

CUKRZYCA CIĘŻARNYCH – PUNKT WIDZENIA ANESTEZJOLOGA

ELŻBIETA NOWACKA

I Klinika i Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii WUM

Spis treści:

1 Wprowadzenie.....	2
2 Homeostaza glukozy i rola insuliny	3
3 Ogólnoustrojowe efekty niedoboru insuliny	5
4 Hiperglikemia stresowa	6
5 Toksyczność glukozy.....	7
6 Cukrzyca u pacjentki ciężarnej i ciążowa homeostaza glukozy	9
6.1 Podział cukrzycy u kobiet ciężarnych.....	9
6.2 Ciążowa homeostaza glukozy u ciężarnej z cukrzycą.....	10
7 Cukrzyca u ciężarnej a znieczulenie.....	11
7.1 Wprowadzenie.....	11
7.2 Odpowiedź pacjenta chorego na cukrzycę na uraz okołoperacyjny	13
7.3 Wpływ metody znieczulenia na gospodarkę węglowodanową.....	13
7.4 Przedoperacyjna ocena anestezjologiczna	15
7.4.1 Wywiad i badanie ogólne pacjentki	15
7.4.2 Badania dodatkowe	15
7.4.3 Ocena górnych dróg oddechowych i ryzyko trudnej intubacji.....	16
7.4.4. Ocena polineuropatii obwodowej i autonomicznej.....	17
7.4.5 Wpływ leków anestezjologicznych na gospodarkę węglowodanową	18
7.4.6 Homeostaza wodno-elektrolitowa	20
8 Znieczulenie regionalne porodu u pacjentki z cukrzycą.....	22
9 Znieczulenie do cesarskiego cięcia	24
10 Podsumowanie – wytyczne PTD i PTG (fragment poród, cięcie cesarskie)	27

1 Wprowadzenie

Sukces położniczy - urodzenie przez ciężarną z cukrzycą zdrowego dziecka, uwarunkuje dobra współpraca i doświadczenie całego zespołu opiekującego się pacjentką, który składa się z położnika, diabetologa, neonatologa i anestezjologa. Lekarz anestezjolog coraz częściej postrzegany jako specjalista medycyny okołoperacyjnej bierz czynny udział w przygotowaniu rodzącej z cukrzycą do planowanego sposobu ukończenia porodu, wykonuje znieczulenie oraz sprawuje bezpośrednią opiekę w trakcie analgezji regionalnej porodu, anestezji do zabiegów (VE, kleszcze, cesarskie cięcie) i w okresie pooperacyjnym. Ryzyko powikłań związanych z ciążą, planowym zabiegiem operacyjnym i zastosowaną metodą znieczulenia jest wyższe niż u zdrowych ciężarnych [1]. Do niezbędnych elementów przygotowania należy ocena stanu zdrowia pacjentki na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego i wyników badań dodatkowych oraz jego optymalizacja, aby zabieg przeprowadzić w czasie i w warunkach najbardziej korzystnych tak dla matki jak i jej dziecka. Właściwe postępowanie w okresie okołoporodowym ogranicza dające się przewidzieć ryzyko zależne do procedury zabiegowej i zastosowanej metody anestezji [2]. Wymaga wypracowania algorytmów postępowania, współpracy i komunikacji interpersonalnej pomiędzy przedstawicielami poszczególnych specjalności, słuchania „drugiej strony”, zapoznania z określonymi zagadnieniami, zrozumienia problemu i dobrej woli. Konieczność natychmiastowego zabiegowego ukończenia porodu z powodu bezpośredniego zagrożenia życia matki i/lub płodu (rekomendowany czas od podjęcia decyzji do urodzenia dziecka nie powinien przekraczać 15 minut) ogranicza możliwość dokładnego zbadania pacjentki oraz optymalnego przygotowania do operacji, co 4-6 krotnie zwiększa ryzyko groźnych powikłań [3]. Doświadczenie anestezjologa ma ogromne znaczenie, a wykonane znieczulenie może wpływać na stan noworodka [4]. Warunkiem niezbędnym jest równoczesne uwzględnienie:

- fizjologicznej adaptacji ustroju do rozwijającej się ciąży;
- specyfiki anestezji położniczej;
- zmienionych mechanizmów regulujących homeostazę glukozy na poziomie molekularnym, hormonalnym i nerwowym oraz jej wpływu na jednostkę maciczo-łożyskową i dobrostan płodu;
- przewidywanej reakcji chorego organizmu na dany rodzaj znieczulenia;

- ogólnoustrojowej odpowiedzi organizmu na stres okołoperacyjny [2,4].

2 Homeostaza glukozy i rola insuliny

Glukoza jest głównym substratem energetycznym oraz stanowi źródło węgla do syntezy złożonych związków (wielocukry, aminokwasy, lipidy) niezbędnych dla zapewnienia prawidłowego funkcjonowania wielu komórek [5]. Metabolizm wewnątrzkomórkowy glukozy (glikoliza, cykl pentozowy, heksozaminowy, poliolowy) zachodzi w cytozolu, a cząsteczka cukru musi zostać przetransportowana przez błonę komórkową [6]. Dokomórkowy transport glukozy odbywa się przy pomocy transportera:

- zależnego od obecności i transportu jonu sodowego; poprzez zależne od jonu sodu kanały błonowe (SGLT- sodium coupled glukose transporters); transport glukozy odbywa się wbrew gradientowi stężeń łącznie z transportem jonu Na przy udziale pompy sodowo-potasowej; aktywny transport do enterocytów i komórek cewek nerkowych;
- poprzez transportery glukozy (GLUT- glukose transporters glykoproteins), na drodze dyfuzji ułatwionej, zgodnie z gradientem stężeń cukru [7].

Zidentyfikowano i opisano kilka izoform białek należących do rodziny białek transportujących glukozę (GLUT 1-12, GLUT 14, HMIT), które kodowane są przez specyficzne tkankowo i komórkowo odpowiednie geny. Trzy transportery GLUT-1, GLUT-2, i GLUT-3 warunkują transport glukozy niezależny od insuliny (układ nerwowy, śródbłonek naczyniowy, komórki odpornościowe, hepatocyt). GLUT-1, obecny w wielu komórkach, zapewnia transport glukozy w stanach hipoglikemii, a hiperglikemia powoduje jego zahamowanie. Natomiast GLUT-2 (hepatocyty, kanaliki nerkowe, komórki β w trzustce, enterocyty) pozwala glukozie wchodzić do komórek bezpośrednio zgodnie z gradientem stężeń. Transportery GLUT-3 dominują głównie w układzie nerwowym. Transporter GLUT-4 występuje w tkankach, w których dokomórkowy transport glukozy zależy od insuliny. GLUT znajdują się we wnętrzu komórki i przemieszczają się do błony komórkowej po otrzymaniu sygnału wewnątrzkomórkowego, którym jest połączenie insuliny ze swoistym receptorem i uruchomienie dalszych sygnałów wewnątrzkomórkowych. Insulina aktywuje dwa najważniejsze tory sygnałowe w komórce [8]. Pierwszy odpowiada za proliferację komórek, drugi zależny od kinaz fosfatydyloinozytolu ma decydujący wpływ na homeostazę komórki, jej wzrost, różnicowanie i przeżywalność. Receptory insulinowe znajdują się na powierzchni

wszystkich komórek, ale liczba przypadająca na jedną komórkę jest różna (od 30-40 w erytrocycie, do 300 tysięcy w adypocycie) [9].

Szybkość przyswajania glukozy przez komórki poszczególnych tkanek jest różna [10]. Z dużą szybkością, niezależnie od insuliny dobywa się do komórek układu nerwowego, wątroby, trzustki, nadnerczy i komórek krwi, a wewnątrzkomórkowe stężenie glukozy jest zbliżone do stężenia w płynie międzykomórkowym [7]. Glukoza jest głównym substratem zapewniającym prawidłowe przemiany tkanki nerwowej. Konieczny jest ciągły dowóz w ilości 120g/d a całość energii pochodzi z przemiany tlenowej (tkanka nerwowa nie wytwarza mleczanów). Mózg wykazuje znaczną wrażliwość na gwałtowne wahania poziomu glikemii (głównie hipoglikemia). W przypadku powolnego zmniejszania się stężenia glukozy istnieje możliwość adaptacji i wykorzystania związków ketonowych jako źródła energii. Dla erytrocytów glukoza stanowi jedyne źródło energii, a jej zużycie wynosi około 34g/d i zachodzi na drodze przemian beztlenowych. Wytwarzany mleczan uwalniany jest do płynu pozakomórkowego. Zapotrzebowanie płytek krwi jest podobne. Natomiast leukocyty zużywają tylko 4g glukozy/d. W obrębie pozostałych tkanek, głównie mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej transport przez błonę komórkową zachodzi wolno i tylko w obecności insuliny [11].

