

Czesław Wójcikowski

Zakład Endokrynologii Ginekologicznej Instytut Położnictwa i Chorób Kobiety, Akademia Medyczna w Gdańsku

Diabetologiczne aspekty prowadzenia ciąży powikłanej cukrzycą

Diabetological aspects management of pregnancy complicated by diabetes

W czasie ciąży dochodzi do istotnych zmian hormonalnych i metabolicznych, które zabezpieczają potrzeby energetyczne i budulcowe rozwijającego się płodu (tab. 1). Całkowity koszt energetyczny ciąży ocenia się na 70 000–80 000 kcal [1]. Dla płodu podstawowym materiałem energetycznym jest glukoza. Tkanki płodu zużywają 2–3 razy więcej glukozy (w przeliczeniu na gram tkanki) niż tkanki dorosłego. Glukoza przechodzi przez łożysko na zasadzie ułatwionej dyfuzji i stężenie glukozy we krwi płodu jest zbliżone do stężenia we krwi matki oraz podlega analogicznym jak u ciężarnej wahaniom stężenia. Przechodzenie znaczących ilości glukozy do płodu powoduje jej względny niedobór w organizmie matki i zwiększa zużycie kwasów tłuszczowych [2].

Tabela 1. Kierunki zmian metabolicznych w czasie ciąży fizjologicznej

Obniżenie stężenia glukozy we krwi na czczo (0,56–1,11 mmol/l)
Większy wzrost stężenia glukozy we krwi po posiłku
Wzrost stężenia insuliny we krwi na czczo i po posiłku
Hipertrofia i hiperplazja komórek β wysp trzustki
Zmniejszenie wrażliwości na insulinę
Zwiększenie szybkości lipolizy
Stan metaboliczny: przyspieszone głodowanie

Adres do korespondencji: Prof. zw. dr hab. med. Czesław Wójcikowski
 Zakład Endokrynologii Ginekologicznej
 Instytut Położnictwa i Chorób Kobiety
 Akademia Medyczna w Gdańsku
 ul. Kliniczna 1a, 80-402 Gdańsk
 tel.: (0 58) 349 34 89, e-mail: sekrendo@amedec.amg.gda.pl

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 1, 1–6

Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 15.04.02

Przyjęto do druku: 24.04.02

U kobiet w ciąży stężenie glukozy we krwi na czczo jest niższe, a szczyt poposiłkowej hiperglikemii wyższy [3]. Obecność w wysokim stężeniu hormonów związanych z ciążą zwiększa w miarę jej rozwoju zapotrzebowanie na insulinę. Tkanki płodu i łożyska są bardzo wrażliwe na zmiany metaboliczne, dlatego nawet niewielkie podwyższenie stężenia glukozy we krwi powoduje rozwój powikłań płodu, pogorszenie funkcji łożyska, a w krańcowym przypadku wewnątrzmaciczną śmierć płodu.

Ciąża jest jedynym okresem, w którym mogą występować wszystkie cztery typy cukrzycy, to znaczy cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2, inne postaci cukrzycy o zróżnicowanej etiologii oraz cukrzyca ciążowa (GDM, *gestational diabetes mellitus*) [4]. Z klinicznego punktu widzenia w ciąży powikłanej cukrzycą mamy do czynienia z dwoma stanami różniącymi się stopniem zagrożenia dla ciąży i rodzajem powikłań. W pierwszym z nich cukrzyca wystąpiła i została rozpoznana przed ciążą. W drugim zaburzenia tolerancji węglowodanów rozpoznano po raz pierwszy w czasie ciąży i określa się to jako cukrzycę ciążową. Zgodnie z oficjalną definicją pod pojęciem cukrzycy ciążowej należy rozumieć wszystkie rodzaje zaburzeń tolerancji węglowodanów pod warunkiem, że zostały rozpoznane w czasie ciąży. Z tej definicji wynika, że cukrzyca ciążowa jest zespołem heterogennym. Obecnie przeważa pogląd, że najczęściej może być ona początkowym okresem wolno rozwijającej się cukrzycy typu 2. Dodatkowe obciążenie metaboliczne, zwłaszcza w drugiej połowie ciąży, powoduje, że u części kobiet dochodzi do względnego niedoboru insuliny i podwyższenia stężenia glukozy we krwi. Za etiologicznym związkiem cukrzycy ciążowej z cukrzycą typu 2 przemawia fenotyp kobiet, które są starsze i bardziej otyłe. Ponadto wykazano, że u 30–50% kobiet, u których w ciąży

rozpoznano cukrzycę ciążową, kilkanaście lat po porodzie wystąpi cukrzyca typu 2 [5].

