

## Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników postępowania u kobiet z cukrzycą

The Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians standards for the management of patients with diabetes

Ewa Wender-Ożegowska<sup>1</sup>, Dorota Bomba-Opoń<sup>2</sup>, Jacek Brązert<sup>3</sup>, Zbigniew Celewicz<sup>4</sup>,  
Krzysztof Czajkowski<sup>5</sup>, Paweł Gutaj<sup>1</sup>, Aneta Malinowska-Polubiec<sup>5</sup>,  
Agnieszka Zawiejska<sup>1</sup>, Mirosław Wielgość<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Rozrodczości, Katedra Położnictwa, Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej,  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych, Katedra Położnictwa, Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej,  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>4</sup>Klinika Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>5</sup>II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

### Wstęp

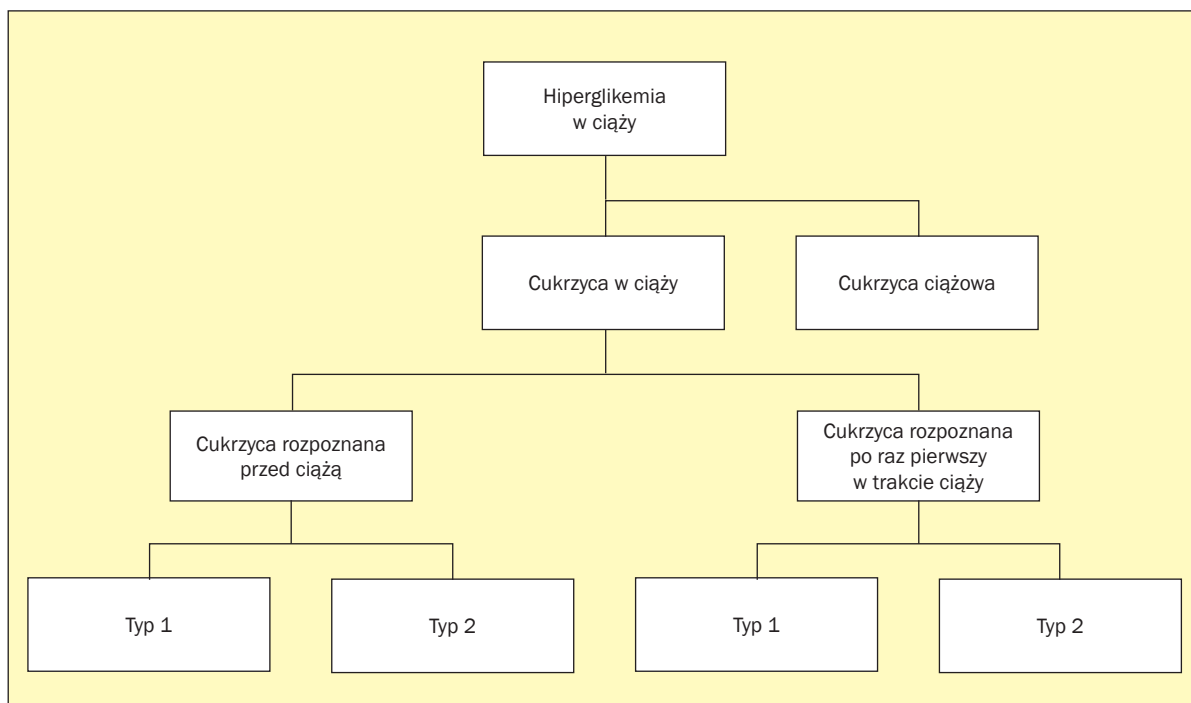
Poniższe standardy dotyczą opieki nad pacjentkami z cukrzycą, które planują ciążę, są w ciąży oraz w okresie połogu oraz kobiet, u których hiperglikemia po raz pierwszy jest rozpoznana w ciąży. Wytyczne te są uaktualnioną oraz uzupełnioną wersją publikowanych na łamach „Ginekologii Polskiej” Standardów z 2011 roku oraz ich aktualizacji z 2015 roku. Zmiany dotyczą przede wszystkim nomenklatury cukrzycy w ciąży, standardów jej diagnostyki oraz celów terapeutycznych określających zalecane wyrównanie metaboliczne cukrzycy w okresie ciąży. Założeniem opracowania poniższych standardów było przygotowanie ich zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*). Należy mieć jednak świadomość, iż istotna część standardów posiada ograniczoną siłę dowodu w świetle zasad EBM. Wynika to z faktu zasadniczego ograniczenia, jakim jest ciąża, szczególnie w zakresie prowadzenia badań randomizowanych, a większość badań prowadzonych w populacji kobiet ciężarnych ma charakter badań obserwacyjnych. W chwili obecnej brakuje badań randomizowanych analizujących różne aspekty prowadzenia ciąży powikłanej cukrzycą przedciążową, dlatego przygotowane standardy są oparte na podstawie przeglądu wielu badań obserwacyjnych, rekomendacji innych towarzystw naukowych, a część z nich ma charakter opinii eksperckich.

Standardy są dedykowane lekarzom sprawującym opiekę nad pacjentkami, które planują ciążę, są w ciąży oraz w okresie połogu. Poświęcone są również pacjentkom z cukrzycą oraz osobom odpowiedzialnym za organizację opieki zdrowotnej.

Cukrzyca jest najczęstszym powikłaniem metabolicznym wklajającym ciążę. Częstość występowania cukrzycy ciążowej (GDM, *gestational diabetes mellitus*) w Europie szacuje się na 5,4% z dynamiczną tendencją wzrostową [1]. Brakuje aktualnych statystyk dotyczących częstości występowania cukrzycy przedciążowej (PGDM, *pregestational diabetes mellitus*) w populacji europejskiej. W badaniu kohortowym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wykazano istotny wzrost częstości występowania zarówno cukrzycy typu 1 (PGDM1), jak i typu 2 (PGDM2) w ciąży. W przypadku PGDM 1 był to wzrost z poziomu 1,56/1000 ciąż w 1992 roku do 4,09/1000 ciąż w 2015 roku, natomiast w przypadku PGDM 2 z 2,34/1000 ciąż w 1995 roku do 10,62/1000 ciąż w 2012 roku [2].

W ostatnich latach pojawiły się nowe propozycje klasyfikacji zaburzeń tolerancji węglowodanów w ciąży. *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) proponuje podział [3] przedstawiony na rycinie 1.

W okresie ciąży Polskie Towarzystwo Diabetologiczne klasyfikuje te zaburzenia jako:



Rycina 1. Klasyfikacja zaburzeń tolerancji węglowodanów w ciąży według FIGO

- **cukrzycę przedciążową (PGDM)** – gdy w ciążę zachodzi kobieta chorująca już na cukrzycę (niezależnie od typu choroby);
- **hiperglikemię** po raz pierwszy rozpoznaną w trakcie ciąży (do tej grupy należy zaliczyć cukrzycę ciążową (GDM) oraz wykryte w czasie ciąży inne typy cukrzycy).

W poniższych standardach zaproponowano klasyfikację stosowaną od 2 lat przez PTD w celu ujednocnienia tych klasyfikacji na polskim gruncie.

### Definicja cukrzycy przedciążowej (PGDM) oraz jej znaczenie w okresie ciąży

Cukrzycą nazywa się grupę zaburzeń metabolicznych, których wspólną cechą jest hiperglikemia, będąca wynikiem bezwzględnego lub względnego niedoboru insuliny. Przewlekła hiperglikemia prowadzi do zaburzeń w metabolizmie białek, tłuszczów i gospodarki wodno-elektrolitowej. W konsekwencji tych zaburzeń może dochodzić do uszkodzenia różnych narządów i układów, a szczególnie naczyń krwionośnych, mięśnia sercowego, nerek, nerwów i narządu wzroku. Cukrzyca w okresie ciąży zależnie od stopnia wyrównania glikemii i obecności powikłań zwiększa ryzyko wielu powikłań zarówno matczynych, jak i płodowych, w tym poronień, wad wrodzonych, obumarć wewnątrzmacicznych, nadmiernego wzrastania płodu, urazów okołoporodowych, hipoglikemii oraz innych problemów adaptacyjnych u noworodka.

### Znaczenie rokownicze cukrzycy przedciążowej

Rokowanie dotyczące długości życia i ogólnego stanu zdrowia osób chorujących na cukrzycę na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat uległo znacznej poprawie. Niemniej jednak dla dobrego wyniku położniczego kluczowe znaczenie ma uzyskanie przez pacjentkę optymalnego wyrównania metabolicznego cukrzycy już w okresie planowania ciąży.

Mimo znaczącego postępu w diabetologii ryzyko powikłań diabetologicznych, położniczych i noworodkowych wciąż jest zamiennie wyższe u pacjentek z PGDM w porównaniu z pacjentkami bez cukrzycy. Z tych względów ciąża u pacjentki z cukrzycą powinna być bezwzględnie prowadzona w ośrodku specjalistycznym (III<sup>o</sup> referencyjności), dysponującym odpowiednio wykształconą kadrą fachową, mającą doświadczenie w prowadzeniu pacjentek ciężarnych z cukrzycą, i zapleczem diagnostyczno-lecznym. Zespół ten powinien składać się z:

- położnika;
- diabetologa;
- neonatologa;
- pielęgniarki edukacyjnej, dietetyka.

Ośrodek powinien mieć możliwość zapewnienia pacjentce innych niezbędnych konsultacji i leczenia, w szczególności nefrologicznego i okulistycznego.