Insulina wpływa bezpośrednio i pośrednio na wszystkie przemiany metaboliczne komórki, do których zaliczamy:

- metabolizm kwasów nukleinowych;
- metabolizm białek;
- metabolizm węglowodanów;
- metabolizm tłuszczów;
- dokomórkowy transport jonu potasu i magnezu;
- polaryzację błon;
- stężenie cAMP
- proliferację
- aktywność metaboliczną mitochondriów tkanki mięśniowej w trakcie wysiłku polegającą na wykorzystaniu kwasów tłuszczowych jako źródła energii;
- i wiele innych procesów związanych z przekaźnictwem wewnątrzkomórkowym [12].

Normoglikemia decyduje o homeostazie wszystkich komórek. Prawidłowy poziom glukozy w osoczu krwi w granicach 65- 110 mg% warunkuje wzajemny balans hormonów hipoglikemizujących (insulina) i hiperglikemizujących (glukagon, kortyzol, hormon wzrostu,

hormony tarczycy, katecholaminy). Szybki wzrost stężenia glukozy w okresie poposiłkowym (prawidłowo nie powinien przekraczać wartości 140 mg%) stymuluje sekrecję insuliny w komórkach β (GSIS – stymulowana glukożą sekrecja insuliny) [12]. Wzrost insulinemii w surowicy oraz płynie pozakomórkowym sygnalizuje stan nasycenia i magazynowanie energii w postaci tłuszczów, glikogenu, niektórych białek mięśniowych, co powoduje obniżenie stężenia glukozy. Prawidłowe dobowe wydzielanie insuliny zapewniające funkcjonowanie komórek wynosi 20 - 40 m.j./ml i podlega wieloczynnikowej kontroli na drodze metabolicznej (glukoza, FFA, aminokwasy), hormonalnej (oś jelitowo-trzustkowa) i nerwowej (współczulny i przywspółczulny układ nerwowy) [7,9].

3 Ogólnoustrojowe efekty niedoboru insuliny

Ogólnoustrojowe efekty niedoboru insuliny mogą być uwarunkowane wieloma czynnikami:

1. - upośledzone wydzielanie:
 - zniszczenie komórek β wysp trzustkowych (cukrzyca typu 1);
 - zaburzenia fazowego mechanizmu wyrzutu insuliny (głównie typ 2);
2. - zaburzenia receptorowego działania:
 - uszkodzenie przedreceptorowe (spadek biodostępności insuliny w komórkach docelowych);
 - uszkodzenie receptorowe (zaburzenia przekaźnictwa w obrębie receptora);
 - zaburzenia postreceptorowe (nieprawidłowe reakcje przekaźnikowe i/lub zaburzenia syntezy wewnątrzkomórkowych przekaźników);
3. – insulinooporność (zmniejszona wrażliwość tkanek docelowych na działanie insuliny):
 - typ 1- następstwo glukotoksyczności;
 - typ 2- następstwo lipotoksyczności;
 - typ 3- oporność typu trzewnego [5,13,14].

Wspólnym efektem niedoboru insuliny jest hiperglikemia, hiperlipidemia, ketoza i diureza osmotyczna wynikająca z jednoczesnego nadmiaru glukagonu, katecholamin,

kortyzolu i hormonu wzrostu. Nasilenie zaburzeń warunkuje stopień niedoboru insuliny. Hiperglikemia spowodowana jest z jednej strony nasileniem glukoneogenezy w wątrobie, a z drugiej zahamowaniem jej transportu do wnętrza komórek głównie w tkance mięśniowej, tłuszczowej i łącznej [15]. Zmniejszona utylizacja glukozy w tych tkankach powoduje uruchomienie lipolizy i proteolizy. W wątrobie dochodzi do nasilenia glukoneogenezy, glikogenolizy, ketogenezy i litogenezy [16]. W tkankach niezależnych od insuliny następuje uruchomienie szlaków obocznych glukozy.

4 Hiperglikemia stresowa

Hiperglikemia stresowa jest fizjologiczną reakcją organizmu na bodziec zaburzający homeostazę. Odpowiedź polega na aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercze oraz autonomicznego układu nerwowego (przede wszystkim współczulnego) i często warunkuje przeżycie [17,18]. W wielu sytuacjach klinicznych ta reakcja ulega przedłużeniu prowadząc do wtórnych uszkodzeń. Do najczęstszych bodźców stresowych u pacjentów należy zapalenie, uraz i uszkodzenie określonego obszaru tkankowego [19]. Reakcja stresowa uruchamia się w przebiegu fizjologicznego porodu, a jej źródłem jest między innymi ból związany z czynnością skurczową macicy [1]. Natomiast każdy zabieg operacyjny jest przykładem kontrolowanego a niekiedy zaplanowanego urazu [20].

Uraz chirurgiczny i stosowane leki anestetyczne zmniejszają wydzielanie insuliny u wszystkich pacjentów. W trakcie operacji 3-4 krotnie wzrasta poziom kortyzolu, 10-15 krotnie adrenaliny oraz około 3-5 razy glukagonu i hormonu wzrostu [21,22,23]. Indukcja znieczulenia, intubacja, stymulacja chirurgiczna w czasie zabiegu i bólowa w okresie pooperacyjnym aktywują układ współczulny. Podwyższone poziomy utrzymują się przez dalsze kilka a niekiedy kilkanaście godzin. Wzrost osoczowych stężeń hormonów stresu odpowiedzialny jest zarówno za nasilenie jak czas trwania hiperglikemii.

Jednym z głównych elementów odpowiedzi ustroju na uraz jest uwolnienie prozapalnych cytokin – interleukin (IL-1, IL-6) oraz czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), które aktywują oś podwzgórze-przysadka [24]. Aktywacja neuroendokrynną moduluje funkcjonowanie narządów i układu immunologicznego w celu naprawy uszkodzenia lub zwalczania zapalenia i cechuje się większą aktywnością czynników hiperglikemicznych. Cytokiny bezpośrednio (bez aktywacji osi) wywołują insulinooporność tkanek, zmniejszają uwalnianie insuliny (IL-1, TNF) oraz zwiększają ekspresję i lokalizację niezależnych od

insuliny błonowych transporterów glukozy, głównie GLUT-1 i GLUT-3 (wewnątrzkomórkowe przeciążenie glukozą). Skutkiem wątrobowej oporności jest niekontrolowana glukoneogeneza pomimo hiperglikemii i hiperinsulinemii[25].

Podsumowując można powiedzieć, że odpowiedź organizmu na ciężki uraz cechuje się:

- hiperglikemią;
- upośledzonym wychwytem glukozy w tkankach insulinozależnych;
- znacznie zwiększonym wychwytem glukozy w tkankach insulinozależnych;
- glukotoksycznością;
- lipotoksycznością.

5 Toksyczność glukozy

Hiperglikemia wywiera toksyczny wpływ głównie w niezależnych od insuliny komórkach i tkankach. Nasilenie metabolizmu wewnątrzkomórkowego glukozy wiąże się ze zwiększoną produkcją reaktywnych form tlenu, co zaburza równowagę oksydacyjno-redukcyjną. Stres oksydacyjny prowadzi do uszkodzenia funkcji i struktury mitochondriów a w konsekwencji do apoptozy komórki [26,28]. Hiperglikemia bezpośrednio zwiększa ekspresję genu IL-8, która odgrywa ważną rolę w procesach zapalnych i jest silnym czynnikiem chemotaktycznym neutrofilów. Dodatkowo nasila syntezę diacyloglicerolu zwiększającego wewnątrzkomórkowy poziom wapnia a tym samym aktywację kinezy białkowej C i nasilenie stresu oksydacyjnego [29,30]. Ponadto wywołuje zahamowanie aktywności enzymów śródbłonna naczyniowego, głównie syntezy tlenku azotu a zwiększa syntezę naczyniokurczącej endoteliny [28]. Endotelium jest największym narządem efektorowym w stanach hiperglikemii (powierzchnia 100m², waga około 1 kg). Źródłem wielu różnych związków (peptyd, lipidy, enzymy, wolne rodniki, gazy), które na poziomie molekularnym regulują procesy krzepnięcia, fibrynolizy oraz szerokość światła naczyń. Jego uszkodzenie i nasilone procesy zakrzepowe, aterogenne, oraz skurcz naczyniowy to wspólny element wielu ostrych i przewlekłych chorób (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, PIH, sepsa) [31].

Hemodynamiczne efekty wywiera nawet krótkotrwała, ostra hiperglikemia, przede wszystkim u chorych z cukrzycą typu 2, polegające na znaczącym wzroście stężenia amin katecholowych, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia, przyspieszeniu czynności serca oraz zmianie aktywności baroreceptorów tętnicznych [26,27,32].