Cukrzyca przedciążowa

Cukrzyca przedciążowa stanowi około 10–20% wszystkich przypadków cukrzycy w ciąży. W większości jest to cukrzyca typu 1. W cukrzycy przedciążowej bardzo ważne jest pełne wyrównanie metaboliczne już w momencie zajścia w ciążę i w jej pierwszych 8–10 tygodniach (okres organogenezy). Wpływa to na częstość samoistnych poronień i ryzyko wystąpienia wad wrodzonych.

W ciąży niepowikłanej cukrzycą częstość samoistnych poronień wynosi 10–15%. W ciąży powikłanej cukrzycą odsetek ten jest znacznie wyższy i zależy od stopnia wyrównania cukrzycy w okresie organogenezy. Według Miodovnik i wsp. [7] samoistne poronienia wystąpiły u 45% kobiet, jeżeli stężenie HbA_{1c} przekraczało 12%, natomiast przy HbA_{1c} poniżej 12% zanotowano 16% poronień. Również w innych badaniach wykazano wyższy odsetek samoistnych poronień w ciąży powikłanej cukrzycą [8, 9, 19] oraz zależność liczby poronień od powikłań cukrzycy ocenianych według klasyfikacji White [8, 10]. Z drugiej jednak strony w wielu innych badaniach nie wykazano jednoznacznego związku między cukrzycą a częstotliwością samoistnych poronień [11]. Należy podkreślić, że określenie częstości samoistnych poronień, zwłaszcza we wczesnej ciąży, jest metodycznie trudnym problemem. W większości badań nie uwzględnia się tak zwanej ciąży biochemicznej, czyli ciąży wykazanej tylko przez pomiar obecności hormonu łożyskowego, choriogonadotropiny kosmówkowej (HCG). W bardzo wczesnej ciąży, trwającej do około 2–3 tygodni, samoistne poronienie przebiega najczęściej bez zauważalnych objawów klinicznych. Jedynym dowodem istnienia ciąży jest wykazanie obecności HCG (przeważnie dodatni wynik testu ciążowego). Ocenia się, że w ciąży niepowikłanej cukrzycą w tym wczesnym okresie może dojść do utraty ponad 20% ciąż [6]. Nie ma danych o tych bardzo wczesnych poronieniach w ciąży powikłanej cukrzycą.

W ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową ryzyko wystąpienia wad wrodzonych jest znacznie wyższe. W przybliżeniu można określić, że istnieje bezpośrednia zależność między stężeniem glukozy w okresie organogenezy a ryzykiem występowania wad wrodzonych [12–14]. Wyższy odsetek wad wrodzonych (16,7%) wykazano przy występowaniu powikłań naczyniowych (klasa F) [15]. W obszernym przeglądzie piśmiennictwa obejmującym lata 1930–1964 Kućera [16] wyliczył, że częstotliwość wad wrodzo-

nych u ciężarnych chorych na cukrzycę wynosiła 4,8%, a w populacji kobiet zdrowych tylko 1,65%.

