, 13, 24, 33].

Otyłość

Otyłość jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka zarówno cukrzycy typu 2, jak i cukrzycy ciążyowej. O'Sullivan jako jeden z pierwszych zwrócił uwagę na związek między dużą masą ciała kobiety w ciąży a pojawieniem się cukrzycy typu 2 w przy-

szości [36]. U kobiet z masą ciała powyżej 120% należnej masy ciała ryzyko rozwoju cukrzycy w przyszłości jest 2-krotnie większe niż u kobiet nieotyłych (47% vs. 26%). W pracy Catalano i wsp. [6] większa masa ciała i wyższy wskaźnik BMI przed ciążą oraz w chwili porodu były czynnikami ryzyka nieprawidłowego wyniku OGTT w czasie połogu. Dodatkłą korelację między otyłością przed ciążą a wystąpieniem cukrzycy nawet 10 lat po porodzie zaobserwowali inni autorzy [10, 17, 20, 22–24, 37]. W badaniach własnych [14] zaobserwowano dodatkłą korelację między wskaźnikiem BMI matki przed ciążą a ryzykiem zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przyszłości. Ryzyko pojawienia się zaburzeń tolerancji węglowodanów w przyszłości u kobiet ze wskaźnikiem BMI większym lub równym 27 kg/m^2 było o 60% większe niż u pozostałych pacjentek. Damm i wsp. [21] wykazali brak związku między otyłością przed ciążą, definiowaną jako BMI większe lub równe 25 kg/m^2 lub masą ciała większą lub równą 120% należnej, a późniejszym rozwojem cukrzycy. Jednak po wyłączeniu z analizy pacjentek z cukrzycą typu 1 okazało się, że to wskaźnik BMI powyżej 25 kg/m^2 jest znamienym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Podobnie sugerują Dornhorst i wsp. [26], według których otyłość przed ciążą oraz przyrost masy ciała w czasie ciąży są czynnikami ryzyka rozwoju jedynie cukrzycy typu 2.

O'Sullivan [36] zaobserwował, że zaawansowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przyszłości wiązało się z otyłością oraz zmianą masy ciała do chwili badania kontrolnego: u 61% pacjentek z przetrwałą otyłością rozwinęła się cukrzyca w porównaniu z 43% pacjentek, które po porodzie stały się otyłe oraz 28% tych, których masa ciała w czasie obserwacji obniżyła się. Częstość cukrzycy w tej ostatniej grupie była podobna do częstości wśród kobiet nieotyłych (prawie 27%). W badaniu Buchanan i wsp. [7] przeprowadzonym w grupie kobiet z GDM w wywiadzie wykazano, że przyrost masy ciała w ciągu 6 miesięcy po porodzie był znamienym czynnikiem ryzyka ujawnienia się upośledzonej tolerancji węglowodanów, a nie cukrzycy. Kobiety z IGT 6 miesięcy po porodzie w stosunku do dwóch pozostałych grup miały najniższy przedciążowy wskaźnik BMI, ale wykazały one największy przyrost masy ciała w czasie ciąży oraz w okresie obserwacji po porodzie [7]. Peters i wsp. [28] w 7,5-letniej obserwacji kobiet z GDM w wywiadzie również wyróżnili przyrost masy ciała po ciąży jako czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. W badaniach polskich autorów [3] u kobiet ze wskaźnikiem BMI powyżej 27 kg/m^2 6 tygodni po porodzie prawdopodobieństwo nieprawidłowej tolerancji węglowodanów było istotnie więk-

sze. Ward i wsp. [38] ocenili, że otyłe (w chwili badania kontrolnego) kobiety z cukrzycą ciążyową w wywiadzie są znacznie bardziej narażone na cukrzycę typu 2. W obserwacjach Pallardo i wsp. [10] 3–6 miesięcy po porodzie nieprawidłowy wynik OGTT dodatnio korelował z wysokim wskaźnikiem BMI oraz wskaźnikiem obwodu talia:biodra (WHR, *waist:hips girth ratio*) i większym obwodem talii oraz regionalnym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej. Inni autorzy nawet w 10-letniej obserwacji nie potwierdzili znamienego związku między otyłością a rozpoznaniem nieprawidłowego wyniku OGTT [5, 9, 33]. Zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych w ośrodku autorów [14] zarówno masa ciała w chwili zgłoszenia, jak i przyrost masy ciała po porodzie, nie korelowały znamienne z rozwojem zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet z cukrzycą ciążyową w wywiadzie. Niemniej jednak, po wyeliminowaniu z analizy kobiet zgłaszających się z już rozpoznaną cukrzycą, w grupie pacjentek z nieprawidłową tolerancją węglowodanów lub cukrzycą rozpoznaną w chwili zgłoszenia w stosunku do kobiet bez cech zaburzeń tolerancji węglowodanów w OGTT następujące parametry miały istotnie wyższe wartości: obwód bioder, obwód talii, wskaźnik WHR i aktualna masa ciała. Parametry te świadczą o skłonności kobiet z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej do otyłości typu brzusznej. Przyrost masy ciała od początku ciąży do chwili zgłoszenia nie różnił się istotnie między grupami, jednak pacjentki z nieprawidłowym wynikiem OGTT średnio przybrały w tym okresie o 1 kg więcej.