Wysokie stężenie glukozy w komórkach, w których obecna jest reduktaza aldozowa, powoduje jej wejście na szlak poliowy, powstawanie sorbitolu i fruktozy w wyniku jego oksydacji. Z uwagi na bardzo wolne przenikanie sorbitolu przez błony komórkowe hiperglikemia powoduje jego wewnątrzkomórkową kumulację w śródbłonku naczyniowym, komórkach Schwanna, soczewce, łożysku i pęcherzykach nasiennych. Gromadzenie sorbitolu zwiększa ciśnienie osmotyczne w obrębie komórki doprowadzając do jej obrzęku, zmniejszenia aktywności enzymów rozkładających i zmiatających wolne rodniki oraz do niedoboru mioinozytolu [33,34]. Ponadto w warunkach przewlekłej hiperglikemii glukoza reaguje samoistnie, bez udziału enzymów z grupami aminowymi różnych białek [35]. Szybkość reakcji uwarunkowana jest aktualnym stężeniem. Przyłączenie glukozy do cząsteczki białka zmienia jego właściwości. Pierwszy etap odwracalny, dotyczy wszystkich białek ustroju i po osiągnięciu stanu równowagi (około miesiąca) reakcja zachodzi w obie strony z taką samą szybkością. Drugi nieodwracalny dotyczy białek o wolnym obrocie (kolagen skóry, ścięgien, chrząstek, kości) a efektem jest powstanie końcowych produktów glikacji, które odpowiedzialne są za późne powikłania u chorych z cukrzycą o charakterze mikro i makroangiopatii [36,37]. Ostatnio pojawia się coraz więcej doniesień, że nawet krótkotrwała hiperglikemia powoduje nasilenie glikacji białek i gromadzenie końcowych produktów w błonie podstawnej naczyń, proliferację makrofagów tkankowych i uwolnienie interleukin prozapalnych i TNF [38]. Glikacja hemoglobiny zmniejsza zdolność erytrocytów do odkształcania się w obrębie krążenia włośniczkowego, a tym samym zaburza przepływy narządowe [39]. Hemoglobina glikolowana trudniej oddaje tlen w tkankach. Hiperglikemia wykazuje bezpośrednie działania prozakrzepowe - aktywuje płytki krwi, nasila proces adhezji i agregacji jednocześnie hamując aktywność fibrynolityczną osocza [40,41,42]. Skraca okres półtrwania fibrynogenu, pobudza trombinę i na tej drodze aktywują kaskadę krzepnięcia [43,44].

6 Cukrzyca u pacjentki ciężarnej i ciążowa homeostaza glukozy

6.1 Podział cukrzycy u kobiet ciężarnych

Cukrzyca to niejednorodna grupa chorób metabolicznych, których wspólną cechą jest hiperglikemia wynikająca z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Obecnie obowiązuje następujący podział cukrzycy u kobiet w ciąży:

1. Cukrzyca ciążowa (GDM, *gestational diabetes mellitus*): zaburzenia tolerancji węglowodanów lub cukrzyca rozwijają się lub są po raz pierwszy rozpoznane podczas ciąży;
2. Cukrzyca przedciążowa (PGDM, *pregestational diabetes mellitus*): kobieta chorująca na cukrzycę (typu 1, 2 lub MODY) jest w ciąży. Nadal w wielu ośrodkach obowiązuje podział cukrzycy przedciążowej w zależności od czasu trwania choroby i obecności późnych powikłań pacjentki wg P. White.

W roku 1992 Hare zaproponował nową klasyfikację cukrzycy u kobiet w ciąży:

1. Cukrzyca niepowikłana (DM).
2. Cukrzyca powikłana (DM+) - mikroangiopatią, retinopatią, nefroparią, nadciśnieniem tętniczym, makroangiopatią, neuropatią [5].

W przypadku podwyższonej glikemii u uprzednio zdrowej ciężarnej możemy wyróżnić następujące stany kliniczne:

1. zaburzenia tolerancji glukozy związane z ciążą;
2. rozpoczynająca się cukrzyca typu 2;
3. istniejąca, niewykryta cukrzyca typu 2;
4. rozpoczynająca się cukrzyca typu 1;
5. niedawno ujawniona cukrzyca typu 1 [45,46].

Pacjentki z cukrzycą typu pierwszego stanowią około 10% ciężarnych z cukrzycą. Ale z uwagi na rozwój diabetologii, lepszą kontrolę cukrzycy ich liczba systematycznie będzie wzrastać. Coraz częściej też pacjentki z przedciążową otyłością, insulinoopornością, zespołem metabolicznym i cukrzycą typu drugiego planują i zachodzą w ciążę. Cukrzyca jest najczęstszą przewlekłą chorobą współistniejącą z ciążą i dotyczy około 5% wszystkich ciężarnych. Dla lekarza anestezjologa niezmiernie ważne znaczenie ma uwzględnienie typu cukrzycy oraz przewlekłych powikłań narządowych, gdyż determinują one sposób

postępowania w okresie okołoporodowym oraz wiążą się ze określonymi czynnikami ryzyka znieczulenia.

6.2 Ciężowa homeostaza glukozy u ciężarnej z cukrzycą

W prawidłowej ciąży stężenie glukozy w osoczu na czczo u ciężarnych jest niższe niż u nieciężarnych. Ale istotnie wyższy jest poposiłkowy jej wzrost, zwłaszcza w III trymestrze. Podstawowa i stymulowana poposiłkową glikemią sekrecja insuliny jest także wyższa w porównaniu do kobiet nie będących w ciąży, co pozwala na przełamanie oporności tkanek spowodowanej hormonalną adaptacją (estrogeny, progesteron) i zwiększoną sekrecją prolaktyny. Dodatkowy efekt hiperglikemizujący wywiera produkowany w łożysku laktogen, a swoiste insuliny zwiększają katabolizm matczynej insuliny. U około 5% ciężarnych równowaga pomiędzy insuliną a czynnikami hiperglikemizującymi ulega zachwianiu, doprowadzając do względnego lub bezwzględnego jej niedoboru i hiperglikemii [47].

Prawidłowa homeostaza glukozy w organizmie matki ma ogromne znaczenie dla rozwijającego się płodu, głównie z uwagi na brak sekrecji insuliny (do 20 HBD) lub opóźnienie (III trymestr) płodowej odpowiedzi na hiperglikemię (sekrecja insuliny opóźniona o około 60 minut w stosunku do szczytowej glikemii) [48,49]. Matczyzna insulina i glukagon nie przechodzą przez łożysko. Poziom insuliny i glukagonu w okresie prenatalnym są zależne od wydzielania płodowej trzustki. Insulina płodowa syntetyzowana już we wczesnym okresie życia pełni przede wszystkim funkcję hormonu wzrostu pobudzając wzrost i różnicowanie komórek mięśniowych oraz determinuje przyszłą wrażliwość tkanek na jej działanie [50].

Glukoza stanowi podstawowy substrat energetyczny dla rozwijającego się płodu i dostarczana jest w sposób ciągły od matki. Stężenie glukozy w płynie pozakomórkowym płodu jest tylko o 20-30 mg% niższe niż w osoczu matki [51]. Transfer glukozy zależy od wartości matczynej glikemii oraz przepływu maciczno-łożyskowego. Odbywa się przy udziale niezależnych od insuliny transporterów głównie GLUT-1, w mniejszym stopniu GLUT-2 i GLUT-3 [52,53,54]. Liczba i aktywność transporterów znacznie wzrasta u ciężarnych z cukrzycą, a maleje w niewydolności łożyska i hipoksji [55].

Zmiany morfologiczne w płycie łożyska występujące u ciężarnej z cukrzycą mają wiele implikacji klinicznych, a ich znajomość jest niezbędna dla zapewnienia optymalnego przepływu maciczno-łożyskowego zarówno w trakcie analgezji regionalnej porodu jak i anestezji do cesarskiego cięcia [56]. Anatomia i morfologia łożyska jest zmieniona. Kosmki łożyskowe są duże i bardzo ściśle przylegają do siebie. Dochodzi do znacznego zmniejszenia

pojemności przestrzeni międzykosmkowej [57]. Jednocześnie występuje destrukcja śródbłonna (uruchomienie procesów wykrzepiania, obkurczenie naczyń, wzrost oporu) oraz gromadzenie sorbitolu (wzrost ciśnienia osmotycznego) [58]. Wzrost naczyniowego oporu znacząco zmniejsza przepływ maciczno-łożyskowy, a zmniejszenie pojemności przestrzeni międzykosmkowej i pogrubienie błony podstawnej utrudnia dyfuzję tlenu i dwutlenku węgla [59]. Hemoglobina glikozylowana cechuje się upośledzoną zdolnością do przenoszenia tlenu. Wysycenie hemoglobiny tlenem i prężność tlenu we krwi matki są odwrotnie proporcjonalne do stężenia HbA_{1c}. Zaburzony jest zarówno transport tlenu, jak i jego ekstrakcja do płodu. U płodów, u których w ciążyowym ultrasonograficznym badaniu dopplerowskim stwierdzono zwiększony indeks pulsacji należy spodziewać się w trakcie porodu trudności z kompensacją ostrego niedotlenienia wynikającego z fizjologicznej czynności skurczowej. Hipotensja towarzysząca znieczuleniom regionalnym jeszcze bardziej zaburza perfuzję maciczno-łożyskową, a hipoksja skojarzona z hiperglikemią zwiększa produkcję kwasu mlekowego przez łożysko i nasila kwasicę mleczanową u płodu [60,61].