Uważa się, że sama cząsteczką glukozy nie wykazuje działania teratogennego. Działanie takie wykazują metabolity przemiany glukozy, na przykład kwas B-hydroksymasłowy [17]. Niektóre wady wrodzone występują znacznie częściej w ciąży powikłanej cukrzycą. Do nich zalicza się wady układu moczowo-płciowego (5–23 razy częściej), serca i dużych naczyń (4 razy częściej) i ośrodkowego układu nerwowego (3–5 razy częściej). Wadą wrodzoną „specyficzną” dla cukrzycy jest niedorozwój dolnego bieguna (*caudal regression syndrom*), który u kobiet w ciąży powikłanej cukrzycą występuje ponad 200 razy częściej [16]. Zaburzenia we wczesnym okresie rozwoju płodu może powodować także hipoglikemia. W krytycznym okresie rozwoju zarodka, jakim jest okres organogenezy, niskie stężenie glukozy zmniejsza ilość energii powstającej na drodze glikolizy, co może zatrzymać rozwój zarodka [18]. W ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową obserwowano spowolnienie rozwoju zarodka (*early growth retardation*), co może wpływać na niską masę urodzeniową i zwiększać ryzyko występowania wad wrodzonych oraz innych powikłań występujących kilka lat po urodzeniu [19, 20]. W badaniach Petersena i wsp. wykazano, że 4-letnie dzieci, u których w okresie płodowym stwierdzono opóźnienie wczesnego rozwoju zarodka, częściej występował niższy wskaźnik rozwoju psychomotorycznego [19]. W celu zmniejszenia częstości wad wrodzonych zaleca się w ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową podawanie kwasu foliowego [21]. Nie wykazano jednak zaburzeń w metabolizmie kwasu foliowego w ciąży powikłanej cukrzycą [22]. Kobietom chorym na cukrzycę należy sugerować zajście w ciążę w młodszym wieku, tak aby ciąża przebiegała przy mniejszym nasileniu powikłań narządowych cukrzycy.

Optymalnym rozwiązaniem dla kobiet chorych na cukrzycę byłoby zajście w ciążę w okresie pełnego wyrównania metabolicznego [23]. W praktyce oznacza to, że młode kobiety chore na cukrzycę powinny stosować antykoncepcję, a po podjęciu decyzji o zajściu w ciążę powinny być pod opieką specjalistycznego ośrodka diabetologiczno-położniczego. Po uzyskaniu pełnego wyrównania metabolicznego i kontroli ginekologicznej oraz wyleczeniu stanów zapalnych pochwy i innych schorzeń narządu rodowego następowałoby odstawienie antykoncepcji i zajście w ciążę. W Polsce zaledwie kilka procent kobiet chorych na cukrzycę zachodzi w tych warunkach w ciążę. Najczęściej do specjalistycznych ośrodków diabetologiczno-położniczych trafiają kobiety

już w 6–10 tygodniu ciąży o zróżnicowanym stopniu wyrównania cukrzycy. Wymagana jest zatem znacznie ściślejsza współpraca lekarzy diabetologów z ośrodkami diabetologiczno-położniczymi.

Sposób antykoncepcji należy dobierać dla każdej pacjentki indywidualnie. W zróżnicowanych sposobach antykoncepcji istotną rolę odgrywają preparaty hormonalne, obecnie najczęściej zawierające kombinacje pochodnych estrogenowych i progestagenowych w różnych proporcjach. Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych powoduje szereg zaburzeń metabolizmu węglowodanów, lipidów i krzepliwości krwi. U kobiet stosujących hormonalną antykoncepcję wykazano podwyższenie stężenia glukozy i insuliny we krwi, wzrost insulinooporności, wzrost stężenia triglicerydów, obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, krzepliwości krwi, a także podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi [24–27]. Te niekorzystne zmiany nakładają się na istniejące u kobiet chorych na cukrzycę zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Efekt metaboliczny jest silniejszy przy stosowaniu preparatów o wyższej zawartości hormonów (estrogeny > 50 µg). W latach 80. wprowadzono nowe dwu- i trójfazowe doustne środki antykoncepcyjne o niższej zawartości pochodnych estrogenów i progestagenów. Stosowanie tych preparatów w mniejszym stopniu wpływa na metabolizm węglowodanów i lipidów. W niektórych badaniach wykazano, że również w tym przypadku dochodzi do większego wzrostu glikemii we krwi po doustnym obciążeniu glukozą [28, 29]. Najmniejszy wpływ na gospodarkę węglowodanową mają doustne środki hormonalne zawierające jedynie pochodne progestagenów. Stosowanie tych środków wywołuje dodatkowe objawy uboczne (np. częstsze krwawienia), a ponadto są one mniej skuteczne w zapobieganiu ciąży. Wpływ doustnych środków antykoncepcyjnych na metabolizm glukozy i insulinooporność jest odwracalny i po ich odstawieniu dochodzi do pełnej normalizacji.