Inne czynniki ryzyka

Liczba porodów w wywiadzie

W badaniach Catalano i wsp. [6] kobiety, które rodziły wielokrotnie znamienne częściej miały nieprawidłowy wynik OGTT w połogu. W 10-letniej obserwacji Cypryk i wsp. [33] większa liczba porodów w wywiadzie również zwiększała ryzyko zaburzeń gospodarki węglowodanowej po porodzie. W badaniach Fuchtenbusch i wsp. [22] u kobiet, które rodziły wielokrotnie w 2-letniej obserwacji po porodzie odnotowano wzrost ryzyka cukrzycy typu 1. Dodatkłą korelację między wymienionymi czynnikami jest prawdopodobnie pośrednio związana z zaawansowaniem wieku, przyrostem masy ciała oraz niekorzystnym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej, jakie spotyka się u wieloródek. W badaniach przeprowadzonych w dużych populacjach ocenia się, że większa liczba porodów nie ma żadnego wpływu (lub ma jedynie niewielki) na rozwój zaburzeń metabolizmu węglowodanów w przyszłości [20, 39]. Według Henrego i wsp. [23] jedynie u kobiet, które urodziły

5 lub więcej dzieci liczba porodów w wywiadzie dodatnio korelowała z rozwojem cukrzycy w przyszłości. W innych badaniach przeprowadzonych w grupie kobiet po 2 lub więcej porodach zaobserwowano znamienne większe ryzyko cukrzycy [3, 21]. W badaniach Kjos i wsp. [27] liczba porodów w wywiadzie nie wiązała się znacząco z późniejszymi zmianami w metabolizmie cukrów.

Cukrzyca ciążowa w wywiadzie i kolejna ciąża po GDM

Nieco inaczej przedstawiają się wyniki badań kobiet z cukrzycą ciążową w wywiadzie. Wielu autorów wskazuje na istnienie dodatniej korelacji między występowaniem ciąż powikłanych cukrzycą w przeszłości a późniejszym ujawnieniem się zaburzeń gospodarki węglowodanowej [4, 10, 24]. U kobiet po GDM ryzyko wystąpienia cukrzycy w przyszłości ponad 3-krotnie wzrasta wraz z kolejną przebytą ciążą, niezależnie od przyrostu masy ciała [28]. Jeśli po ciąży powikłanej cukrzycą ciążową w kolejnej ciąży nie pojawiły się zaburzenia gospodarki węglowodanowej, to ryzyko cukrzycy w przyszłości jest mniejsze. W badaniach Henry i wsp. [23] przebycie następnej ciąży niepowikłanej cukrzycą wiązało się z 4-procentowym ryzykiem cukrzycy w przyszłości, natomiast kolejne ciążę powikłaną cukrzycą zwiększały to ryzyko do 9%, w przypadku jednej oraz do 31% w przypadku większej niż jedna liczby ciąż.

Wywiad rodzinny

Metzger i wsp. [11] nie zaobserwowali zależności między dodatnim wywiadem rodzinnym a ujawnieniem się cukrzycy u kobiet po cukrzycy ciążowej. Podobnego związku nie stwierdzili: Catalano i wsp. [6], Greenberg i wsp. [4], Damm i wsp. [21], Kjos i wsp. [27] oraz Coustan i wsp. [20]. Natomiast Pallardo i wsp. [10] u kobiet z rozpoznaną 3–6 miesięcy po porodzie cukrzycą zaobserwowali tendencję do częstszego występowania dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy, jednak różnica ta nie była znamieną statystycznie. Cytryk i wsp. [33] stwierdzili jedynie pośredni związek między zaburzeniami tolerancji węglowodanów 10 lat po porodzie a dodatnim wywiadem rodzinnym. W jednym z australijskich badań [23] w czasie 16-letniej obserwacji po porodzie stwierdzono, że cukrzyca rozwinęła się u 35% pacjentek z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy w porównaniu z 22% kobiet bez obciążeń w wywiadzie. Znaczenie miało występowanie cukrzycy jedynie u krewnych pierwszego stopnia. W obserwacjach Dornhorst i wsp. [26] kobiety z GDM w wywiadzie, które miały w rodzinie