7 Cukrzyca u ciężarnej a znieczulenie

7.1 Wprowadzenie

Pacjent z cukrzycą w sali operacyjnej stanowi „metaboliczne” wyzwanie dla zespołu anestezjologicznego. Ryzyko dających się przewidzieć powikłań związanych z daną metodą znieczulenia w tej grupie jest znacznie wyższe niż u zdrowych. Lekarz anestezjolog przystępując do znieczulenia musi być przygotowany na najbardziej pesymistyczny scenariusz przebiegu anestezji [62]. Jeszcze więcej trudności sprawia ciężarna z cukrzycą [63]. Wymaga jednoczasowego uwzględnienia wielu różnych aspektów związanych z chorobą podstawową, adaptacją jej organizmu do rozwijającej się ciąży i odpowiedzi chorego organizmu na zastosowany rodzaj znieczulenia oraz uwzględnienia specyficznych problemów związanych z anestezją położniczą [61]. Anestezjolog do momentu urodzenia dziecka znieczula zawsze dwie a niekiedy i więcej osób, których interesy są sprzeczne. Powinien znieczulić matkę taką metodą, która w aktualnej sytuacji klinicznej jest najbezpieczniejsza, obarczona najmniejszym ryzykiem i najlepsza. Jednocześnie w jak najmniejszym stopniu wywiera niekorzystne efekty na płód [64]. Z uwagi na szereg

odmienności związanych z odpowiedzią pacjenta chorego na cukrzycę na określony rodzaj znieczulenia i jego przebieg implikacje kliniczne często są trudne do przewidzenia [62]. Niezmiernie ważne znaczenie ma uwzględnienie typu cukrzycy, stopnia wyrównania metabolicznego oraz obecności przewlekłych powikłań narządowych, gdyż determinują one sposób postępowania w okresie okołoporodowym oraz wiążą się ze określonymi czynnikami ryzyka znieczulenia [62]. Istnieje wiele cech wspólnych wynikających głównie z hiperglikemii i toksycznego wpływu glukozy, ale także i różnic uwarunkowanych typem choroby. Kluczowe różnice wynikają z obecności lub nieobecności endogennej insuliny. Pacjenci chorujący na cukrzycę typu 1 są bezwzględnie zależni od egzogennej insuliny [63]. W przypadku normalnego przyjmowania pokarmów drogą przewodu pokarmowego ketony nie odgrywają znaczącej roli w homeostazie metabolicznej. Rutynowym postępowaniem przed planowym zabiegiem, ale i w trakcie fizjologicznego porodu jest powstrzymanie się od przyjmowania pokarmów. W stanie głodu ketony stają się krytycznym substratem dla ośrodkowego układu nerwowego, który nie może zużywać jak inne tkanki wolnych kwasów tłuszczowych. Użycie ketonów przez mózg jest bardzo skuteczne tak, że nawet przy zaburzeniach świadomości w stanie hipoglikemii zapewniają one prawidłową funkcję komórek OUN, pod warunkiem ich minimalnego stężenia w osoczu. Źródłem ketonów (aceton, acetoctan β -hydroksymaslan) jest ketogeneza wątrobowa regulowana przez osoczowy balans glukagonu i insuliny. Obecność endogennej insuliny hamuje uwalnianie z tkanki tłuszczowej wolnych kwasów tłuszczowych i ich późniejszy metabolizm wątrobowy. Dla zahamowania lipolizy i ketogenezy wystarcza minimalne osoczowe stężenia insuliny, znacznie niższe niż zapewniające przezbłonowy transport glukozy. U pacjentek z cukrzycą typu 2, z uwagi na obecność endogennej insuliny niezmiernie rzadko występuje kwasica i śpiączka ketonowa [60,61]. Ale należy spodziewać się bardzo wysokich poziomów glikemii, wzrostu osmolarności surowicy i następczej diurezy osmotycznej. W cukrzycy typu 1 proces lipolizy i ketogenezy zachodzi pomimo wysokich stężeń ketonów w surowicy. Ketony należą do silnych kwasów organicznych, co powoduje szybkie narastanie zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej. Z uwagi na nadrzędny cel homeostazy kwasowo-zasadowej objawy związane z zakwaszeniem organizmu pojawiają się zanim poziom glukozy wzrośnie do wartości wywołujących hiperosmolarność surowicy.

7.2 Odpowiedź pacjenta chorego na cukrzycę na uraz okołoperacyjny

Odpowiedź organizmu na uraz (chirurgiczny, anestezjologiczny) oraz większość leków stosowanych w znieczuleniu zmniejszają wydzielanie insuliny w takim samym stopniu u zdrowych jak i chorych na cukrzycę. Chorzy z cukrzycą typu 2 w okresie okołoperacyjnym mogą rozwinąć ostre powikłania związane z gwałtownym niedoborem endogennej insuliny [62]. Wyrzut kortyzolu, adrenaliny i glukagonu w odpowiedzi na stymulację chirurgiczną i anestezjologiczną jest podobny jak u pacjentów zdrowych, ale diabetycy charakteryzują się nadmierną odpowiedzią na hormony hiperglikemizujące w porównaniu z pacjentami zdrowymi [65]. Ponadto kortyzol i adrenalina powoduje u nich 5-krotny wzrost poziomu ketonów w surowicy, czego nie obserwuje się u pacjentów zdrowych (tabela I) [66].

Tabela I. Okołoperacyjny efekt hormonów stresu u zdrowych pacjentów i chorych na cukrzycę.

	Glukoza w surowicy		Ketony w surowicy		Sekrecja insuliny		Obwodowa utylizacja glukozy	
	ZDROWY	DM	ZADROWY	DM	ZDROWY	DM	ZDROWY	DM
Kortyzol	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↓	↓
Adrenalina	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓
Glukagon	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔
Hormon wzrostu	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↓	↓

7.3 Wpływ metody znieczulenia na gospodarkę węglowodanową

Leki stosowane w znieczuleniu ogólnym i techniki anestezji regionalnej mogą zarówno bezpośrednio jak i pośrednio zmieniać osoczowy balans insuliny i hormonów hiperglikemizujących [65]. Anestetyki dożylnie (thiopental) i wziewne (halotan, enfluran) w zasadzie nie wpływają na podstawowe wydzielanie insuliny, ale znacznie zmniejszają jej wydzielanie w odpowiedzi na hiperglikemię, zwłaszcza halotan. Techniki regionalne - blokady centralne mają wiele zalet w porównaniu do znieczulenia ogólnego [67,68]. Głównie z powodu mniejszego niekorzystnego wpływu na czynność motoryczną przewodu pokarmowego. Wiążą się z mniejszą okołoperacyjną utratą krwi i mniejszą liczbą

incydentów zakrzepowo-zatorowych. Umożliwiają kontakt werbalny z pacjentem a tym samym wczesne rozpoznanie śródoperacyjnych incydentów hipoglikemii. Blokady centralne są znieczuleniem z wyboru we współczesnym położnictwie, a szerokie wprowadzenie znieczulenia regionalnego zredukowało o 95% liczbę zgonów okołoporodowych matek. Zachłyśnięcie treści żołądkową oraz trudna intubacja, są w 80% powodem zgonów z przyczyn anestezyjologicznych i uznane zostały, za najpoważniejsze powikłanie znieczulenia ogólnego. Istnieją jednak pewne różnice związane z zastosowaną metodą. Znieczulenie podpajęczynówkowe cechuje się najniższymi stężeniami osoczowymi adrenaliny w trakcie zabiegu i w okresie pooperacyjnym [69,65]. Natomiast anestezja zewnątrzoponowa z niższą sekrecją kortyzolu [68]. Ten korzystny wpływ blokad centralnych obserwowany jest, gdy zakres znieczulenia rozciąga się do segmentu Th7. W przypadku anestezji do cesarskiego cięcia zakres znieczulenia powinien obejmować segmenty Th4-S5, co wiąże się z mniejszym wzrostem glikemii, kortyzolu i adrenaliny, w porównaniu do znieczulenia ogólnego. Należy pamiętać, że w pewnych sytuacjach klinicznych skutkuje wystąpieniem ostrych powikłań cukrzycy. Znieczulenie regionalne zmniejszając wyrzut katecholamin wpływa na podstawowe stężenie glukozy w osoczu i jednocześnie zmniejsza sekrecję insuliny w odpowiedzi na stymulację. Podstawowe stężenie glukozy decyduje o prawidłowym funkcjonowaniu wysp trzustkowych. Wpływ adrenaliny na podstawowe stężenie glukozy ma znaczenie przede wszystkim u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy mają zachowane śladowe wydzielanie własnej insuliny [70]. Obniżone stężenie glukozy zaburza podstawowe wydzielanie endogennej insuliny w tej grupie pacjentek i jednocześnie skorelowane ze zmniejszoną sekrecją zależną od stymulacji powoduje, że poziom endogennej insuliny jest zbyt niski dla zahamowania lipolizy i ektogenezy [71]. Efektem będzie rozwój kwasicy ketonowej u pacjentów z drugim typem cukrzycy. Regionalne techniki są mniej skuteczne w hamowaniu odpowiedzi na bodziec chirurgiczny związany ze stymulacją nerwu błędnego (odruch wazowagalny). Trudniej też wyrównać ostre powikłania metaboliczne.