Znaczący wzrost zachorowań na cukrzycę typu 2 zrodził pytanie, czy przyczyną, przynajmniej częściowo, nie jest masowe stosowanie przez dłuższy okres preparatów hormonalnych. W obszernych prospektywnych badaniach, obejmujących blisko 100 000 kobiet, nie wykazano częstszego występowania cukrzycy typu 2 u stosujących w przeszłości doustne środki antykoncepcyjne, a jedynie nieznamienny wzrost występowania cukrzycy typu 2 u aktualnie stosujących ten typ antykoncepcji [30]. W innych badaniach, przeprowadzonych w grupie ponad 115 000 kobiet, wykazano również nieznamienny wzrost ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2

u kobiet stosujących w przeszłości hormonalną antykoncepcję [31]. Wyniki ostatnio opublikowanych badań, przeprowadzonych w ramach programu CARDIA, wykazały, że u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne niższe było stężenie glukozy we krwi na czczo i mniejsze ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 [32]. W badaniach tych jednak znaczący odsetek kobiet miał zespół policystycznych jajników. Dlatego obecnie uważa się, że nie ma dowodów wykazujących, że stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych powoduje istotny wzrost ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2 [33].

Cukrzyca ciążowa

Ten typ cukrzycy stanowi ponad 80% wszystkich przypadków zaburzeń tolerancji węglowodanów w czasie ciąży. Opisywana w piśmiennictwie częstość cukrzycy ciążowej jest bardzo zróżnicowana i zawiera się w granicach 0,3–12,3% [34]. Najczęściej ocenia się, że w populacji europejskiej częstość GDM wynosi 2–4%, w Polsce około 3% (tab. 2) [35, 36]. Przy braku znaczących objawów klinicznych rozpoznanie GDM jest możliwe na podstawie testów doustnego obciążenia glukozą. Badanie takie, jeżeli nie ma innych wskazań, powinno się wykonać na początku drugiej połowy ciąży (w 24–28 tygodniu). W tym okresie wzrost stężenia hormonów łożyskowych działających antagonistycznie do insuliny i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę u części kobiet prowadzi do względnego niedoboru insuliny i wzrostu stężenia glukozy we krwi. W cukrzycy ciążowej decydującym elementem wpływającym na przebieg ciąży i szansę pomyślnego rozwiązania jest wczesne rozpoznanie cukrzycy.

Nie ma obecnie zgodności, jak powinno przebiegać wczesne rozpoznanie GDM.

W większości ośrodków na świecie stosuje się dwustopniowe rozpoznawanie GDM. W pierwszym etapie, w okresie 24–28 tygodnia ciąży, obecnie

Tabela 2. Częstość cukrzycy ciążowej w różnych regionach Polski [36]

Region	Cukrzyca (% badanej populacji)
Gdańsk	3,3
Kartuzy	3,9
Starogard Gdański	3,7
Wejherowo	3,8
Lublin	2,4
Toruń	2,0

wykonuje się najczęściej uproszczony test przesiewu z doustnym obciążeniem 50 g glukozy. Patologiczny wynik testu (stężenie glukozy w surowicy krwi żyłnej > 140 mg/dl) jest wskazaniem do wykonania testu diagnostycznego. Zaleca się, aby test przesiewu wykonywać albo u wszystkich ciężarnych, albo tylko u obciążonych czynnikami ryzyka cukrzycy.