Ciężarne chorujące na cukrzycę przedciążową klasyfikuje się w zależności od wieku zachorowania, czasu

**Tabela 1.** Klasyfikacja cukrzycy przedciążowej (modyfikacja klasyfikacji wg P. White)

Klasa A*	Wystarczające leczenie dietetyczne; dowolny czas trwania cukrzycy*
Klasa B** (B1 i B2)	Wystąpienie cukrzycy po 20. roku życia lub czas trwania cukrzycy do 10 lat**
Klasa C	Wystąpienie cukrzycy między 10. i 19. rokiem życia lub czas trwania cukrzycy 10–19 lat
Klasa D	Wystąpienie cukrzycy przed 10. rokiem życia lub czas trwania cukrzycy powyżej 20 lat lub obecna retinopatia prosta lub nadciśnienie tętnicze
Klasa R	Retinopatia proliferacyjna lub wylewy do ciała szklistego
Klasa F	Nefropatia; białkomocz przed ciążą powyżej 0,5 g/dobę
Klasa RF	Kryteria klasy R i F
Klasa H	Choroba niedokrwienności serca, kardiomiopatia
Klasa T	Stan po przeszczepie nerki

\*Pacjentki z nieprawidłową glikemią na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) oraz z upośledzoną tolerancją glukozy (IGT)

\*\*Cukrzyca typu 2 przed ciążą

trwania cukrzycy i obecności lub braku przewlekłych powikłań cukrzycy (zmodyfikowana klasyfikacja wg White). **Klasyfikacja ta ma znaczenie prognostyczne dla losu ciąży i ciężarnej.**

Wobec rosnącej populacji ciężarnych z cukrzycą typu 2 rozpoznaną przed ciążą, zespół proponuje wprowadzenie kategorii B2 dla tych kobiet w celu ułatwienia analizy wyniku położniczego w tej grupie ciężarnych, która stanowi nowy i narastający problem położniczy (tab. 1).

## Model opieki nad ciężarnymi z cukrzycą przedciążową

### Przygotowanie do ciąży

Wszystkie kobiety z cukrzycą w okresie planowania ciąży, w czasie ciąży i w połogu powinny pozostawać pod opieką zespołu diabetologiczno-położniczego, mającego doświadczenie w tej dziedzinie. Celem takiego postępowania jest optymalizacja leczenia cukrzycy (w tym edukacja diabetologiczna i dietetyczna), ocena i ewentualne leczenie przewlekłych powikłań cukrzycy.

Pacjentki, które planują ciążę, powinny być informowane o fakcie, iż ryzyko powikłań ciąży rośnie wraz z czasem trwania cukrzycy, obecności powikłań narządowych cukrzycy oraz stopniem wyrównania metabolicznego.

Z uwagi na potwierdzony klinicznie negatywny wpływ hiperglikemii w I trymestrze ciąży u ciężarnej z cukrzycą na rozwój jej potomstwa, głównym celem zarówno diabetologów, jak i położników powinno być dążenie do jak najszerszego objęcia opieką kobiet z cukrzycą **jeszcze w okresie planowania ciąży**, najlepiej około 3–6 miesięcy przed planowanym zapłodnieniem.

Podkreśla się również rolę możliwie wczesnej edukacji pacjentek już w wieku dojrzwania. Poza wymiernymi korzyściami zdrowotnymi, planowanie ciąży u pacjentek z cukrzycą przedciążową pozwala również istotnie zredukować koszty opieki zdrowotnej [4, 5].

**U pacjentek z cukrzycą planujących ciążę poza kontrolą glikemii należy ocenić funkcję nerek, dno oka, gospodarkę lipidową, ocenić funkcję tarczycy, a także ciśnienie tętnicze krwi, jak również stan układu krążenia i obecność ewentualnej neuropatii. Należy poinformować pacjentkę, że ciąża nie jest niezależnym czynnikiem indukującym progresję powikłań naczyniowych [6–9].**

Wszystkie pacjentki w wieku prokreacyjnym chorujące na cukrzycę powinny uzyskać dostosowaną do wieku informację dotyczącą możliwych, często nieodwracalnych konsekwencji nieplanowanej ciąży dla zdrowia potomstwa, w szczególności wad wrodzonych.

### Antykoncepcja w cukrzycy

Nieodzownym elementem planowania ciąży jest dobór odpowiedniej metody antykoncepcyjnej. Dotyczy to zarówno tych pacjentek, które w danej chwili nie planują macierzyństwa, oraz tych, które je rozważają.

Należy informować pacjentki, iż cukrzyca *per se* nie stanowi przeciwwskazania do doustnej antykoncepcji hormonalnej. Pacjentki powinny być oceniane po kątem standardowych przeciwwskazań do antykoncepcji hormonalnej i powinny móc wybrać preferowaną przez siebie, skuteczną metodę antykoncepcyjną, mając świadomość o ryzyku związanym z nieplanowaną ciążą [10]. U pacjentek z cukrzycą trwającą ponad 20 lat lub powikłaniami naczyniowymi (nefropatia/retinopatia/neuropatia) zaleca się stosowanie wkładek wewnątrzmacicznych lub jednoskładnikowych preparatów gestagennych [11].

### Docelowe wartości glikemii

Zaleca się, by pacjentka stosowała antykoncepcję do czasu uzyskania optymalnego wyrównania metabolicznego cukrzycy. **W okresie planowania ciąży** oraz w ciąży niezbędne jest uzyskanie wartości glikemii na czczo i przed posiłkami: 70–90 mg/dl (3,9–5,0 mmol/l); maksymalna glikemia w 1. godzinie po rozpoczęciu posiłku:

< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l); między godziną 2.00 a 4.00 > 70–90 mg/dl (> 3,9–5,0 mmol/l).

Dla oceny retrospektywnej skuteczności leczenia w ostatnich 3 miesiącach służy badanie hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>). Rekomenduje się w okresie planowania ciąży i w I trymestrze odsetek HbA<sub>1c</sub> < 6,5%, a w kolejnych trymestrach ciąży < 6,0%.

Odsetek HbA<sub>1c</sub> < 6,5% (48 mmol/mol) w okresie poprzedzającym zapłodnienie jest związany z najniższym ryzykiem występowania wad wrodzonych u potomstwa [12, 13].

Prezentowane wyżej cele terapeutyczne leczenia cukrzycy stanowią optymalne wyrównanie metaboliczne. U pacjentek, które nie są w stanie w sposób bezpieczny (ryzyko hipoglikemii) osiągnąć prezentowanych celów terapeutycznych, proponuje się ich złagodzenie, opierając się na doświadczeniu klinicznym oraz indywidualizacji opieki.

Kobiety z cukrzycą typu 2, leczone lekami doustnymi wymagają już w okresie planowania ciąży zastosowania insulinoterapii.

Dopuszcza się jedynie stosowanie metforminy u kobiet z cukrzycą typu 2 w okresie przedkonceptyjnym w dawkach terapeutycznych, w sytuacji gdy zapewnią ona optymalną kontrolę wyrównania metabolicznego.

Każdy lekarz mający pod swoją opieką pacjentkę chorującą na cukrzycę typu 2 w wieku prokreacyjnym powinien regularnie omawiać z nią plany dotyczące prokreacji i informować o konieczności planowania ciąży, ze względu na istnienie w tej populacji kobiet złożonych czynników ryzyka niepowodzenia położniczego: częste współistnienie otyłości, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego leczonego lekami przeciwwskazanymi w ciąży, starszy wiek rozrodczy pacjentek, brak nawyków intensywnej samokontroli glikemii.

### Ocena narządu wzroku

Pacjentki z cukrzycą, które rozpoczynają planowanie ciąży, należy poinformować o zalecanej ocenie dna oka, jeśli nie odbyły jej w ostatnich 6 miesiącach i następnie corocznie, jeśli nie stwierdza się retinopatii w trakcie pierwszej oceny.

Należy poinformować pacjentkę, która planuje ciążę, iż zbyt szybka poprawa wyrównania metabolicznego cukrzycy może doprowadzić do pogorszenia zmian na dnie oka [14, 15].

### Ocena funkcji nerek

Pacjentki z cukrzycą, które rozpoczynają planowanie ciąży, należy poinformować o zalecanej ocenie funkcji nerek uwzględniającej ocenę albuminurii przed odstawieniem antykoncepcji. W razie nieprawidłowych wyników badań oceniających funkcję nerek (kreatynina w surowicy  $\geq 120 \mu\text{mol/litr}$  i/lub stosunek albumina w moczu:

kreatynina > 30 mg/mmol i/lub obliczony współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pacjentka powinna być skierowana do nefrologa.

Pacjentki powinny zostać poinformowane, iż zaawansowana choroba nerek istotnie zwiększa ryzyko powikłań ciąży, w tym stanu przedrzucawkowego, porodu przedwczesnego oraz jego konsekwencji w postaci wcześniactwa, co ważne – ryzyko to rośnie wraz ze stopniem zaawansowania choroby. Opisywane są również przypadki progresji choroby nerek w ciąży [16–18].

### Ocena układu krążenia

Pacjentki z niższymi czynnikami ryzyka powinny w okresie planowania ciąży odbyć konsultację kardiologiczną [19, 20]:

- obecność objawów sugerujących chorobę wieńcową, ograniczenie tolerancji wysiłku i/lub niewydolności serca;
- nieprawidłowy zapis spoczynkowego EKG – podawany przez pacjentkę w wywiadzie;
- współistnienie zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych lub obwodowych (w wywiadzie);
- czas trwania cukrzycy > 15 lat;
- obecność, poza cukrzycą, dwóch lub więcej czynników choroby niedokrwiennej serca:
  - wiek powyżej 35 lat;
  - nieprawidłowe parametry gospodarki lipidowej;
  - nadciśnienie tętnicze;
  - palenie tytoniu;
  - wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnego występowania miażdżycy;
  - obecność albuminurii (mikroangiopatii);
  - obecność neuropatii autonomicznej (makroangiopatia).