7.4 Przedoperacyjna ocena anestezjologiczna

7.4.1 Wywiad i badanie ogólne pacjentki

Każda pacjentka powinna być zbadana przez anestezjologa przed planowanym zabiegiem. Należy zapoznać się z dokumentacją medyczną położniczą i dotyczącą choroby podstawowej, wynikami badań dodatkowych, udokumentować klasę cukrzycy, oszacować ryzyko wystąpienia ciężowych powikłań współistniejących z cukrzycą (otyłość, nadciśnienie tętnicze, zagrażająca rzucawka, niewydolność nerek, choroba niedokrwienna mięśnia sercowego)[2, 61]. Należy zapytać pacjentkę o przebyte zabiegi operacyjne i przebieg znieczulenia.

Gruntowne badanie anestezjologiczne obejmuje ocenę anatomii górnych dróg oddechowych, stopnia wydolności układu oddechowego i krążenia układu krążenia oraz funkcji wydzielniczej nerek. Niezbędne jest także podstawowe badanie neurologiczne w celu oceny obecności autonomicznej i obwodowej neuropatii [60,62].

7.4.2 Badania dodatkowe

Każda ciężarna z cukrzycą zakwalifikowana do planowej analgezji regionalnej porodu i elektywnego cesarskiego cięcia powinna mieć wykonane aktualne badania laboratoryjne, odzwierciedlające aktualny stan metaboliczny i homeostazę. Wyniki wielu badań dodatkowych mają wpływ na wybór metody znieczulenia i/lub określonych leków w przypadku zakwalifikowania pacjentki do anestezji ogólnej [60,62]. Zakres przedoperacyjnych badań laboratoryjnych i pracownianych u pacjentki z cukrzycą powinien obejmować:

- morfologia;
- układ krzepnięcia + D-dimery + AT III;
- poziom cukru;
- elektrolity (Na⁺, K⁺, Cl⁻);
- mocznik;
- kreatynina;
- EKG;

- gazometria włósniczkowa;
- hemoglobina glikolowana [72].

Zakres wykonanych badań dodatkowych i ewentualnych konsultacji specjalistycznych u pacjentek z powikłaniami o charakterze makro- i mikroangiopatii może ulec rozszerzeniu [73].

7.4.3 Ocena górnych dróg oddechowych i ryzyko trudnej intubacji

Ocena anatomii górnych dróg oddechowych jest bardzo istotna z uwagi na zwiększone ryzyko trudnej intubacji w populacji ciężarnych (1:280) w porównaniu do pacjentek chirurgicznych (1:2280) oraz u chorych na cukrzycę [74,75]. Trudna intubacja w populacji diabetyków występuje u 26-40% chorych [62,76]. Spowodowana jest zmianami zwyrodnieniowymi w drobnych stawach (stawy szczytowo-potyliczne, szyjny odcinek kręgosłupa) ograniczające ruchomość głowy oraz w obrębie stawów skroniowo-rzuchwowych, co utrudnia rozwarcie ust. Ten objaw ograniczonej ruchomości drobnych połączeń stawowych występuje u 28% pacjentek z długotrwałą cukrzycą typu 1, z obecnością późnych powikłań o charakterze mikroangiopatii. Ruchomość w drobnych stawach można ocenić testem opozycji dłoni. Pacjenci ze zmianami stawowymi nie są zdolni do złożenia dłoni do modlitwy [76]. U ciężarnych z cukrzycą obecność nadciśnienia indukowanego ciążą wiąże się ze znacznym obrzękiem górnych dróg oddechowych, nadreaktywnością oraz problemami z wprowadzeniem rurki inkubacyjnej [74,77]. Cukrzyca współistnieje często z otyłością i statystycznie przyjmuje się dziesięcioprocentowy wzrost liczby ciężarnych z szacunkowym przyrostem masy ciała w ciąży powyżej 15 kg i/lub BMI powyżej 35, w ciągu każdej dekady [61]. Oba parametry korelują ze wzrostem częstości trudnej intubacji, co wymaga użycia specjalnych laryngoskopów (z krótką rękojeścią, ruchomym końcem łyżki), rurek intubacyjnych o mniejszej średnicy 6,5 - 7,0mm, fiberoskopu, prowadnic do rurek inkubacyjnych oraz opracowania algorytmu postępowania w przypadku problemów z intubacją i wentylacją pacjentki.

Obecność zmian zwyrodnieniowych w obrębie drobnych stawów może także utrudniać wykonanie blokad centralnych. Ograniczona ruchomość uniemożliwia ułożenie pacjentki w pozycji embrionalnej i właściwe wygięcie kręgosłupa. A zmiany zwyrodnieniowe utrudniają wprowadzenie igły punkcyjnej i identyfikację poszczególnych przestrzeni – podpajęczynówkowej, zewnątrzoponowej.

7.4.4. Ocena polineuropatii obwodowej i autonomicznej

Obecność autonomicznej i obwodowej polineuropatii stwarza duże problemy w trakcie znieczulenia, niezależnie od zastosowanej metody. Pacjenci z dysfunkcją autonomicznego układu nerwowego charakteryzują się dużą chwiejnością układu krążenia. Hipotensja towarzysząca blokadom centralnym może być bardziej nasiloną i dłużej trwać w czasie. Epizody nagłej hipotensji o niewyjaśnionej etiologii występują także w trakcie znieczulenia ogólnego. Większość pacjentów wymaga użycia wazopresorów, ale odpowiedź u diabetyków na rutynowo stosowane dawki jest słabsza niż w populacji ogólnej [78,79].

Objawy polineuropatii obwodowej polegają na występowaniu zaburzeń czucia, drętwienia, mrowienia, pieczenia oraz samoistnych bólów i kurczów mięśniowych w okolicy stóp i podudzi. Przedmiotowo stwierdza się osłabienie siły mięśniowej, osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgnistych, czucia dotyku, bólu i temperatury. Ocena polineuropatii obwodowej, jej zakresu oraz ubytków czuciowych powinna być ściśle udokumentowana w historii choroby przed każdym znieczuleniem regionalnym, z uwagi na możliwość ujawnienia się lub zwrócenia uwagi pacjentki w bezpośrednim okresie po znieczuleniu regionalnym na deficyty czuciowe i/lub ruchowe. Nowe deficyty neurologiczne mogą być spowodowane niewłaściwym łożeniem, uciskiem i uszkodzeniem nerwów obwodowych kończyny dolnej w trakcie zabiegu u znieczulonej pacjentki, niezależnie od zastosowanej metody znieczulenia. Niezmiernie ważne jest właściwe ułożenie pacjentki w pozycji litotomijnej do zabiegów pochwowych oraz miękkie wyściółki podpórek. Nie mniej istotne jest ułożenie do cesarskiego cięcia. Przede wszystkim należy pamiętać o miękkich podkładkach pod pięty oraz o zachowaniu fizjologicznego zgięcia w stawach kolanowych (najczęściej ułożenie na stole operacyjnym wiąże się z nadmiernym przeprostem w stawach kolanowych) oraz o możliwych urazach nerwów kończyny górnej (często nadmierne odwiedzenie w stawie barkowym). Wzmoczonej uwagi i pielęgnacji wymaga każda pacjentka po znieczuleniu regionalnym (zarówno analgezji porodu, jak i cesarskiego cięcia) w bezpośrednim okresie po porodzie i operacji, zwłaszcza, kiedy utrzymuje się resztkowy efekt blokady.