Według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) u kobiet w ciąży należy wykonywać test diagnostyczny doustnym obciążeniem 75 g glukozy, stosując identyczne kryteria jak poza ciążą [37]. W niektórych krajach, głównie w Stanach Zjednoczonych, do rozpoznawania cukrzycy u kobiet w ciąży stosuje się test doustnego obciążenia 100 g glukozy [38]. W Polsce od prawie 10 lat stosuje się dwustopniowe rozpoznawanie GDM. Zgodnie z zaleceniami opracowanymi przez Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego u wszystkich ciężarnych podczas pierwszej wizyty należy oznaczyć stężenie glukozy we krwi na czczo [39]. Przy stężeniu glukozy w osoczu krwi żyłnej powyżej 105 mg/dl (5,8 mmol) należy wykonać test doustnego obciążenia 75 g glukozy. W okresie między 24 a 28 tygodniem ciąży u wszystkich kobiet bez dotychczas rozpoznanej cukrzycy należy wykonać test przesiewu z doustnym obciążeniem 50 g glukozy. Jeżeli stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej w 60 minucie testu będzie przekraczało 140 mg/dl, należy wykonać test doustnego obciążenia 75 g glukozy. Jeżeli wynik testu przesiewu jest patologiczny, a wynik testu diagnostycznego prawidłowy, w 32 tygodniu ciąży należy wykonać powtórnie test diagnostyczny doustnym obciążeniem glukozą.

Po rozwiązaniu należy przeprowadzić rediagnozę w celu ustalenia, czy zaburzenia tolerancji węglowodanów się utrzymują, a jeśli tak, to jaki jest to typ cukrzycy.

Cukrzyca ciążowa jest czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Ponieważ zaburzenia tolerancji glukozy w przebiegu cukrzycy ciążowej rozwijają się w drugiej połowie ciąży, nie wykazano zwiększonej częstości poronień i wad wrodzonych. Zwiększone stężenie glukozy w drugiej połowie ciąży jest przyczyną rozwoju wielu powikłań, z których najcięższym jest wewnątrzmaciczna śmierć płodu lub zgon noworodka w okresie okołoporodowym. Przyczyna wewnątrzmacicznej śmierci w GDM najczęściej wiąże się z pogorszeniem się funkcji łożyska i zmianami naczyniowymi będącymi konsekwencją niewyrównania cukrzycy. Obecnie dzięki umiejętności odpowiedniego prowadzenia ciąży wysokiego ryzyka, częstość tych powikłań w GDM jest zbliżona do obserwowanej w przebiegu ciąży fizjologicznej. Najczęstszym

powikłaniem ciąży w GDM, związanym z podwyższonym stężeniem glukozy w III trymestrze, jest nadmierna dla danego okresu ciąży masa płodu [40–42]. Praktycznym wykładnikiem makrosomii, przyjętym w różnych zaleceniach, jest urodzenie dziecka o masie powyżej 4000 g. Wykazano, że w III trymestrze ciąży, już przy średniej glikemii wynoszącej 120 mg/dl, częstość makrosomii jest 2 razy wyższa niż w przypadku ciąży fizjologicznej. Poza podwyższoną glikemią o masie urodzeniowej noworodka decydują inne czynniki, z których najważniejszym jest masa ciała matki. Konsekwencją zwiększonej masy ciała płodu jest wyższy odsetek cięć cesarskich i urazów porodowych.

Pomimo zwiększonej masy ciała noworodka dojrzałość tkanek w cukrzycy jest mniejsza, a konsekwencją tego jest wyższa częstość hiperbilirubinemii pourodzeniowej u noworodków. Innym częstym powikłaniem występującym w pierwszych 2 dobach po porodzie jest hipoglikemia u noworodka związana z podwyższonym stężeniem glukozy we krwi rodzącej w momencie oddzielenia się łożyska.

Leczenie cukrzycy u kobiet w ciąży

Leczenie cukrzycy u kobiet w ciąży powinno uwzględnić dwa istotne elementy. Pierwszy z nich to konieczność pełnego wyrównania zaburzeń metabolicznych wywołanych cukrzycą, co praktycznie oznacza dążenie do utrzymania podczas całej ciąży stężenia glukozy we krwi zbliżonego do wartości prawidłowych. Tkanki płodu są bardzo wrażliwe na wszelkie zaburzenia metabolizmu glukozy i nawet nieznaczna hiperglikemia, akceptowana w leczeniu cukrzycy u kobiet niebędących w ciąży, prowadzi do różnych, zależnych od okresu ciąży powikłań rozwoju płodu. Drugim ważnym elementem prowadzenia ciąży jest konieczność uwzględnienia zmian w zapotrzebowaniu na insulinę. W III trymestrze zapotrzebowanie na insulinę jest wyższe o 50–100% niż w okresie przed poczęciem. Największy wzrost zapotrzebowania na insulinę występuje w okresie 20–36 tygodnia ciąży [43] i wiąże się ze wzrostem insulinooporności spowodowanym zmianami postreceptorowymi.