**Choroba wieńcowa skutecznie leczona (farmakologicznie, interwencyjnie i/lub operacyjnie) nie stanowi per se przeciwwskazania do zajścia w ciążę [21].**

### Ocena funkcji tarczycy

Ocena zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [22, 23].

### Suplementacja kwasem foliowym

Pacjentki planujące ciążę powinny rozpocząć stosowanie kwasu foliowego co najmniej 12 tygodni przed zajściem w ciążę i kontynuować jego stosowanie w okresie ciąży, porodu oraz laktacji.

Rekomendowaną suplementacją u kobiet z grupy podwyższonego ryzyka (cukrzyca przedciążowa typu 1 i 2) są foliany w dawce 0,4 mg/dobę powiększone o kolejne 0,4 mg, najlepiej w formie aktywnych folianów. W suple-

mentacji zaleca się preparaty wzbogacone dodatkowo o witaminę B12 [24].

### Suplementacja witaminą D

Rekomendowana dawka suplementacyjna dla ciężarnej wynosi 1,5–2 tysiące IU dziennie, podczas gdy rekomendowana dawka suplementacyjna dla osoby o wskaźniku masy ciała (BMI, *body mass index*) > 30 kg/m<sup>2</sup> może wynieść do 4 tysiące IU/dobę [25].

### Bezpieczeństwo stosowania wybranych leków we wczesnej ciąży

Inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora dla angiotensyny II oraz statyny powinny być odstawione przed zajściem w ciążę lub możliwie jak najszybciej po rozpoznaniu ciąży [26–28].

Insuliny ludzkie są od dawna stosowane w ciąży powikłanej cukrzycą, a ich bezpieczeństwo jest udowodnione. W insulinoterapii ciężarnych są stosowane przede wszystkim rekombinowane insuliny ludzkie o krótkim czasie działania, krótkodziałające analogi insuliny: lispro oraz aspart, rekombinowane insuliny ludzkie o przedłużonym czasie działania (tzw. insuliny NPH) oraz długodziałający analog insuliny Detemir (wszystkie wymienione grupy preparatów mają kategorię B wg FDA). Krótkodziałający analog insuliny Glulisine oraz długodziałający analog insuliny Glargine ma kategorię C wg FDA. Brakuje obecnie kategoryzacji FDA dla analogu długodziałającego Degludec.

Inne leki przeciwcukrzycowe są klasyfikowane przez FDA jako kategoria B (metformina), kategoria C (pochodne sulfonilomocznika, pioglitazon, dapagliflozyna, analogi GLP-1) lub w międzynarodowym piśmiennictwie brakuje wystarczających danych na temat wpływu leku na ciążę (antagoniści DPP4).

Odradza się ciążę kobiecie chorującej na cukrzycę w niżej wymienionych sytuacjach klinicznych:

- nefropatia manifestująca się klirenssem kreatyniny poniżej 40 ml/min;
- niepoddająca się leczeniu retinopatia proliferacyjna;
- powikłania sercowe:
  - zaawansowana choroba niedokrwienna serca niepoddająca się leczeniu, kardiomiopatia przerostowa lub ciężkie upośledzenie funkcji komory systemowej (LVEF < 30%, NYHA III/IV);
  - kardiomiopatia okołoporodowa w przeszłości z jakimkolwiek resztkowym upośledzeniem lewej komory;
- autonomiczna neuropatia z zajęciem układu bódźco-przewodzącego serca lub przewodu pokarmowego.

Należy jednak podkreślić, że decyzja należy do pacjentki, niemniej musi być ona poinformowana przez specjalistów z danej dziedziny o ryzyku, jakie niesie w tych przypadkach ciąża dla jej zdrowia i życia.

### Opieka nad pacjentką z cukrzycą przedciążową w okresie ciąży

W przypadku rozpoznania ciąży u pacjentek, które jej nie planowały i tym samym nie pozostają pod opieką ośrodka referencyjnego, wskazane jest jak najszybsze skierowanie ich do takiego ośrodka.

Podstawą terapii cukrzycy jest dążenie do osiągnięcia celów terapeutycznych w zakresie kontroli glikemii (patrz punkt dotyczący celów terapeutycznych w okresie planowania ciąży). W zależności od okresu ciąży glikemia wywiera nieco inny wpływ na rozwijający się płód. W I trymestrze ciąży indukuje zwiększoną ilość wad rozwojowych i poronień [29, 30].

Negatywny wpływ hiperglikemii jest pewnym continuum – proporcjonalnie do stopnia hiperglikemii rośnie ryzyko niepowodzeń, a najlepsze wyniki uzyskuje się, gdy wartości glikemii są zbliżone do wartości uznanych za docelowe [31, 32].

Należy poinformować pacjentkę, że należy również unikać zbyt niskich wartości glikemii z uwagi na ryzyko hipoglikemii ciężarnej oraz zbyt niskiej masy ciała płodu [20, 33].

Pacjentka powinna być poinformowana, iż ciąża może istotnie wpływać na kontrolę glikemii, zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii oraz typowo wiąże się ze wzrostem zapotrzebowania na insulinę, zwłaszcza w jej drugiej połowie.

Opieka nad każdą pacjentką z cukrzycą przedciążową powinna być zindywidualizowana. Z uwagi na specyfikę ciąży powikłanej cukrzycą rutynowe wizyty kontrolne w ośrodku referencyjnym powinny mieć miejsce nie rzadziej niż co 2 tygodnie.

### Insulinoterapia

Insulinoterapia jest zalecaną formą farmakoterapii w okresie ciąży niezależnie od typu cukrzycy.

W badaniach wykazano przewagę stosowania szybko działających analogów insuliny (aspart i lispro) nad insulinami ludzkimi w zakresie kontroli glikemii popożywkowej. Nie wykazano natomiast istotnych różnic w zakresie wyników położniczych [34].

Pacjentki leczone insuliną powinny być informowane o konieczności posiadania szybko działającej postaci glukozy (dekstroza w pastylkach, napoje zawierające glukozę) na wypadek wystąpienia hipoglikemii.

W przypadku ciężkiej hipoglikemii zaleca się podanie glukagonu, dlatego każda pacjentka z cukrzycą typu 1 powinna zostać wyposażona w ten lek. Szkolenie z zakresu stosowania glukagonu powinno objąć zarówno pacjentkę, jak i członków rodziny pacjentki.

W dostępnych badaniach z randomizacją nie wykazano różnic w zakresie wyników położniczych pomiędzy pacjentkami z cukrzycą typu 1 stosującymi insulinoterapię metodą wielokrotnych wstrzyknięć (MDI, *multiple*

daily injections of insulin) oraz pacjentkami stosującymi pompy insulinowe (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*) [35]. Decyzja o włączeniu pompy insulinowej u pacjentki stosującej metodę wielokrotnych wstrzyknięć powinna być oparta na analizie indywidualnej sytuacji klinicznej. Terapia z zastosowaniem pompy insulinowej może być szczególnie wskazana u pacjentek z nawracającymi epizodami hipoglikemii szczególnie w godzinach nocnych [36]. W tej grupie pacjentek mogą również znaleźć zastosowanie systemy do ciągłego monitorowania glikemii (CGMS, *continuous glucose monitoring system*) [37, 38].

### Dieta cukrzycowa

Dieta cukrzycowa jest podstawą leczenia cukrzycy. Pacjentka z cukrzycą przedciążową powinna otrzymać zindywidualizowaną poradę dietetyczną uwzględniającą takie parametry, jak: przedciążowe BMI, poziom aktywności fizycznej, zalecany przyrost masy ciała w ciąży, dynamikę wzrastania płodu. Nadmierny przyrost masy ciała ciężarnej jest związany z większym ryzykiem makrosomii płodu, potęgując ryzyko urazów okołoporodowych, cięć cesarskich i otyłości w przyszłości [20].

W trakcie pierwszej wizyty ciążyowej na podstawie przedciążowego BMI powinno się ustalić zakres prawidłowego przyrostu masy ciała w ciąży (tab. 2).

Należy opracować z pacjentką plan spożywania posiłków oparty na w miarę stałych godzinach spożywania posiłków głównych i przekąsek, zawierających odpowiednią ilość kalorii, produktów białkowych (1,1 g/ kg/dobę), tłuszczu (z maksymalną ilością tłuszczu nasyconych < 10%) oraz zawierającą 175 g przyswajalnych węglowodanów na dobę.

Podstawowe założenia diety cukrzycowej przewidują jej zbilansowany skład (40–45% węglowodanów przede wszystkim o niskim indeksie glikemicznym oraz bogatych w skrobię oporną, z ograniczeniem produktów z mąki wysoko oczyszczonej; 30% białka pochodzenia zwierzęcego i roślinnego w równych ilościach; 20–30% tłuszczów, z przewagą wielonienasyconych tłuszczów roślinnych bogatych w kwasy tłuszczowe omega-3 oraz dobową podaż

kaloryczną dostosowaną do wyjściowego BMI ciężarnej, aktywności fizycznej oraz wieku. Zasadniczo przyjmuje się, że ciężarna o prawidłowej wyjściowej masie ciała powinna spożywać 30 kcal na kilogram masy ciała na dobę, a dobowa dawka kalorii dla ciężarnej powinna wynosić pomiędzy 1800 a 2500 kcal.