Trzewna neuropatia wegetatywna występuje u około 40% - 50% pacjentów z cukrzycą typu pierwszego i 17 % z typu drugiego. Wiąże się z opóźnionym opróżnianiem żołądka, zaleganiem treści pokarmowej, regurgitacją i zwiększonym ryzykiem aspiracji. Z uwagi na

traktowanie ciężarnej niezależnie od czasu ostatniego posiłku zawsze jak pacjenta z pełnym żołądkiem obowiązuje wdrożenie profilaktyki przeciwzachłystowej [80]. U pacjentów z cukrzycą stwierdzono korzystny wpływ doustnej erytromycyny ma motorykę przewodu pokarmowego poprzez pobudzenie wydzielania motyliny [81]. Rutynowo należy stosować działający obwodowo i ośrodkowo metoklopramid oraz leki zmniejszające i zobojętniające kwaśną treść żołądkową.

Subiektywne objawy neuropatii trzewnej związane u zahamowanym pasażem pod postacią zgagi, pustego odbijania, uczucia pełności, nudności i wymiotów treścią zalegającą oraz biegunki występują u niewielu chorych, przede wszystkim w późnym okresie choroby. Celem przedoperacyjnej oceny anestezyjologicznej powinno być wykrycie bezobjawowej neuropatii autonomicznej. Badanie polega na ocenie:

1. Układu przywspółczulnego:

- zmiana częstości akcji serca podczas głębokiego oddychania;
- zmiana częstości akcji serca w odpowiedzi na pionizację,
- zmiana częstości akcji serca w odpowiedzi na próbę Valsalvy;

2. Układu współczulnego:

- zmiana wartości ciśnienia skurczowego w odpowiedzi na pionizację,
- zmiana wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego;
- ocena zmienności rytmu serca podczas 5-minutowego spoczynkowego zapisu EKG

[62].

7.4.5 Wpływ leków anestezyjologicznych na gospodarkę węglowodanową

Wybór leków stosowanych w anestezji pacjentki znieczulających cukrzycą jest niezmiernie istotny, z uwagi na ich efekty metaboliczne. Anestetyki dożylnie stosowane do indukcji znieczulenia ogólnego praktycznie nie wpływają bezpośrednio na poziom glikemii. Wyjątkiem jest często używana w położnictwie ketamina, która może spowodować znaczącą hiperglikemię. Najbardziej rozpowszechniony anestetyk dożylny- tiopental praktycznie nie wpływa na podstawowe wydzielanie insuliny, ale zmniejsza jej sekrecję stymulowaną glukozą. Natomiast zalecany u pacjentów z chorobami układu krążenia etomidat blokuje nadnerczową syntezę steroidów (hamowanie hydroksyazy) i obniża osoczowy poziom kortyzolu [82]. Pochodne benzodwuzepiny stosowane wielokrotnie w wysokich dawkach

zmniejszają wydzielanie ACTH, a tym samym i kortyzolu, ale jednocześnie zwiększają wydzielanie hormonu wzrostu [83].

Znieczulenie ogólne z zastosowaniem wysokich dawek fentanylu zapewnia dobrą stabilizację układu krążenia oraz homeostazę hormonalną i metaboliczną [84]. Związane jest to głównie z bezpośrednim hamującym wpływem na ośrodkowy układ nerwowy i oś podwzgórze-przysadka. Jednak, znaczne poziomy glukozy obserwowano u pacjentów, u których łącznie z fentanylem stosowano midazolam, co prawdopodobnie spowodowane jest mniejszym zużyciem obwodowym glukozy.

Anestetyki wziewne (halotan, sewoflran) zmniejszają zarówno podstawowe wydzielanie insuliny jak i stymulowane glikemią [85]. Pozostałe (enfluran, izofluran) tylko w nieznacznym stopniu wpływają na podstawową sekrecję insuliny. Istnieje liniowa zależność między koncentracją lotnych środków anestetycznych a stopniem zahamowania sekrecji insuliny. Izofluran dodatkowo prawdopodobnie zmniejsza obwodowe zużycie glukozy i nasila glukoneogenezę [86].

Podsumowując, można powiedzieć, że większość anestetyków wywołuje hiperglikemię głównie na drodze pośredniej. Wybór anestetyku do indukcji znieczulenia i podtrzymania uwarunkowany jest głównie obecnością późnych powikłań związanych z makropatią - nadciśnienie, choroba niedokrwienna serca, miażdżycy, choroba nerek i mikroangiopatią (retinopatia). Hipertensyjna reakcja na manipulację w drogach oddechowych, laryngoskopię i intubację grozi wylewem do OUN i do ciała szklanego. Funkcja wydzielnicza nerki oraz wydolność komórki wątrobowej wpływa na wybór środka zwiotczającego. Metabolizm atrakurium (Triacrium) i cisatrakurium (Nimbex) odbywa się na drodze osoczowej reakcji Hoffmana i z wyboru są stosowane u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby. Miwakurium (Mivacron) charakteryzuje się bardziej przewidywalną eliminacją niż vekuronium (Norcuron) i rokuronium (Esmeron). Pomimo zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej w czynnościowych badaniach obiektywnych, kliniczna odpowiedź pacjentów z cukrzycą na niedepolaryzujące środki zwiotczające jest podobna jak u zdrowych. Szczególnej uwagi wymaga stosowanie depolaryzującej chlorsukcynylocholino, która pozostaje środkiem z wyboru w położnictwie w celu ułatwienia intubacji, zwłaszcza u pacjentów z neuropatią. Podanie scoliny może wiązać się z wystąpieniem groźnej dla życia hiperkalemii, w wyniku uwolnienia potasu z uszkodzonych odnerwionych włókien mięśniowych [62].

7.4.6 Homeostaza wodno-elektrolitowa

Prawidłową gospodarkę wodno-elektrolitową ciężarnej warunkuje równowaga pomiędzy aktywnością układu antydiuretycznego (ADH – hormon antydiuretyczny), przysadkowej wazopresyny, nadnerczowym aldosteronem oraz produkowanym w łożysku progesteronem, który tak jak przedsionkowe peptydy (ANP) wykazuje działanie natriuretyczne [87]. W ciąży dobową syntezę aldosteronu zwiększa się kilkunastokrotnie a sprzężenie zwrotne polegające na zmniejszeniu uwalniania ADH i ANP w stanach przewodnienia u ciężarnych jest słabiej wyrażone, co w dużej mierze odpowiada za dodatni bilans wodno-elektrolitowy [88,89].

Podstawowe zapotrzebowanie wodno-elektrolitowe zdrowej ciężarnej wynosi:

- Woda – 35 ml/kgmc/d;
- Na⁺ – 2 mmol/kg/mc/d;
- K⁺ – 1 mmol/kgm/d [90].

U pacjentów, którzy nie przyjmują płynów drogą przewodu pokarmowego podstawowe zapotrzebowanie można pokryć dożylnym wlewem:

- 1000 ml 0,9% NaCl;
- 1500-2000 ml 5% glukozy;
- KCl 60 mmol.

Lepszym rozwiązaniem jest podaż:

- 2500-3000 ml Glu/NaCl 2:1
- KCl 60 mmol.

Utrzymanie prawidłowej homeostazy wodno-elektrolitowej w ciężarnej z cukrzycą w okresie okołoporodowym i okołoperacyjnym jest niezmiernie trudne. W warunkach sali porodowej płynoterapia powinna pokryć zapotrzebowanie podstawowe oraz straty wynikające z głodzenia. Należy uwzględnić utratę drogą, nerek parowania i układu oddechowego oraz na każdy stopień wzrostu temperatury ciała powyżej 37 C, doliczyć około 300 ml. Dokładne zapotrzebowanie płynowe należy wyliczyć posługując się następującymi wzorami:

- Zapotrzebowanie podstawowe na płyny - 1,5 ml/kgmc/h;
- Niedobór wynikający z przedoperacyjnego głodzenia – 1,5 ml/kgmc/h x liczba godzin głodzenia;

Większość ośrodków zaleca w okresie okołoporodowym u ciężarnych wlew roztworu 5% glukozy z prędkością 120 ml/h.

W przypadku rutynowego przetaczania 5% glukozy z przeciętnie zalecaną prędkością 120 ml/h - należy obliczyć potencjalną dobową podaż płynów, przyjmując:

Woda:

- Dostarczona z 5% glukozą: $120 \text{ ml} \times 24 = 2640 \text{ ml} \sim 2500 \text{ ml}$;
- Brakująca: $3500 - 2650 \sim 1000 \text{ ml}$.

W wyliczonej brakującej objętości należy podać dobowy ładunek jonu sodu i potasu. 1000 ml roztworu 0,9% NaCl pokrywa dobowe zapotrzebowanie na sód, ale podanie więcej niż 20 mmol potasu/w 500 ml 0,9% soli do naczynia obwodowego jest bardzo trudne, z uwagi na ból związany z drażniącym wpływem potasu na śródbłonek naczyń. Częstym błędem jest przetaczanie samego roztworu 0,9% NaCl, z uwagi na „przeoczenie” lub „brak świadomości” ustrojowej roli jonu potasu i konieczności jego dostarczenia z zewnątrz.