Niezależnie od typu cukrzycy postępowanie diabetologiczne w ciąży jest podobne. Podstawowym celem leczenia jest osiągnięcie możliwie pełnej normoglikemii i pełne wyrównanie innych zaburzeń metabolicznych podczas całej ciąży. Leczenie hipoglikemizujące opiera się na klasycznej triadzie: diecie, odpowiednim do okresu i stanu ciąży wysiłku fizycznym oraz leczeniu farmakologicznym. W ciąży powikłanej cukrzycą ciążową w 40–60% przypadków można uzyskać wyrównanie cukrzycy, przynajmniej

przez przeważającą część ciąży, stosując dietę i wysiłek fizyczny.

Z leków hipoglikemizujących u kobiet w ciąży stosuje się tylko insulinę, preferując sposób wielokrotnych wstrzyknięć przy samokontroli glikemii prowadzonej za pomocą glukometru. W ciąży stosuje się również najczęściej 1 wstrzyknięcie insuliny długodziałającej wieczorem, 3 wstrzyknięcia insuliny krótkodziałającej przed każdym głównym posiłkiem. O algorytmie podawania insuliny decyduje jednak profil dobowy glikemii i stopień wyrównania zaburzeń metabolicznych. Zalecane wartości glikemii do rozpoczęcia podawania insuliny przedstawiono w tabeli 3. Podawanie kobietom w ciąży mieszanek insulinowych jest również możliwe. Należy jednak pamiętać o dążeniu do uzyskania pełnej normoglikemii, co wymaga dokładnego dostosowania dawki insuliny do aktualnego zapotrzebowania, które w ciąży jest zmienne. Stosowanie mieszanek insulinowych daje mniejszą elastyczność w szybkim reagowaniu na zmiany metaboliczne i dietetyczne. Innym problemem jest stosowanie analogów insuliny. Podawanie krótkodziałających analogów insuliny przy szybciej występującym w ciąży szczytem hiperglikemii poposiłkowej wydaje się szansą na uzyskanie lepszego wyrównania glikemii. Jednak krótszy czas działania wymaga częstszego podawania tych insulin. Ponadto przed zastosowaniem analogów insuliny powinny być znane wyniki wielośrodkowych badań dotyczących bezpieczeństwa ich podawania w czasie ciąży [44, 45]. Kobieta ciężarna nie powinna przyjmować doustnych leków hipoglikemizujących, zwłaszcza pochodnych sulfonylomocznika. Gdy kobieta zamierza zajść w ciążę lub już jest w ciąży, należy zrezygnować z ich podawania. Nie wykazano teratogenicznego działania pochodnych sulfonylomocznika, ale leki te przechodzą przez łożysko, stymulując wydzielanie insuliny przez trzustkę płodu [46].

Kontrola stopnia wyrównania cukrzycy u kobiet w ciąży opiera się na pomiarze stężenia glukozy we krwi i białek glikowanych. Oznaczanie obecności cukru w moczu nie ma znaczenia. Ponieważ u ciężarnych występuje niższy próg nerkowy dla glukozy,

Tabela 3. Zalecane wartości glikemii u kobiet w ciąży do rozpoczęcia podawania insuliny

	Stężenie glukozy [mg/dl (mmol/l)]	
	w pełnej krwi	w osoczu krwi żyłnej
Na czczo	≥ 95 (5,3)	≥ 105 (5,8)
1 h po posiłku	≥ 140 (7,8)	≥ 155 (7,6)
2 h po posiłku	≥ 120 (6,7)	≥ 130 (7,2)

znaczny odsetek tych kobiet ma cukromocz. Z białek glikowanych pomiar stężenia HbA_{1c} jest ogólnie akceptowany. Zaleca się, aby w ciąży stężenie HbA_{1c} było poniżej 6%. Stężenia fruktozaminy reprezentuje stopień glikacji albumin i odzwierciedla średnią wartość glikemii w okresie ostatnich 1–2 tygodni, podczas gdy HbA_{1c} w okresie około 2–3 miesięcy. Wydawało się, że pomiar stopnia glikacji albumin będzie bardziej przydatnym parametrem do oceny stopnia wyrównania cukrzycy u kobiet w ciąży, ale obecnie w praktyce klinicznej jest znacznie rzadziej stosowany niż HbA_{1c}.