Dobowy jadłospis ciężarnej powinien być zrealizowany w formie trzech posiłków głównych oraz trzech przekąsek (I i II śniadanie, obiad, podwieczorek, kolacja, przekąska przed snem). Owoce i węglowodany proste powinny wchodzić w skład posiłków głównych. Taki rozkład posiłków i skład diety zapewnia stabilny transfer substancji odżywczych do płodu i pozwala na lepszą kontrolę metaboliczną cukrzycy. Szczególnie istotny jest niewielki posiłek spożywany przed snem, ponieważ zabezpiecza on ciężarną przed hipoglikemią nocną i ketogenezą głodową. Posiłek ten powinien zawierać około 25 g węglowodanów o niskim indeksie glikemicznym lub produkty zawierające skrobię oporną. Poranna ketonemia u źle wyrównanej pacjentki z cukrzycą może korelować z niższym rozwojem intelektualnym potomstwa i upośledzeniem ruchowym [40].

### Monitorowanie glikemii

Każdej pacjentce z cukrzycą przedciążową stosującej intensywną czynnościową insulinoterapię zaleca się codzienną kontrolę glikemii rano na czczo, przed i godzinę po posiłkach oraz przed snem. Okresowo również wskazana jest kontrola nocnych glikemii, między 2 a 4 w nocy. Pacjentki z cukrzycą typu 2 będące na diecie lub stosujące pojedynczą dawkę insuliny o pośrednim czasie działania lub długodziałającej powinny kontrolować glikemię na czczo i godzinę po posiłkach (tab. 3).

### Ocena w kierunku kwasicy ketonowej

Pacjentka z cukrzycą typu 1 powinna posiadać paski do monitorowania obecności ketonów w moczu. Pomiar ketonów w moczu powinno się dokonywać w momencie, gdy wartość glikemii utrzymuje się powyżej 200 mg/dl i w razie ich obecności należy się zgłosić do lekarza [20].

**Tabela 2.** Zalecany przez Instytut Medycyny (Insitute of Medicine, Stany Zjednoczone) przyrost masy ciała w trakcie ciąży w odniesieniu do przedciążowego BMI oraz dobową podaż kalorii [39]

BMI ciężarnej w kg/m <sup>2</sup> przed zajęciem w ciąży/ewentualnie na pierwszej wizycie położniczej	Rekomendowany przyrost masy ciała w ciąży w kg	Rekomendowana podaż kcal na kg masy ciała
< 19,8	12,5–18,0	35–40
19,8–26,0	11,5–15,9	30–32
26,1–29,0	7,0–11,4	25–30
29,1–34,9	< 7,0	24–25
> 35,0	< 7,0	15–17

**Tabela 3.** Wartości docelowe glikemii u kobiety ciężarnej – samokontrola za pomocą glukometru [PTD 2017]

Pomiar glikemii	Wartość glikemii	
	mg/dl	mmol/l
Na czczo	70–90	3,9–5,0
Godzina po posiłku	< 140	< 7,8
Między 2.00 a 4.00 w nocy	> 70–90	> 3,9–5,0
Średnia dobowa glikemia	< 110*	6,1

\*Kitzmilller 2008 [20]

W przypadku podejrzenia kwasicy ketonowej pacjentka powinna zostać skierowana do ośrodka dysponującego zarówno oddziałem intensywnej opieki medycznej, jak i oddziałem położniczym.

### Ocena narządu wzroku

Pacjentki z cukrzycą przedciążową, które nie miały przeprowadzonej oceny dna oka w ostatnich 3 miesiącach, powinny ją odbyć w najbliższym możliwym terminie i następnie w 28. tygodniu ciąży. Pacjentki z retinopatią stwierdzoną w trakcie pierwszej wizyty powinny odbyć dodatkową ocenę dna oka między 16. a 20. tygodniem ciąży.

Pacjentki ze stwierdzoną retinopatią powinny być poddane kontroli okulistycznej w ciągu 6 miesięcy po porodzie.

W przypadku stwierdzenia w ciąży progresji retinopatii (neowaskularyzacji), klinicznie znamiennego obrzęku plamki należy rozważyć laseroterapię.

Sam fakt występowania retinopatii u pacjentki nie powinien stanowić wskazania do rozwiązania ciąży cięciem cesarskim. Zalecenia dotyczące wskazań okulistycznych do porodu cięciem cesarskim powinien ustalić okulista mający doświadczenie w prowadzeniu pacjentek z retinopatią cukrzycową. Niemniej w sytuacji zagrożenia wylewem krwotocznym w przypadku neowaskularyzacji należy unikać silnego parcia w drugim okresie porodu lub zaproponować cięcie cesarskie [20].

### Ocena funkcji nerek

Jeśli ocena funkcji nerek nie była przeprowadzona w ciągu ostatnich 3 miesięcy, powinna być wykonana w trakcie pierwszej wizyty w ośrodku referencyjnym. Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest nieprawidłowe (kreatynina w surowicy  $\geq 120 \mu\text{mol/litr}$  i/lub stosunek albumina w moczu: kreatynina  $> 30 \text{ mg/mmol}$  lub stężenie białka w dobowej zbiórce moczu przekracza  $0,5 \text{ g/24 h}$ ), pacjentka powinna zostać skonsultowana przez nefrologa.

Obliczony współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) nie powinien być stosowany do oceny funkcji nerek w okresie ciąży.

Należy dążyć do bardzo precyzyjnej kontroli i leczenia nadciśnienia tętniczego, jak również ewentualnie rozwiniętego nadciśnienia ciążowego. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego u ciężarnych z cukrzycą, wynikające z badań obserwacyjnych, dające szansę na ograniczenie progresji zmian nerkowych i zapobieganie preeklampsji, to wartości  $110-129/65-79 \text{ mm Hg}$  [41, 42].

Lekami zalecanymi do leczenia nadciśnienia w ciąży powikłanej cukrzycą są: metyldopa, długodziałające blokery kanału wapniowego oraz selektywne beta blokery. Pacjentki powinny kontrolować zarówno spożycie soli, jak i masę ciała [43].

### Profilaktyka stanu przedrzucawkowego

Pacjentki z cukrzycą przedciążową (typu 1 i typu 2) powinny przyjmować kwas acetylosalicylowy w dawce  $1 \text{ mg/kg}$  masy ciała ( $75-150 \text{ mg/dobę}$ ) od 12. tygodnia ciąży do 34. tygodnia ciąży [44–48]. W opinii Zespołu profilaktyka powinna być szczególnie wskazana u pacjentek z długotrwałą cukrzycą z powikłaniami naczyniowymi oraz u pacjentek z wywiadem w kierunku stanu przedrzucawkowego w poprzednich ciążach.

### Hiperglikemia rozpoznana po raz pierwszy w ciąży

#### Hiperglikemia rozpoznana po raz pierwszy w ciąży – definicja, klasyfikacja i kryteria rozpoznania

Hiperglikemia rozpoznana po raz pierwszy w ciąży jest definiowana jako różnego stopnia zaburzenia tolerancji glukozy, które po raz pierwszy wystąpiły lub zostały wykryte w trakcie ciąży. Dominującą grupę wśród tych ciężarnych stanowią kobiety, u których hiperglikemia rozwinęła się w ciąży jako zaburzenie wynikające z niedostatecznej kompensacji naturalnych procesów zachodzących w ciąży.

U pewnego odsetka ciężarnych cukrzyca (głównie typu 2) istniała już przed ciążą, ale nie została wykryta. Aby uwzględnić tę różnicę, mającą znaczenie rokownicze dla ciężarnej i płodu, obecnie proponuje się klasyfikację i rozpoznanie, jak poniżej [19, 49, 50]:

- **cukrzyca rozpoznana w ciąży (DIP, *diabetes in pregnancy*)** – gdy wartości glikemii stwierdzone u ciężarnej przekraczają wartości uprawniające do rozpoznania klinicznie jawnej cukrzycy, tzn.:
  - glikemia na czczo  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l) lub
  - glikemia w 2. godzinie po obciążeniu doustnym 75 g glukozy (75 g OGTT)  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) lub
  - glikemia przygodna  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l), której towarzyszą objawy kliniczne hiperglikemii;
- **cukrzyca ciążowa** – gdy wartości glikemii stwierdzone u ciężarnej spełniają przynajmniej jedno z kryteriów diagnostycznych podanych w tabeli 4. Ze względu na leczenie wyróżnia się dwie klasy cukrzycy ciążowej:
  - G1DM – dla uzyskania normoglikemii wystarcza leczenie dietetyczne;
  - G2DM – dla uzyskania normoglikemii konieczna jest farmakoterapia.

### Wpływ hiperglikemii rozpoznanej w ciąży na rozwój płodu, stan noworodka i dalsze jego losy

W ciąży powikłanej hiperglikemią po raz pierwszy rozpoznanej w ciąży zaburzenia gospodarki węglowodanowej i towarzyszące jej często zaburzenia gospodarki lipidowej występują najczęściej w drugiej połowie ciąży. Głównym zaburzeniem jest więc nadmierna masa płodu (LGA – przekraczająca 90. centyl dla danego wieku ciążowego) lub makrosomia definiowana jako bezwzględna masa płodu powyżej 4200 g. Mogą one prowadzić do dystocji barkowej oraz urazów okołoporodowych, a także mogą być związane z rosnącym odsetkiem porodów zabiegowych.

W grupie noworodków z nadmierną urodzeniową masą ciała dochodzi często do licznych zaburzeń metabolicznych, w tym najczęściej do hipoglikemii we wczesnym okresie poporodowym oraz większego ryzyka rozwoju chorób, takich jak: otyłość, cukrzyca typu 2, choroby układu krążenia. W przeprowadzonych w ostatnich latach badaniach randomizowanych wykazano, że nieleczone, nawet umiarkowane zaburzenia tolerancji węglowodanów wiążą się ze zwiększonym ryzykiem występowania powikłań noworodkowych, a wdrożenie leczenia ogranicza ich występowanie.