Dlatego lepszym rozwiązaniem wydaje się być schemat:

- 5% glukoza (120 ml/h) ~ 2500 ml/d wolnej wody;
- 1000 ml PWE (40 ml/h) ~ 1000 ml/d wolnej wody;
 ~ 141 mmol/d Na^+ ;
 ~ 5 mmol/d K^+ i suplementacja jonu potasu w zależności od stężenia osoczowego.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę czy przetaczany płyn jest buforowany, a jeżeli tak to, w jaki sposób. Większość płynów wieloelektrolitowych (wyjątek: mleczanowy roztwór Ringera – mleczan i PWE - octan) dostępnych w rutynowej praktyce klinicznej to płyny, które nie są buforowane. Obecnie nie zaleca się podawania roztworów elektrolitowych buforowanych mleczanami z uwagi na ich działanie immunosupresyjne i nasilenie kwasicy. Natomiast octany charakteryzują się bardzo szybkim metabolizmem i efektem alkalizującym oraz odgrywają kluczową rolę w metabolizmie węglowodanów i lipidów [90].

8 Znieczulenie regionalne porodu u pacjentki z cukrzycą

Nasilenie bólu porodowego zależy od wielu czynników: położniczych, fizjologicznych reakcji związanych z przebiegiem porodu, psychologicznych, środowiskowych i kulturowych. Następstwem bólu jest lęk i strach powodujące wzrost aktywności układu współczulnego i uwalnianie amin katecholowych (głównie noradrenaliny) z nadnerczy, co może być przyczyną wydłużenia porodu i upośledzenia przepływu maciczno-łożyskowego nawet o 30-50% [91]. Ból wywołuje odruchową hiperwentylację matki, przyczyniając się z jednej strony do wzrostu zużycia tlenu i powstania długu tlenowego a z drugiej prowadzi do hipokapnii, alkalozji oraz przesunięcia krzywej dysocjacji hemoglobiny w lewo i wzrostu powinowactwa hemoglobiny matki do tlenu. Te niekorzystne reakcje są przyczyną lub pogłębiają hipoksję i kwasicę u płodu [92,93]. Patomechanizm bólu porodowego wiąże się z rozwieraniem szyjki macicy, skurczami i rozciąganiem mięśnia macicy a także z rozciąganiem i napinaniem mięśni krocza. Bodźcem nocyceptywnym może być pociąganie i/lub ucisk na przydatki i spłot lędźwiowo-krzyżowy. Źródłem bólu jest również odruchowy skurcz naczyń i mięśni [1,4].

Każda rodząca z cukrzycą leczona insuliną powinna mieć prowadzoną analgezję porodu, aby zmniejszyć sekrecję endogennych amin katecholowych i zredukować hiperglikemiczną odpowiedź stresową [94,95,96]. Niezmiernie istotna jest ciągła tlenoterapia (wąsy tlenowe, przepływ 3 l/min) oraz śródporodowa kontrola glikemii w odstępach, co 60 - 120 minut, równoczesny dożylny wlew 5 - 10% glukozy i 10 - 20 mmol/l KCl oraz insuliny 1,0 - 1,5 j/h, aby poziom glukozy utrzymywał się w granicach 70 - 120 mg% (PTD 100 - 130 mg%, PTG 60 - 100 mg%). Hiperglikemia matki prowadzi do kwasicy i hipoglikemii u noworodka. Szczególnie należy unikać epizodów hipoglikemii, która może indukować kwasicę ketonową [97].

W początkowym okresie porodu i braku rozwarcia należy stosować narkotyczne leki przeciwbólne. Opioidem z wyboru w analgezji porodu jest Remifentanyl -Ultiva stosowany w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,05 mcg/kg mc/min [98]. Cechuje się bardzo szybkim początkiem działania, które ustępuje praktycznie z chwilą zatrzymania wlewu i nie wpływa na stan noworodka po urodzeniu. Dobry efekty analgetyczny można uzyskać stosując fentanyl w ciągłym wlewie dożylnym lub metodą PCA [1]. Skuteczna dawka analgetyczna powinna być

dobrana indywidualnie dla danej pacjentki i ustalona metodą frakcjonowaną (pojedyncze, niewielkie bolusy, w krótkich odstępach czasu). Dawka wstępna jest podstawą do wyliczenia prędkości wlewu podtrzymującego. Dożylną podaż narkotycznych leków przeciwbólowych kontynuujemy do zakończenia porodu u pacjentek z przeciwwskazaniami do znieczulenia regionalnego. U pozostałych pacjentek klasyczne znieczulenie zewnątrzoponowe należy rozpocząć przy rozwarciu ujścia zewnętrznego szyjki macicy nie mniejszym niż 3 cm. Obecnie zaleca się rutynowe stosowanie LMZ (bupiwakaina 0,0625 -0,1%) w niskim stężeniu łącznie z opioidami (fentanyl, syfentanyl [99] W ośrodkach, które mają duże doświadczenie i rutynowo wykonują połączone znieczulenie podpajęczynówkowe i zewnątrzoponowe - (CSE) analgezję regionalną można zastosować od początku porodu [100]. Znieczulenie rozpoczynamy wówczas podażą opioidu do przestrzeni podpajęczynówkowej i kontynuujemy wlewem opioidu do przestrzeni zewnątrzoponowej. Przy rozwarciu powyżej 3 cm dołączamy LMZ. Wszystkie pacjentki, które mają prowadzoną analgezję zewnątrzoponową, w przypadku konieczności ułożenia na plecach, powinny mieć zgięte kończyny dolne w stawach kolanowych i biodrowych. Szczególną uwagę należy zwrócić w trakcie stabilizacji znieczulenia po podaniu pierwszej dawki LMZ i przy każdej kolejnej (w technice dawek przypominających). Obniżenie stężenia adrenaliny i kortyzolu w wyniku blokady czuciowej może być powodem gwałtownej hipoglikemii oraz hipotensji [101]. Ciśnienie systemowe matki (w trakcie stabilizacji znieczulenia) należy kontrolować częściej niż u zdrowych rodzących, co 2,5-3 minuty. Niezmiernie istotna jest systematyczna ocena zakres blokady czuciowej i stopnia blokady ruchowej z uwagi na częstszą konieczność konwersji analgezji porodu do znieczulenia do zabiegowego lub operacyjnego zakończenia porodu. Nie powinno się stosować ciągłego znieczulenia podpajęczynówkowego (CSA) porodu w tej grupie z powodu dużego ryzyka infekcji OUN [102].

Wszystkie techniki znieczulenia regionalnego zapewniają doskonałą ulgę w bólu, mniejszy niekorzystny wpływ na płód oraz wiążą się z niższymi osoczwymi stężeniami matczynej adrenaliny i kortyzolu w porównaniu do analgezji dożylniej. Umożliwiają lepszą kontrolę glikemii w trakcie porodu i zmniejszają zapotrzebowanie na egzogenną insulinę. Prawidłowo wykonane znieczulenie regionalne porodu, któremu nie towarzyszy hipotensja matki, poprawia przepływ maciczno-łożyskowy i dopłodowy transfer tlenu [1,4].

9 Znieczulenie do cesarskiego cięcia

Znieczuleniem z wyboru do cięcia cesarskiego jest znieczulenie przewodowe, które cechuje się bezspornie większym bezpieczeństwem w odniesieniu tak do matki jak i dziecka. Znacznie zmniejsza ryzyko groźnych powikłań i zachorowalność (powikłania zakrzepowozatorowe, gorączkowe) matek. Redukuje o około 50% okołoperacyjną utratę krwi u rodzących. Szerokie wprowadzenie znieczulenia regionalnego zredukowało liczbę zgonów okołoporodowych matek z przyczyn anestezyjologicznych o 95% [103,104]. Znieczulenie regionalne jest 16 razy bezpieczniejsze niż znieczulenie ogólne. Zachłyśnięcie treścią żołądkową oraz trudna intubacja, są w 80% powodem zgonów matek podczas znieczulenia ogólnego, i uznane zostało przez American College of Obstetricians and Gynecologists za najpoważniejsze powikłanie znieczulenia w położnictwie [3,4].

Wybór rodzaju znieczulenia do cesarskiego cięcia zależy od:

- wskazań do operacji;
- trybu wykonania zabiegu;
- aktualnej sytuacji położniczej;
- obecności chorób współistniejących;
- obecności przeciwwskazań do danej metody znieczulenia [2,61].