Postęp w prowadzeniu ciąży wysokiego ryzyka, neonatologii i diabetologii przyczynił się do znacznej poprawy wyników osiąganych w ciąży powikłanej cukrzycą. Przeciwwskazania do zajścia w ciążę kobiet chorych na cukrzycę ograniczają się w praktyce zaledwie do najcięższych powikłań naczyniowych. Obecnie nie w pełni rozpoznany problemem są odległe komplikacje u dzieci z ciąży powikłanej cukrzycą [47]. Można uznać za udokumentowaną zależność między stopniem wyrównania cukrzycy u kobiet w ciąży a ryzykiem późniejszego wystąpienia otyłości czy cukrzycy typu 2 u dzieci tych matek. Wyniki niektórych badań wskazują jednak, że istnieje ryzyko wpływu cukrzycy na zaburzenia rozwoju psychomotorycznego w dzieciństwie. Wydaje się zatem, że prowadzenie ciąży powikłanej cukrzycą nie może się ograniczyć tylko do urodzenia zdrowego dziecka i utrzymania go przy życiu.

PIŚMIENNICTWO

1. During J.: Energy requirements of pregnancy. *Diabetes* 1991; 40 (supl. 2): 152–156.
2. Freinkel N.: Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980; 29: 1023–1025.
3. Freinkel N., Phelps R.L., Metzger B.E.: Intermediary Metabolism During Pregnancy. W: Sutherland H.W., Stowers J.M. red. *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn* 1978. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1979; 1–31.
4. The Expert Committee on the Diabetes and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1192.
5. O'Sullivan J.B.: Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes Care* 1991; 40 (supl. 2): 131–135.
6. Wilcox A., Weinberg C., O'Connor J. i wsp.: Incidence of early loss of pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319:189–194.
7. Miodovnik M., Skillman C., Holroyde J., Butler J., Wendel J., Siddiqi T.: Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 153: 439–442.
8. Miodovnik M., Lavin J., Knowles H., Holroyde J., Stys S.: Spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984; 150: 372–376.
9. Sutherland H., Pritchard C.: Increased incidence of spontaneous abortion in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 155: 135–138.