krewnych pierwszego stopnia chorych na cukrzycę typu 2 charakteryzowały się większym ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości. Biegańska i wsp. [3] wykazali częstsze występowanie cukrzycy w wywiadzie rodzinnym u kobiet z cukrzycą rozpoznaną po zakończeniu porodu. Różnice dotyczące dodatniego wywiadu rodzinnego mogą wynikać z niedoinformowania pacjentek. Część z członków rodzin tych kobiet może mieć nierozpoznaną cukrzycę lub ukrywać jej istnienie. Ciekawych obserwacji dokonali Hardrer i wsp. [40], którzy ocenili, że w grupie kobiet z GDM cukrzyca typu 2 w wywiadzie częściej występuje u matek i babć niż u ojców i dziadków.

Grupa etniczna

Część autorów podkreśla zróżnicowanie ryzyka pojawienia się zaburzeń metabolizmu węglowodanów w zależności od badanej populacji. Progresa zaburzeń metabolizmu w kierunku cukrzycy u kobiet z GDM w wywiadzie wydaje się dużo szybsza w grupach etnicznych, które charakteryzują się wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. Ocenia się, że w tych populacjach u 50% osób w ciągu 5 lat po porodzie rozwinie się cukrzyca [41]. W pracy Damm i wsp. [21] u kobiet rasy innej niż biała ryzyko rozwoju cukrzycy po ciąży powikłanej GDM było większe. Dacus i wsp. [9], oceniając grupę 74% kobiet rasy czarnej, nie znaleźli związku między rasą a nieprawidłowym wynikiem OGTT 5–10 tygodni po porodzie [9].

PIŚMIENNICTWO

1. Oats J.N., Fracog F., Beischer A.: The Persistence of Abnormal Glucose Tolerance After Delivery. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75: 397–401.
2. O'Sullivan J.B.: Diabetes Mellitus After GDM. *Diabetes* 1991; 29 (supl. 2): 132–137.
3. Biegańska E., Wander-Ożegowska E., Meissner W., Hansz K., Biczyski R.: Ocena zaburzeń metabolizmu po zakończeniu porodu u kobiet z cukrzycą ciążową. *Diabetologia Polska* 1997; 4: 5–9.
4. Greenberg L.R., Moore T.R., Murphy H.: Gestational Diabetes Mellitus: Antenatal Variables as Predictors of Postpartum Glucose Intolerance. *Obstet. Gynecol.* 1995; 86: 97–101
5. Kjos S.L., Buchanan T.A., Greenspoon J.S., Montoro M., Bernstein G.S., Mestman J.H.: Gestational diabetes mellitus: The prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1990; 163: 93–98.
6. Catalano P.M., Vargo K.M., Bernstein I.M., Amini S.B.: Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165: 914–919.
7. Buchanan T.A., Xiang A.H., Kjos S.L. i wsp.: Gestational Diabetes: Antepartum Characteristics That Predict Postpartum Glucose Intolerance and Type 2 Diabetes in Latino Women. *Diabetes* 1998; 47: 1302–1310.