## Wykrywanie cukrzycy w ciąży – schemat postępowania

### Algorytm diagnostyczny hiperglikemii w ciąży

Oznaczenie stężenia glukozy na czczo powinno być zlecone przez ginekologa jako rutynowe badanie laboratoryjne w momencie objęcia opieką położniczą kobiety zgłaszającej się we wczesnej ciąży. Ze względu na specyfikę metabolizmu węglowodanów w ciąży celowe wydaje się poinstruowanie ciężarnej przed wykonaniem badania, że przerwa między wieczornym posiłkiem a wykonaniem badania powinna wynosić 8–10 godzin, ale nie więcej, gdyż przedłużone głodzenie może skutkować podwyższoną glikemią na czczo.

- stężenie glukozy na czczo poniżej 92 mg/dl i brak czynników ryzyka cukrzycy ciążowej – ciężarna powinna zostać zakwalifikowana do diagnostyki w kierunku cukrzycy w ciąży między 24. a 28. tygodniem ciąży;
- stężenie glukozy na czczo poniżej 92 mg/dl i obecny  $\geq 1$  czynnik ryzyka cukrzycy ciążowej:
  - BMI przed ciążą  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,
  - przebyte cukrzyce ciążowej w poprzedniej ciąży,
  - dodatni wywiad w kierunku cukrzycy typu 2 użeńskich krewnych pierwszego stopnia,
  - urodzenie dziecka o masie 4,5 kg i więcej
 zlecić niezwłocznie wykonanie testu doustnego obciążenia 75 g glukozy (75 g OGTT), jeżeli wynik testu będzie prawidłowy, zlecić powtórnie wykonanie 75 g OGTT między 24. a 28. tygodniem ciąży;
- stężenie glukozy na czczo 93–125 mg/dl – zlecić niezwłoczne wykonanie testu doustnego obciążenia 75 g glukozy;
- stężenie glukozy na czczo 126 mg/dl i więcej – zlecić niezwłoczne powtórzenie badania; jeżeli wynik ponownego badania wyniósł  $\geq 126$  mg/dl, należy postawić rozpoznanie „cukrzyca rozpoznana w ciąży” i niezwłocznie przekazać ciężarną do ośrodka referencyjnego zajmującego się ciężarnymi z cukrzycą, bez wykonywania testu doustnego obciążenia glukoza; jeżeli wynik ponownego badania wyniósł 125 mg/dl lub mniej, należy niezwłocznie zlecić wykonanie testu doustnego obciążenia 75 g glukozy;
- stężenie glukozy w drugiej godzinie testu  $\geq 200$  mg/dl – postawić rozpoznanie „cukrzyca rozpoznana

Tabela 4. Kryteria rozpoznania cukrzycy ciążowej [WHO 2013, IADPSG]

Czas wykonania oznaczenia	Stężenie glukozy w osoczu	
	[mg/dl]	[mmol/l]
Na czczo	92–125	5,1–6,9
60. minuta	$\geq 180$	$\geq 10$
120. minuta	153–199	8,5–11,0



- na w ciąży” i niezwłocznie przekazać ciążarną do ośrodka referencyjnego zajmującego się ciążarnymi z cukrzycą;
- stwierdzenie przygodnej glikemii testu  $\geq 200$  mg/dl – postawić rozpoznanie „cukrzyca rozpoznana w ciąży” i niezwłocznie przekazać ciążarną do ośrodka referencyjnego zajmującego się ciążarnymi z cukrzycą, bez wykonywania testu doustnego obciążenia glukozą;
  - u pacjentki leczonej dietą z powodu rozpoznania przed ciążą upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) lub nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG) należy w momencie potwierdzenia ciąży rozpoznać cukrzycę przedciążową klasy A i skierować do ośrodka referencyjnego zajmującego się ciążarnymi z cukrzycą, bez wykonywania testu doustnego obciążenia glukozą;
  - jeżeli pacjentka jest leczona przed ciążą metforminą z powodu insulinooporności, proponuje się kontynuację farmakoterapii do końca I trymestru w połączeniu z kontrolą glikemii na czczo i godzinę po głównych posiłkach, a następnie wykonanie 75 g OGTT 7 dni po zakończeniu leczenia metforminą.

#### Warunki wykonywania testu doustnego testu obciążenia 75 g glukozy

Do diagnostyki hiperglikemii w ciąży rekomenduje się obecnie procedurę jednostopniową w postaci doustnego testu obciążenia 75 g glukozy wykonanego na czczo. Metodą zalecaną jest wykonywanie badania w osoczu krwi żyłnej:

- test powinien być wykonany 8–10 godzin od ostatniego posiłku;
- przynajmniej 3 dni przed wykonaniem badania ciążarna powinna stosować dietę o standardowej zawartości węglowodanów (nie mniej niż 150 g węglowodanów, przy zwykłej aktywności fizycznej);
- roztwór podawany do wypicia to 75 g glukozy rozpuszczone w 250–300 ml wody i spożyte w ciągu 5 minut;
- w trakcie badania pacjentka powinna siedzieć, nie przyjmować pożywienia i nie palić papierosów;
- krew do badania pobiera się na czczo, godzinę i 2 godziny po wypiciu roztworu glukozy;
- w przypadku konieczności podania glikokortykosteroidów w celu stymulacji płuc płodu należy odroczyć wykonanie badania – diagnostykę można przeprowadzić najwcześniej 72 godziny po zakończeniu cyklu leczenia glikokortykosteroidami; testu nie należy także wykonywać w trakcie dożyłnej terapii beta-mimetykami.

#### Inne badania laboratoryjne

- Celowe wydaje się oznaczenie wartości  $HbA_{1c}$  w momencie rozpoznania cukrzycy ciążyowej, zwłaszcza u pacjentki, u której schorzenie rozpoznano w I try-

mestrze ciąży. U tych ciążarnych badanie to ma na celu wykluczenie lub potwierdzenie istnienia nierozpoznanej wcześniej cukrzycy typu 2 [51]. W przypadku stwierdzenia  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  w momencie rozpoznania cukrzycy ciążyowej należy ciążarną skierować do ośrodka referencyjnego zajmującego się ciążarnymi z cukrzycą.

- Nie jest obecnie zalecane okresowe monitorowanie wartości  $HbA_{1c}$  u ciążarnych leczonych z powodu hiperglikemii w ciąży, aczkolwiek celowe wydaje się dodatkowe oznaczenie tego parametru w sytuacjach wątpliwych, jako wsparcie decyzji terapeutycznej o włączeniu insulinoterapii.
- Celowe wydaje się rozważenie badania stężenia triglicerydów jako niezależnego czynnika makrosomii płodu oraz stanu przedrzucawkowego, zwłaszcza u ciążarnych, u których hiperglikemia w ciąży współistnieje z otyłością.

### Leczenie hiperglikemii w ciąży

#### Dieta i aktywność fizyczna

Dieta cukrzycowa połączona z odpowiednio dobraną, ustrukturyzowaną aktywnością fizyczną oraz optymalizacją przyrostu masy ciała w ciąży stanowią podstawę terapii hiperglikemii w ciąży [49]. Wskazane jest, aby ciążarna, u której rozpoznano cukrzycę w ciąży/cukrzycę ciążyową była objęta fachową opieką dietetyka i przeszła szkolenie z zakresu samokontroli glikemii i modyfikacji stylu życia [51].

Kaloryczność diety powinna być dobrana w taki sposób, aby zapewnić przyrost masy ciała odpowiedni do BMI ciężarnej sprzed ciąży (tab. 2).

Zalecane jest prowadzenie przez pacjentkę samokontroli glikemii na czczo oraz godzinę po głównych posiłkach. W nietypowych przypadkach (np. w teście obciążenia 75 g glukozy glikemia po 2 godzinach od obciążenia była wyższa niż po godzinie od obciążenia, czy też spożycie posiłku bogatotłuszczowego) lekarz prowadzący może zalecić pacjentce pomiar glikemii po 2 godzinach od rozpoczęcia posiłku. Zasadniczym celem samokontroli glikemii jest wychwycenie najwyższych wartości glikemii poposiłkowej.

Nie ma obecnie specjalnych zaleceń co do suplementacji witamin i mikroelementów w ciąży u kobiet z cukrzycą. Ponieważ jednak dane z badań obserwacyjnych wskazują na związek niedoboru witaminy D z zaburzeniami tolerancji glukozy i cukrzycą typu 2, jak również powszechny jest w polskiej populacji niedobór witaminy D, celowe wydaje się rozważenie wykonania oznaczenia 25-OH-D3 zwłaszcza u ciążarnych, u których rozpoznano cukrzycę w ciąży/cukrzycę ciążyową we wczesnej ciąży lub u których hiperglikemia w ciąży współistnieje z otyłością, i wdrożenie suplementacji/leczenia odpowiednio dobraną dawką witaminy D3.

Zalecana jest natomiast suplementacja witaminami i mikroelementami u ciężarnych po przebytej operacji bariatrycznej oraz po częściowej gastrektomii.

W badaniach randomizowanych przeprowadzonych w niewielkich grupach ciężarnych z cukrzycą ciążową wykazano korzystny wpływ odpowiednio dobranych ćwiczeń na normalizację glikemii. Szczególnie zalecane dla ciężarnych są aktywności fizyczne o intensywności od lekkiej do umiarkowanej, angażujące duże grupy mięśniowe (marsz, *nordic walking*, pływanie, aqua-aerobik, ćwiczenia aerobowe, jazda na rowerze, joga). Sesja ćwiczeń powinna się rozpoczynać i kończyć kilkuminutową rozgrzewką i rozciąganiem. Optymalny czas trwania właściwej sesji ćwiczeniowej to 30 minut przez większość dni w tygodniu (minimum 150 minut tygodniowo). Ciężarne, które nie uprawiały regularnie żadnej aktywności fizycznej, powinny rozpoczynać od 10-minutowych sesji, a następnie stopniowo je wydłużać [20].