10. Miodovnik M., Mimouni F., Tsang R., Ammar E., Kaplan L., Siddiqi T.: Glycemic control and spontaneous abortion in insulin-dependent diabetic women. *Obstet. Gynecol.* 1966; 68: 366–369.
11. Kalter H.: Diabetes and spontaneous abortion: A historical review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 156: 1243–1253.
12. Ylino K., Aula P., Stenman U., Kesaniemi-Kuokkanen T., Teramo K.: Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high haemoglobin A_{1c} values in early pregnancy. *Br. Med. J.* 1984; 289: 345–346.
13. Milller E., Hare J., Cloherty J. i wsp.: Elevated maternal hemoglobin A_{1c} in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 1331–1334.
14. Rosenin B., Miodovnik M., Combs C., Khoury J., Siddiqi T.: Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 515–520.
15. Molsted-Pedersen L., Tygstrup I., Pedersen J.: Congenital malformation in newborn infants of diabetic women. Correlation with maternal diabetic vascular complication. *Lancet* 1964; 1: 1124–1125.
16. Kučera J.: Role and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J. Reprod. Med.* 1971; 6: 61–70.
17. Buchanan T., Denno K., Sipos G., Sadler T.: Diabetic teratogenesis. *In vitro* evidence for a multifactorial etiology with little contribution from glucose *per se*. *Diabetes* 1994; 43: 656–660.
18. Akazawa S., Akazawa M., Hashimoto M. i wsp.: Effects of hypoglycaemia on early embryogenesis in rat embryo organ culture. *Diabetologia* 1987; 30: 791–796.
19. Petersen M., Pedersen S., Greisen G., Pedersen J., Molsted-Pedersen L.: Early growth delay in diabetic pregnancy: relation to psychomotor development at age 4. *Br. Med. J.* 1988; 296: 598–600.
20. Pedersen J., Molsted-Pedersen L.: Early growth retardation in diabetic pregnancy. *Br. J. Med.* 1979; 1: 18–19.
21. American Diabetes Association: Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (supl. 1): S62–S65.
22. Kaplan J., Iqbal S., England B., Zawacki C., Herman W.: Is pregnancy in diabetic women associated with folate deficiency? *Diabetes Care* 1999; 22: 1017–1021.
23. American Diabetes Association: Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S82–S84.
24. Gaspard U., Lefebvre P.: Clinical aspects of the relationship between oral contraceptives, abnormalities in carbohydrate metabolism, and the development of cardiovascular disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 334–343.
25. Godsland I., Walton C., Felton C., Proudler A., Patel A.: Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 74: 64–70.
26. Samsioe G., Mattsson L.: Some aspects of the relationship between oral contraceptives, lipid abnormalities, and cardiovascular disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 354–358.
27. Khaw K., Peart W.: Blood pressure and contraceptive use. *Br. Med. J.* 1982; 285: 403–407.
28. Godsland J., Crook D., Simpson R. i wsp.: The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1375–1381.
29. Godsland J., Crook D., Wynn V.: Low-dose oral contraceptives and carbohydrate metabolism. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 348–353.
30. Taber L., Willett W., Stamper M. i wsp.: A prospective study of oral contraceptives and NIDDM among U.S. women. *Diabetes Care* 1997; 20: 330–335.
31. Rimm E., Manson J., Stampfer M. i wsp.: Oral contraceptive use and the risk of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia* 1992; 35: 967–972.
32. Kim C., Siscovick D., Sidney S., Lewis C., Kiefe C., Koepsell T.: Oral contraceptive use and association with glucose, insulin, and diabetes in young adult women. The CARDIA study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1027–1032.
33. Hannaford P., Kay C.: Oral contraceptives and diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1989; 299: 1315–1316.
34. Wójcikowski Cz.: Cukrzyca ciężarnych — problem końca XX wieku. *Diabetologia Polska* 1997; 4: 6–9.
35. Wójcikowski Cz., Lech M., Chęćka Z., Wierchowaska J., Łukaszuk K.: Wczesne rozpoznawanie cukrzycy ciążyowej w populacyjnych badaniach przesiewowych. *Gin. Pol.* 1997; 68: 297–301.
36. Wójcikowski Cz., Królikowska B., Konarzewska J. i wsp.: Częstość cukrzycy ciężarnych (GDM) w Polsce w badaniach przesiewowych. *Gin. Pol.* 2002 (w druku).
37. Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complication, 1999.
38. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 25 (supl. 1): S94–S95.
39. Zalecenia Zespołu Ekspertów do spraw wczesnego rozpoznawania cukrzycy w ciąży powołanego przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. *Diabetologia Polska* 1994; 1: 80–81.
40. Wójcikowski Cz.: Cukrzyca ciążowa. *Gin. Pol.* 1990; 61: 412–416.
41. Wójcikowski Cz.: Ciąża powikłana cukrzycą ciężarnych. *Diabetologia Polska* 1995; 2: 6–11.
42. Konarzewska J., Królikowska B., Olszewski J., Łukaszuk K., Wójcikowski Cz.: Czynniki predysponujące do wystąpienia cukrzycy u kobiet w ciąży. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2002; 2: 77–81.
43. Langer O.: Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (supl. 2): B91–B98.
44. Kitzmiller J., Main E., Ward B., Theiss T., Peterson.: Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999; 22: 874–875.
45. Edwards A.: Insulin Lispro and retinopathy in pregnancy. *Diabetes Care* 1999; 22: 1750–1751.
46. Coetzee E., Jacson W.: Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. *SA. Medical J.* 1984; 65: 635–637.
47. Manderson J., Mullan B., Patterson C., Hadden D., Traub A., McCance D.: Cardiovascular and metabolic abnormalities in the offspring of diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2002; 45: 991–996.