8. Conway D.L., Langer O.: Effects of new criteria for type 2 diabetes on the rate of postpartum glucose intolerance in women with gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181: 610–616.
9. Dacus J.V., Meyer N.L., Muram D., Stilson R., Phipps P., Sibai B.M.: Gestational diabetes: Postpartum glucose tolerance testing. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171: 927–931.
10. Pallardo F., Herranz L., Garcia-Ingelmo T. i wsp.: Early Postpartum Metabolic Assessment in Women With Prior Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1053–1058.
11. Metzger B.E., Bybee D.E., Freinkel N., Phelps R.L., Radvany R.M., Vaisrub N.: Gestational Diabetes Mellitus. Correlation Between the Phenotypic and Genotypic Characteristic of the Mother and Abnormal Glucose Tolerance During the First Year Postpartum. *Diabetes* 1985; 34 (supl. 2): 111–115.
12. Buchanan T.A., Xiang A.H., Kjos S.L., Trigo E., Lee W.P., Peters R.K.: Antepartum Predictors of Development of Type 2 Diabetes in Latino Women 11–26 Months After Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 2430–2436.
13. Persson B., Hanson U., Harting S.G., Binder C.: Follow-Up of Women With Previous GDM. Insulin, C-Peptide, and Proinsulin Responses to Oral Glucose Load. *Diabetes* 1991; 40 (supl. 2): 136–145.
14. Malinowska-Polubiec A.: Położnicze i pozapołożnicze czynniki ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej po cukrzycy ciężarnych. Przewód doktorski. Akademia Medyczna w Warszawie 2003.
15. Kousta E., Lawrence N.J., Penny A. i wsp.: Implications of New Diagnostic Criteria for Abnormal Glucose Homeostasis in Women With Previous Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 933–937.
16. Bartha J.L., Martinez-del-Fresno M., Comino-Delgado R.: Postpartum metabolism and autoantibody markers in women with gestational diabetes mellitus diagnosed in early pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 184: 965–970.
17. Lauenborg J., Hansen, Jensen D.M. i wsp.: Increasing Incidence of Diabetes After Gestational Diabetes. A long-term follow-up in Danish population. *Diabetes Care* 2004; 27, 5: 1194–1199.
18. Stowers J.M., Sutherland H.W., Kerridge D.: Long-Range Implications for the Mother. The Aberdeen Experience. *Diabetes* 1985; 34 (supl. 2): 106–110.
19. Beischer N.A., Wein P., Sheedy M.T., Mackay I.R., Rowley M.J., Zimmet P.: Prevalence of antibodies to glutamic acid decarboxylase in women who have had gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 173: 1563–1569.
20. Coustan D.R., Carpenter M.W., O'Sullivan P.S., Carr S.R.: Gestational Diabetes: Predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 168: 1139–1145.
21. Damm P., Kühl C., Bertelsen A., Mølsted-Pedersen L.: Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 607–616.
22. Fuchtenbusch M., Ferber K., Standl E., Ziegler A.G.: Prediction of Type 1 Diabetes Postpartum in Patients With Gestational Diabetes Mellitus by Combined Islet Cell Autoantibody Screening. A prospective Multicenter Study. *Diabetes* 1997; 46: 1459–1467.
23. Henry O.A., Beischer N.A.: Long-term implications of gestational diabetes for the mother. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 1991; 5: 461–470.
24. Kaufmann R.C., Schleyhahn B.A., Huffman D.G., Amankwah K.S.: Gestational Diabetes diagnostic criteria: Long-term maternal follow-up. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172: 621–625.
25. Cypryk K., Czupryniak L., Wilczyński J. i wsp.: Wydzielanie peptydu C w doustnym teście obciążenia glukozą u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową. *Diabetol. Pol.* 1997; 4: 66–71.
26. Dornhorst A., Bailey P.C., Anyaoku V., Elkeles R.S., Johnston D.G., Beard R.W. Abnormalities of Glucose Tolerance Following Gestational Diabetes. *Q. J. Med.* 1990; New Series 77, 284: 1219–1227.
27. Kjos S.L., Peters R.K., Xiang A., Henry O.A., Montoro M., Buchanan T.A.: Predicting Future Diabetes in Latino Women With Gestational Diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 586–591.
28. Peters R.K., Kjos S.L., Xiang A., Buchanan T.A.: Long term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996; 347: 227–230.
29. World Health Organisation. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva: WHO, 1985. Technical Report Series 727.
30. American Diabetes Association. 4th International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, Marzec 14–16, 1997.
31. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z.: for the WHO Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Cz. 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet. Med.* 1998; 15: 539–553.
32. Damm P., Kühl C., Hornnes P., Molsted-Pedersen L.: A Longitudinal Study of Plasma Insulin and Glucagon in Women With Previous Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 654–665.
33. Cypryk K., Loba J., Wilczyński J.: Ocena gospodarki węglowodanowej u kobiet z przebytą cukrzycą ciężarnych. *Ginekol. Pol.* 1994; 65: 665–669.
34. Kinalska M., Zarzycki W., Zarzycka B., Kinalska I.: Peptyd C i insulina po porodzie u kobiet z cukrzycą ciężarnych. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1997; 97: 411–417.
35. Damm P. Gestational Diabetes mellitus and subsequent development of overt diabetes mellitus. A clinical, metabolic and epidemiological study. *Danish Med. Bul.* 1998; 45: 495–509.
36. O'Sullivan J.B.: Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982; 248: 949–958.
37. Kerenyi Z., Stella P., Bosnyak Z., Tabak A.G., Tamas G.: Association Between central Adiposity and Multimetabolic Syndrome in a Special Cohort of Women With Prior Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 876–884.
38. Ward W.K., Johnston C.L.W., Beard J.C., Benedetti T.J., Halter J.B., Porte D.: Abnormalities of Islet β -Cell Function, Insulin Action, and Fat Distribution in Women with Histories of Gestational Diabetes: relationship to Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 61: 1039–1045.
39. Kritz-Silverstein D., Barrett-Connor E., Wingard D.L.: The effect of parity on later development of non-insulin-dependent diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 1214–1220.
40. Harder T., Plagemann A.: A role of gestational diabetes in the excess maternal transmission of type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2000; 23: 43–51.
41. Dornhorst A., Rossi M.: Risk and Prevention of Type 2 Diabetes in Women With Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (supl. 2): B43–B49.