### Farmakoterapia

Wskazane jest niezwłoczne wdrożenie insulinoterapii za pomocą insuliny długodziałającej w przypadku stwierdzenia hiperglikemii na czczo  $\geq 126$  mg/dl.

U 10–40% ciężarnych z hiperglikemią rozpoznaną w ciąży modyfikacja diety i aktywność fizyczna nie wystarczają do osiągnięcia celów terapeutycznych (tab. 3). W przypadku utrzymywania się hiperglikemii po kilku dniach prawidłowo stosowanej diety cukrzycowej i modyfikacji stylu życia leczeniem z wyboru w tej grupie ciężarnych jest insulinoterapia.

Doustne leki przeciwcukrzycowe nie są obecnie standardowym leczeniem hiperglikemii w ciąży.

Celowa wydaje się również intensyfikacja kontroli glikemii i rozważenie modyfikacji leczenia (insulinoterapii) w przypadku zaobserwowania ultrasonograficznych wykładników hiperglikemii matczynej u płodu (wielowodzie, przyspieszone wzrastanie wewnątrzmaciczne, znaczna dysproporcja obwodu główki i brzuszka płodu), mimo prawidłowych wartości glikemii rejestrowanych przez ciężarną.

Celem leczenia jest uzyskanie stabilnej normoglikemii i unikanie gwałtownych wahań poziomu cukru we krwi, szczególnie hipoglikemii. Ze względu na obserwowane w ciąży zjawisko przyspieszonego głodzenia, nadmierne ograniczenie podaży węglowodanów w diecie może doprowadzić do ketonurii. W związku z tym jest zalecana okresowa kontrola tego parametru. Jeżeli aceton w moczu utrzymuje się mimo podania dodatkowej dawki insuliny w warunkach hiperglikemii lub spożycia posiłku węglowodanowego w hipoglikemii, konieczne jest podjęcie leczenia w warunkach szpitalnych.

## Metody nadzoru nad płodem w ciąży powikłanej cukrzycą

### Cukrzyca przedciążowa i cukrzyca rozpoznana w ciąży

#### Badania ultrasonograficzne oraz nadzór nad dobrostanem płodu

W I trymestrze ciąży należy precyzyjnie ocenić i ewentualnie skorygować wiek ciążowy na podstawie badania ultrasonograficznego i odnieść go do daty ostatniej miesiączki, ponieważ wysoki procent (ponad 70%) kobiet z cukrzycą typu 1 manifestuje zaburzenia cyklu miesiączkowego, objawy hyperandrogenemii i zespołu policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) [52].

Cukrzyca u matki nie zwiększa ryzyka występowania u potomstwa aberracji chromosomowych. Wskazania do przeprowadzenia testu połączonego w 11.–14. tygodniu ciąży w ramach świadczeń gwarantowanych (ocena ultrasonograficzna markerów aberracji chromosomalnych + ocena markerów biochemicznych z surowicy) są ustalane na podstawie typowych czynników ryzyka (ukończony 35. rok życia, wywiad rodzinny w kierunku aberracji chromosomowych, podejrzenie nieprawidłowości w rutynowym badaniu USG w I trymestrze).

Z uwagi na zwiększone ryzyko występowania wad strukturalnych płodu pacjentka z cukrzycą przedciążową powinna mieć przeprowadzoną oraz udokumentowaną ocenę anatomii płodu z uwzględnieniem oceny serca płodu w 18.–22. tygodniu zgodnie ze standardami sekcji USG Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego [53].

Z uwagi na zwiększone ryzyko występowania zaburzeń wzrastania płodu pacjentka z cukrzycą przedciążową powinna mieć przeprowadzoną ocenę ultrasonograficzną wzrastania płodu oraz ilości płynu owodniowego nie rzadziej niż co 4 tygodnie, począwszy od 28. tygodnia ciąży.

Rutynowa ocena dobrostanu płodu z użyciem badań dopplerowskich nie jest zalecana u pacjentek z cukrzycą przedciążową. Należy ją rozważyć w przypadku pacjentek z grup wysokiego ryzyka wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu — pacjentki z nadciśnieniem tętniczym, pacjentki z powikłaniami naczyniowymi cukrzycy, w szczególności z nefropatią [54].

U kobiety z hiperglikemią w ciąży rozpoznaną w I trymestrze ciąży należy podejrzewać nierozpoznaną cukrzycę przedciążową, dlatego nadzór sonograficzny powinien być prowadzony tak jak dla cukrzycy przedciążowej, w referencyjnych ośrodkach zajmujących się leczeniem ciężarnych chorujących na cukrzycę.

Zaleca się matczyną ocenę ruchów płodu (DFMR, *daily fetal movement recording*) po 28. tygodniu ciąży, a po 36. tygodniu ciąży zaleca się wykonywanie kardiografii z testem niestresowym (NST, *non-stress test*) w trakcie każdorazowej wizyty w poradni oraz w warunkach szpitalnych codziennie.

## Cukrzyca ciążowa

Nadzór sonograficzny nad płodem powinien być prowadzony według standardów dla ciąży prawidłowej i uzupełniony o dodatkowe badanie USG między 28. a 36. tygodniem ciąży, oceniające wzrastanie płodu i ilość płynu owodniowego oraz poszukujące czynników ryzyka makrosomii [51].

Intensywność nadzoru nad płodem jest determinowana przez kontrolę glikemii u matki oraz istnienie innych powikłań położniczych.

Profil biofizyczny i badanie przepływów można rozważyć w przypadkach nieprawidłowego wzrastania płodu (zarówno SGA, jak i LGA) oraz w przypadku współistnienia innych schorzeń, takich jak stan przedrzucawkowy.

Kobietom z cukrzycą ciążową należy zalecić monitorowanie ruchów płodu metodą „licz do dziesięciu” i niezwłoczne zgłaszanie się do lekarza w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości. Należy również zalecić pacjentce zgłoszenie się do lekarza w każdym przypadku zmniejszonego lub nietypowego odczuwania ruchów płodu od 28. tygodnia ciąży.

**Nie wykazano, aby jakkolwiek określony protokół nadzoru nad płodem zmniejszył śmiertelność okołoporodową w ciąży powikłanej cukrzycą. Jeżeli zalecane jest monitorowanie dobrostanu płodu, częstotliwość takich badań powinna uwzględniać dynamikę wzrastania płodu, objętość płynu owodniowego oraz współistnienie dodatkowych powikłań położniczych.**

## Nadmierne wzrastanie płodu i dystocja barkowa w ciąży powikłanej cukrzycą

Do uznanych czynników ryzyka dystocji barkowej zalicza się w szczególności nadmierną masę płodu (ryzyko dystocji barkowej rośnie dla noworodków o masie urodzeniowej > 4000 g [55–58], a szczególnie powyżej 4500 g, kiedy wynosi około 15% [59, 60]). Większość dostępnych danych dotyczących predykcji sonograficznej nadmiernej masy urodzeniowej i dystocji barkowej dotyczy populacji ogólnej ciężarnych. Wykazano między innymi przydatność pomiaru różnicy między wymiarem średnicy brzuszka płodu (AD, *abdominal diameter*) a wymiarem dwuciemiennowym główki (BPD, *biparietal diameter*) oraz obwodem brzuszka (AC, *abdominal circumference*) w III trymestrze ciąży w predykcji makrosomii (AC powyżej 90. centyla dla wieku ciążowego, AC > 350 mm). Wyniki badań wskazują, że dostępne parametry oceny sonograficznej płodu mają ograniczoną

czułość i swoistość w predykcji zarówno nadmiernej masy urodzeniowej, jak i dystocji barkowej.

Cukrzyca u ciężarnej zwiększa ryzyko wystąpienia dystocji barkowej dla każdej kategorii masy płodu: odsetek dystocji barkowych w grupie noworodków o masie ciała szacowanej przedurodzeniowo na < 4000 g wynosił 3,7% vs. 1,1% w populacji kobiet niechorujących na cukrzycę, w przypadku szacowanej masy płodu 4000–4499 g odsetek ten wynosił odpowiednio 30,6% vs. 10,0%, natomiast, w przypadku szacowanej masy płodu > 4500 g, odsetek ten wyniósł 50% vs. 22,6% [57]. W nowszych badaniach populacyjnych wykazano również, że cukrzyca u ciężarnej jest niezależnym czynnikiem ryzyka dystocji barkowej przy porównywalnej masie noworodka (0,73% dla populacji ogólnej vs. 3,95% dla populacji ciężarnych z cukrzycą) [61]. Inne czynniki ryzyka nadmiernej masy płodu, również powszechne u kobiet z cukrzycą, przedstawiono w tabeli 5.

## Poród i połóg u ciężarnej z cukrzycą

### Cukrzyca przedciążowa oraz cukrzyca rozpoznana w ciąży

#### Poród

Poród pacjentki z cukrzycą przedciążową oraz cukrzycą rozpoznaną w ciąży powinien mieć miejsce w ośrodku mającym doświadczenie w prowadzeniu ciąży powikłanej cukrzycą oraz dysponującym oddziałem intensywnej opieki noworodkowej.

Cukrzyca przedciążowa, jak również cukrzyca rozpoznana w ciąży *per se* nie stanowią przeciwwskazania do porodu drogami natury.

U pacjentek z cukrzycą przedciążową powinno się rozważyć indukcję porodu po skończonym 38. tygodniu ciąży z uwagi na podwyższone ryzyko powikłań ciąży.

Zgodnie z Rekomendacjami PTG, w sytuacji gdy szacowana masa płodu przekracza 4000 g oraz różnica pomiędzy AD i BPD przekracza 2,6 cm, indukcja porodu jest przeciwwskazana z uwagi na podwyższone ryzyko

Tabela 5. Czynniki ryzyka makrosomii płodu

Otyłość
Wielorództwo
Zaawansowany wiek matki
Ciąża po terminie porodu
Płód płci męskiej
Poród dziecka z makrosomią w poprzedniej ciąży
Nadmierny przyrost masy ciała w ciąży lub od poprzedniej ciąży
Urodzeniowa masa matki > 4000 g

dystocji barkowej [62]. Ryzyko dystocji barkowej można również oceniać, mierząc obwód brzuszka (AC) oraz obwód głowy (HC). Obserwacje kliniczne dowodzą, że w sytuacji gdy różnica między nimi (AC-HC) przekracza 4 cm, ryzyko to rośnie znacząco.

Od 38. tygodnia ciąży należy wdrożyć nadzór KTG nad ciężarną.

W trakcie porodu zaleca się monitorowanie glukozy z krwi włośniczkowej co godzinę (stężenie powinno zawierać się w zakresie 70–120 mg/dl).

W zależności od glikemii należy rozważyć infuzję dożylną glukozy lub insuliny w roztworze NaCl (pompa infuzyjna, w stężeniu 1 IU/ml, szybkość wlewu zależna od glikemii).

### Opieka poporodowa

Pacjentki z cukrzycą przedciążową stosujące insuliny wymagają redukcji dawki insuliny niezwłocznie po porodzie (o ok. 50% w stosunku do dawki przed porodem).

Karmienie piersią nie jest przeciwwskazane u pacjentek z cukrzycą przedciążową. Pacjentka powinna być poinformowana, iż karmienie piersią może sprzyjać hipoglikemii.

Pacjentki z cukrzycą typu 2, które stosowały przed ciążą metforminę, mogą wznowić terapię w trakcie karmienia piersią [63].

Pacjentki z cukrzycą przedciążową w okresie poporodowym powinny być informowane o istotności stosowania odpowiedniej antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w nieplanowaną ciążę.

### Cukrzyca ciążowa

#### Poród

Pacjentka z cukrzycą ciążową może kontynuować ciążę do samodzielnego porodu w 39.–40. tygodniu ciąży, jeżeli cukrzyca jest dobrze wyrównana, pacjentka przestrzega zasad leczenia i nie stwierdza się współistnienia innych powikłań matczyńskich lub płodowych, a szacowana masa płodu mieści się między 10. a 90. centylem lub nie przekracza 4000 g. Należy indywidualnie ocenić/planować zakończenie ciąży i kobiety ze źle wyrównaną cukrzycą ciążową lub współistniejącymi innymi patologiami matczyno-płodowymi (w szczególności: nadciśnienie, stan przedrzucawkowy, LGA, wiek matki > 40 lat). Przy planowaniu sposobu ukończenia ciąży należy brać pod uwagę zwiększone ryzyko dystocji barkowej u pacjentek z cukrzycą ciążową.

W trakcie prowadzenia porodu pacjentka powinna mieć mierzoną co godzinę wartość glikemii, wartości docelowe 70–120 mg/dl.

### Opieka po porodzie

Należy zachęcać i motywować położnicę z GDM do karmienia piersią przez minimum 6 miesięcy.

W przypadku cukrzycy ciążowej leczonej dietą w pierwszych dobach po porodzie wskazane jest badanie glikemii na czczo i 2 godziny po głównych posiłkach. W przypadku stwierdzenia glikemii w zakresie wartości prawidłowych można zakończyć samokontrolę glikemii.

W przypadku cukrzycy ciążowej leczonej insuliną należy zakończyć insulinoterapię po porodzie i monitorować glikemii na czczo i 2 godziny po głównych posiłkach. Celowe jest rozważenie dodatkowych kontroli glikemii o godzinie 23:00–3:00.

Pacjentka opuszczająca szpital po porodzie w zaleceniach wypisowych powinna zostać poinformowana, że nawet w przypadku prawidłowego wyniku krzywej obciążenia 75 g glukozy po porodzie przebycie cukrzycy ciążowej stanowi poważny czynnik ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2 w ciągu kilku lat po porodzie, jak również, że istnieje istotne ryzyko nawrotu choroby przy kolejnej ciąży. Pacjentka powinna również zostać poinformowana, że ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 można zmniejszyć poprzez utrzymywanie prawidłowej masy ciała, właściwe odżywianie się i regularną aktywność ruchową. Szczególnie pacjentka z współistniejącą otyłością powinna uzyskać po porodzie pisemne informacje dotyczące modyfikacji stylu życia, dalszego leczenia przez dietetyka i endokrynologa oraz możliwości leczenia chirurgicznego otyłości [51].

W okresie 6 tygodni po porodzie jest zalecane wykonanie testu obciążenia 75 g glukozy, z interpretacją wyników według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) dla populacji ogólnej [19]. W przypadku prawidłowego wyniku krzywej zaleca się powtórne badanie OGTT raz do roku [19].

Międzynarodowe rekomendacje wskazują na celowość oznaczenia HbA<sub>1c</sub> 6–13 tygodni po porodzie. Pacjentki, u których stwierdzi się HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5%, powinny być kierowane do specjalistycznej opieki diabetologicznej z rozpoznaniem cukrzycy [51].

Pacjentki, u których stwierdzono HbA<sub>1c</sub> 5,7–6,4%, powinny zostać poinformowane, że są bezpośrednio zagrożone wystąpieniem cukrzycy typu 2 i kierowane do dalszej opieki specjalistycznej w celu wdrożenia postępowania zapobiegającego wystąpieniu cukrzycy typu 2 [51].

Celowe jest rozważenie wdrożenia profilaktyki metforminą u pacjentki po przebytej ciąży powikłanej cukrzycą ciążową, z prawidłowym wynikiem kontrolnej krzywej obciążenia 75 g glukozy i po zakończonym karmieniu piersią w celu zapobiegania wystąpieniu cukrzycy typu 2 w populacji wysokiego ryzyka [49].

## Piśmiennictwo

- Eades CE, Cameron DM, Evans JMM. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 129: 173–181, doi: [10.1016/j.diabres.2017.03.030](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.030), indexed in Pubmed: [28531829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28531829/).
- Coton SJ, Nazareth I, Petersen I. A cohort study of trends in the prevalence of pregestational diabetes in pregnancy recorded in UK general practice between 1995 and 2012. *BMJ Open.* 2016; 6(1): e009494, doi: [10.1136/bmjopen-2015-009494](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009494), indexed in Pubmed: [26810997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810997/).
- Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 131 Suppl 3: S173–S211, doi: [10.1016/S0020-7292\(15\)30007-2](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30007-2), indexed in Pubmed: [26433807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433807/).
- Charron-Prochownik D, Sereika SM, Becker D, et al. Long-term effects of the booster-enhanced READY-Girls preconception counseling program on intentions and behaviors for family planning in teens with diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36(12): 3870–3874, doi: [10.2337/dc13-0355](https://doi.org/10.2337/dc13-0355), indexed in Pubmed: [24130343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24130343/).
- Peterson C, Grosse SD, Li R, et al. Preventable health and cost burden of adverse birth outcomes associated with pregestational diabetes in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(1): 74.e1–74.e9, doi: [10.1016/j.ajog.2014.09.009](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.009), indexed in Pubmed: [25439811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439811/).
- Hemachandra A, Ellis D, Lloyd CE, et al. The influence of pregnancy on IDDM complications. *Diabetes Care.* 1995; 18(7): 950–954, indexed in Pubmed: [7555555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7555555/).
- Kaaja R, Sjöberg L, Hellsted T, et al. Long-term effects of pregnancy on diabetic complications. *Diabet Med.* 1996; 13(2): 165–169, doi: [10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199602\)13:2<165::AID-DIA61>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199602)13:2<165::AID-DIA61>3.0.CO;2-E), indexed in Pubmed: [8641123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8641123/).
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care.* 2000; 23(8): 1084–1091, indexed in Pubmed: [10937502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10937502/).
- Vérier-Mine O, Chaturvedi N, Webb D, et al. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabet Med.* 2005; 22(11): 1503–1509, doi: [10.1111/j.1464-5491.2005.01682.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01682.x), indexed in Pubmed: [16241914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16241914/).
- Robinson A, Nwolise C, Shawe J. Contraception for women with diabetes: challenges and solutions. *Open Access Journal of Contraception.* 2016; 11, doi: [10.2147/oajc.s56348](https://doi.org/10.2147/oajc.s56348).
- WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use Fifth edition 2015. Geneva: WHO ; 2015.
- Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(7): 1920–1925, doi: [10.2337/dc07-0278](https://doi.org/10.2337/dc07-0278), indexed in Pubmed: [17446531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17446531/).
- Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(6): 1046–1048, doi: [10.2337/dc08-2061](https://doi.org/10.2337/dc08-2061), indexed in Pubmed: [19265024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19265024/).
- Egan AM, McVicker L, Heerey A, et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *J Diabetes Res.* 2015; 2015: 310239, doi: [10.1155/2015/310239](https://doi.org/10.1155/2015/310239), indexed in Pubmed: [25945354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25945354/).
- Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic Control and Progression of Retinopathy: The Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care.* 1995; 18(5): 631–637, doi: [10.2337/diacare.18.5.631](https://doi.org/10.2337/diacare.18.5.631).
- Piccoli GB, Tavassoli E, Melluzza C, et al. Severe diabetic nephropathy in type 1 diabetes and pregnancy—a case series. *Rev Diabet Stud.* 2013; 10(1): 68–78, doi: [10.1900/RDS.2013.10.68](https://doi.org/10.1900/RDS.2013.10.68), indexed in Pubmed: [24172700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24172700/).
- Khouri JC, Miodovnik M, LeMasters G, et al. Pregnancy outcome and progression of diabetic nephropathy. What's next? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 11(4): 238–244, doi: [10.1080/jmf.11.4.238.244](https://doi.org/10.1080/jmf.11.4.238.244), indexed in Pubmed: [12375677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12375677/).
- Mathiesen ER, Ringholm L, Feldt-Rasmussen Bo, et al. Obstetric nephrology: pregnancy in women with diabetic nephropathy—the role of antihypertensive treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(12): 2081–2088, doi: [10.2215/CJN.00920112](https://doi.org/10.2215/CJN.00920112), indexed in Pubmed: [22917698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22917698/).
- PTD Z. 2017 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland 2017. 1-80.
- Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care.* 2008; 31(5): 1060–1079, doi: [10.2337/dc08-9020](https://doi.org/10.2337/dc08-9020), indexed in Pubmed: [18445730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18445730/).
- Wytyczne ESC dotyczące postępowania w chorobach sercowo-naczyniowych u kobiet w ciąży *Kardiologia Polska.* 2011; 69: 341–400.
- Sowiński J, Czupryniak L, Milewicz A, et al. Polish Society of Endocrinology, Polish Diabetes Association. Recommendations of the Polish Society of Endocrinology and Polish Diabetes Association for the management of thyroid dysfunction in type 1 and type 2 diabetes. *Endokrynol Pol.* 2013; 64(1): 73–77, indexed in Pubmed: [23450450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23450450/).
- Hubalewska-Dydejczyk A, Lewiński A, Milewicz A, et al. [Management of thyroid diseases during pregnancy]. *Endokrynol Pol.* 2011; 62(4): 362–381, indexed in Pubmed: [21879479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21879479/).
- Bomba-Opoń D, Hirnle L, Kalinka J, et al. Folate supplementation during the preconception period, pregnancy and puerperium. Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Guidelines. *Ginekolog Pol.* 2017; 88(11): 633–636, doi: [10.5603/GPa2017.0113](https://doi.org/10.5603/GPa2017.0113), indexed in Pubmed: [29303218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29303218/).
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska.* 2013; 64(4): 319–327, doi: [10.5603/ep.2013.0012](https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012).

26. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension*. 2012; 60(2): 444–450, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196352](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196352), indexed in Pubmed: [22753220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22753220/).
27. Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, et al. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol*. 2008; 26(2): 175–177, doi: [10.1016/j.reprotox.2008.06.009](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.06.009), indexed in Pubmed: [18640262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640262/).
28. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ*. 2015; 350: h1035, indexed in Pubmed: [25784688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25784688/).
29. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, et al. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care*. 1996; 19(5): 514–541, indexed in Pubmed: [8732721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8732721/).
30. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM*. 2001; 94(8): 435–444, indexed in Pubmed: [11493721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11493721/).
31. Parretti E, Mecacci F, Papini M, et al. Third-Trimester Maternal Glucose Levels From Diurnal Profiles in Nondiabetic Pregnancies: Correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care*. 2001; 24(8): 1319–1323, doi: [10.2337/diacare.24.8.1319](https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1319).
32. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem*. 2006; 52(6): 1138–1143, doi: [10.1373/clinchem.2005.064899](https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.064899), indexed in Pubmed: [16601066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16601066/).
33. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, et al. Elevated Pregnancy Losses at High and Low Extremes of Maternal Glucose in Early Normal and Diabetic Pregnancy: Evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(5): 1113–1117, doi: [10.2337/diacare.28.5.1113](https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1113).
34. Lambert K, Holt RIG. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(10): 888–900, doi: [10.1111/dom.12098](https://doi.org/10.1111/dom.12098), indexed in Pubmed: [23489521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23489521/).
35. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(6): CD005542, doi: [10.1002/14651858.CD005542.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005542.pub3), indexed in Pubmed: [27272351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27272351/).
36. Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Ozegowska K, et al. Multiple daily injections of insulin versus continuous subcutaneous insulin infusion for pregnant women with type 1 diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013; 53(2): 130–135, doi: [10.1111/ajo.12027](https://doi.org/10.1111/ajo.12027), indexed in Pubmed: [23316799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23316799/).
37. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 2008; 337: a1680, indexed in Pubmed: [18818254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18818254/).
38. Yogeve Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies — a pilot study. *Diabet Med*. 2003; 20(7): 558–562, indexed in Pubmed: [12823237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12823237/).
39. IOM. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. 2009. Epub 2010/07/30. doi: [NBK32813](https://doi.org/10.17226/12584) [bookaccession] [10.17226/12584](https://doi.org/10.17226/12584) [doi]. PubMed PMID: 20669500.
40. Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, et al. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173(6): 1753–1758, indexed in Pubmed: [8610757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8610757/).
41. Nielsen LR, Müller C, Damm P, et al. Reduced prevalence of early preterm delivery in women with type 1 diabetes and microalbuminuria — possible effect of early antihypertensive treatment during pregnancy. *Diabet Med*. 2006; 23(4): 426–431, doi: [10.1111/j.1464-5491.2006.01831.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01831.x), indexed in Pubmed: [16620272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16620272/).
42. Carr DB, Koontz GL, Gardella C, et al. Diabetic nephropathy in pregnancy: suboptimal hypertensive control associated with preterm delivery. *Am J Hypertens*. 2006; 19(5): 513–519, doi: [10.1016/j.amjhyper.2005.12.010](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.12.010), indexed in Pubmed: [16647626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16647626/).
43. Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1): CD002252, doi: [10.1002/14651858.CD002252.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002252.pub2), indexed in Pubmed: [17253478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17253478/).
44. Lausman A, Kingdom J, Gagnon R, et al. Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2013; 35(8): 741–748, doi: [10.1016/s1701-2163\(15\)30865-3](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30865-3).
45. ACOG Practice Bulletin No. 33: Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2002; 99(1): 159–167, doi: [10.1097/00006250-200201000-00028](https://doi.org/10.1097/00006250-200201000-00028).
46. RCOG. *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy*. 2010. Epub 2012/01/06. doi: [NBK62652](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002252) [bookaccession]. PubMed PMID: 22220321.
47. WHO. *WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia*. 2011.
48. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych w dziedzinie położnictwa i ginekologii z zakresu okołoporodowej opieki położniczo-ginekologicznej, sprawowanej nad kobietą w okresie ciąży, porodu, połogu, w przypadkach występowania określonych powikłań oraz opieki nad kobietą w sytuacji niepowodzeń położniczych: 2015.
49. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl 1): S114–S119, doi: [10.2337/dc17-S016](https://doi.org/10.2337/dc17-S016), indexed in Pubmed: [27979900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979900/).
50. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33(3): 676–682, doi: [10.2337/dc09-1848](https://doi.org/10.2337/dc09-1848), indexed in Pubmed: [20190296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20190296/).
51. NICE. *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period*. 2015. Epub 2015/05/08. doi: [NBK293625](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005542) [bookaccession]. PubMed PMID: 25950069.

52. Escobar-Morreale HF, Roldán-Martín MB. Type 1 Diabetes and Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016; 39(4): 639–648, doi: [10.2337/dc15-2577](https://doi.org/10.2337/dc15-2577), indexed in Pubmed: [27208367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27208367/).
53. Pietryga M, Borowski D, Brazert J, et al. Polish Gynecological Society-Ultrasound Section Guidelines on ultrasound screening in uncomplicated pregnancy–2015]. *Ginekol Pol*. 2015; 86(7): 551–559. Epub 2015/09/18. PubMed PMID. ; 26376536.
54. Gutaj P, Wender-Ozegowska E. Diagnosis and Management of IUGR in Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2016; 16(5): 39, doi: [10.1007/s11892-016-0732-8](https://doi.org/10.1007/s11892-016-0732-8), indexed in Pubmed: [26983627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26983627/).
55. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179(2): 476–480, indexed in Pubmed: [9731856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9731856/).
56. Dildy GA, Clark SL. Shoulder dystocia: risk identification. *Clin Obstet Gynecol*. 2000; 43(2): 265–282, indexed in Pubmed: [10863625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10863625/).
57. Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol*. 1985; 66(6): 762–768, indexed in Pubmed: [4069477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4069477/).
58. Sandmire HF, O'Halloin TJ. Shoulder dystocia: its incidence and associated risk factors. *Int J Gynaecol Obstet*. 1988; 26(1): 65–73, indexed in Pubmed: [2892741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2892741/).
59. Boulet S, Alexander G, Salihu H, et al. Macrosomic births in the united states: Determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003; 188(5): 1372–1378, doi: [10.1067/mob.2003.302](https://doi.org/10.1067/mob.2003.302).
60. Zhang X, Decker A, Platt RW, et al. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198(5): 517.e1–517.e6, doi: [10.1016/j.ajog.2007.12.005](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.12.005), indexed in Pubmed: [18455528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18455528/).
61. Øverland EA, Vatten LJ, Eskild A. Pregnancy week at delivery and the risk of shoulder dystocia: a population study of 2,014,956 deliveries. *BJOG*. 2014; 121(1): 34–41, doi: [10.1111/1471-0528.12427](https://doi.org/10.1111/1471-0528.12427), indexed in Pubmed: [24020942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24020942/).
62. Bomba-Opoń D, Drews K, Huras H, et al. Polish Gynecological Society Recommendations for Labor Induction. *Ginekol Pol*. 2017; 88(4): 224–234, doi: [10.5603/GP.a2017.0043](https://doi.org/10.5603/GP.a2017.0043), indexed in Pubmed: [28509326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28509326/).
63. Glueck CJ, Salehi M, Sieve L, et al. Growth, motor, and social development in breast- and formula-fed infants of metformin-treated women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr*. 2006; 148(5): 628–632, doi: [10.1016/j.jpeds.2006.01.011](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.01.011), indexed in Pubmed: [16737874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16737874/).