Lekarz anestezjolog powinien wybrać taki sposób, który w aktualnej sytuacji klinicznej jest najbezpieczniejszy, obarczony najmniejszym ryzykiem dających przewidzieć się powikłań. Kwalifikacja do określonej metody do elektywnego zabiegu nie stanowi problemu i anestezja ogólna wykonywana jest tylko przy obecności bezwzględnych przeciwwskazań do technik regionalnych. Sytuacja znacznie zmienia się w przypadku pilnej konieczności ukończenia porodu drogą operacyjną. Czynniki czasowy i sposób porozumiewania się zespołu położniczego i anestezyjologicznego oraz organizacja szpitala może wpływać na sposób znieczulenia i w wielu ośrodkach odsetek znieczuleń ogólnych wzrasta nawet do 40-50%, a w niektórych nawet do 90%.

W ostatnim czasie coraz częściej podkreśla się konieczność agresywnego utrzymywania ciśnienia systemowego matki w zakresie wartości przed znieczuleniem niezależnie od zastosowanej metody (regionalne, ogólne), co decyduje o prawidłowym dostarczaniu tlenu i zapewnia prawidłową saturację płodu powyżej wartości 50% [105].

Jednym z najczęstszych czynników zaburzających przepływ maciczno-łożyskowy jest hipotensja matki, niezależnie od jej etiologii (zespół aorto-kawalny, blokady centralne) [106]. Następstwem zmniejszonego przepływu jest niedotlenienie płodu i kwasica metaboliczna. Stopień nasilenia zmian biochemicznych u noworodka zależy od stopnia zaburzeń, czasu trwania oraz współistniejącej patologii u matki i/lub u płodu. Krótkotrwały spadek ciśnienia, trwający do 2 minut (maksymalnie do 4 minut), nieprzekraczający 20% wartości wyjściowej u zdrowych ciężarnych, nie wywiera niekorzystnych następstw u płodu i noworodka. Natomiast znacznie nasiloną i/lub długotrwałą hipotensja może wpływać na dobrostan płodu, pourodzeniową ocenę noworodka w skali Apgar oraz późniejszy rozwój psycho-ruchowy. U pacjentek z ciążą powikłaną nadciśnieniem, cukrzycą, cholestazą, opóźnionym wzrostem wewnątrzmacicznym, niewydolnością łożyska, a także w przypadkach zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu następstwa te mogą być trudne do przewidzenia. Zaburzenia przepływu maciczno-łożyskowego (do 4 minut, $\leq 20\%$) u noworodków urodzonych przedwcześnie, zwłaszcza ze skrajnie małą masą ciała zwiększają zachorowalność i śmiertelność okołoporodową w tej grupie [2,4]. U ciężarnej z cukrzycą jednocześnie należy uwzględnić śródoperacyjną podaż 5 - 10% glukozy i 10 - 20 mmol/l KCl z prędkością około 120 ml/h i adekwatny wlew insuliny (1,0 - 2,0 j/h) tak, aby zapewnić stabilny poziom glikemii w granicach 70 - 120 mg% (PTD 100 -130 mg%, PTG 60-100 mg%). Zarówno hipoglikemia jak i hiperglikemia matki jest istotnym czynnikiem powodującym kwasicę u płodu [61]. Stabilny przebieg znieczulenia, unikanie hipertensji w znieczuleniu ogólnym i hipotensji w przypadku blokad centralnych i normoglikemia ma większe znaczenie dla dobrostanu płodu i noworodka niż sam wybór metody.

Wszystkie techniki regionalne wiążą się z hipotensją zależną od blokady współczulnej, która statystycznie częściej występuje w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego z pojedynczego podania (80-90%), niż w przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego (5-80%), CSA czy CSE [106]. Nie ma jednej skutecznej, pewnej metody postępowania profilaktycznego i leczniczego w odniesieniu do hipotensji w następstwie znieczulenia przewodowego. Każdorazowo i indywidualnie należy uwzględniać obecność czynników predykcyjnych, aspekty techniczne w trakcie wykonywania znieczulenia, ułożenie pacjentki na stole operacyjnym z odpowiednią rotacją lewostronną oraz zniesieniem lordozy lędźwiowej, tlenoterapię, terapię płynową, stosowanie środków naczyniokurczących oraz metod fizycznych (sekwencyjna kompresja kończyn dolnych – SCDS, uciskowe opaski elastyczne, itp.) [1]. Okołooperacyjna podaż płynów u pacjentek położniczych cechuje się specyfiką i odmiennym celem nadrzędnym w określonych przedziałach czasowych. W

zdecydowanej większości przypadków znieczuleń w położnictwie znacząca objętość płynów przetaczana jest w stosunkowo krótkim czasie od momentu decyzji o zabiegu lub częściej od momentu przyjęcia pacjentki do bloku operacyjnego do wydobycia dziecka. Uwzględnienie specyfiki znieczulenia do cięcia cesarskiego, poznanie mechanizmów regulacji objętości poszczególnych przedziałów płynowych u ciężarnej i efektu blokady współczulnej oraz zwrócenie uwagi na względny charakter hipowolemii związanej ze znieczuleniem regionalnym pozwoliło w ostatnich latach na optymalizację postępowania, którego celem jest utrzymanie prawidłowego przepływu maciczno-łożyskowego [107]. Coraz częściej podkreśla się zalety szybkiego przetaczania płynów, zwłaszcza koloidów i krystaloidów łącznie, rzadziej samych krystaloidów i równoczesnej podaży środków presyjnych bezpośrednio po wykonaniu blokady podpajęczynówkowej do momentu wydobycia dziecka, co można uznać za postępowanie przyczynowo-skutkowe a nie tylko objawowe [108]. Podaż koloidów i krystaloidów bezpośrednio przed lub z rozpoczęciem znieczulenia pozwala na uzyskanie najkorzystniejszych efektów: stosunkowo krótki czas podaży i dobry efekt hipertensyjny przy minimalizacji działań niepożądanych. Podkreśla się konieczność szybszego, niejako z wyprzedzeniem, bez oczekiwania na hipotensję, wkraczania z lekami naczyniokurczącymi, w taki sposób, aby jednoczesna płynoterapia i sterowanie oporem naczyniowym utrzymywały przepływ maciczno-łożyskowy na poziomie wartości przed wykonaniem znieczulenia [90].

Najczęściej wykonywaną blokadą centralną do cesarskiego cięcia jest znieczulenie podpajęczynówkowe z uwagi, prostotę wykonania, doskonałą analgezję, dobre zwiotczenie mięśni w operowanym obszarze i minimalną lekozależną depresję noworodka. Szczególną uwagę należy jednak zwrócić na szybki początek znieczulenia i gwałtownie narastającą blokadę współczulną [109]. Rutynowe stosowanie opioidów, umożliwiające ograniczenie dawki ciężkiej bupiwakainy oraz powolne podawanie środka po przestrzeni płynowej rdzenia w łożeniu pacjentki na prawym boku zapewnia lepszą stabilizację hemodynamiczną [110]. U pacjentek z neuropatią wegetatywną i chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego znieczuleniem z wyboru powinno być znieczulenie zewnątrzoponowe ciągłe, wykonane metodą sekwencyjną polegającą na powolnym, stopniowym podnoszeniu zakresu bloku frakcjonowanymi dawkami LMZ i opioidów [111]. W ośrodkach, które mają duże doświadczenie w tej grupie pacjentek rutynowo wykonuje się znieczulenie CSE. Znieczulenie inicjowane jest małą dawką ciężkiej bupiwakainy (1/2-1/4 rutynowej dawki) podanej do przestrzeni podpajęczynówkowej a następnie poprzez podanie roztworu 0,9% soli lub LMZ do przestrzeni zewnątrzoponowej powoli rozszerza się blokadę do wysokości TH4. Obie techniki wiążą się z możliwością powstania ropnia w przestrzeni zewnątrzoponowej [102]. U

ciężarnych z cukrzycą nie zaleca się stosowania znieczulenia CSA z uwagi na duże ryzyko powikłań infekcyjnych ośrodkowego układu nerwowego w tej grupie pacjentek.

Ostrożność należy zachować w przypadku pacjentek ze szczególną postacią długotrwałej cukrzycy typu pierwszego o bardzo charakterystycznym wyglądzie (niski wzrost, przykurcze, „twarda”, napiętą skórą - podobnie jak w sklerodermii) z powodu drastycznie zmniejszonej pojemności przestrzeni okołordzeniowych. Zakres znieczulenia regionalnego u tych pacjentek jest nieprzewidywalny i po rutynowo zastosowanych dawkach może wystąpić całkowite znieczulenie podpajęczynówkowe lub zespół tętnicy rdzeniowej i niedokrwienie rdzenia [112].

Charakterystyczny fenotyp pacjentki, „skleropodobne” zmiany w obrębie twarzy i bardzo znacznie ograniczone rozwarście ust praktycznie uniemożliwiają klasyczną laryngoskopię i intubację (zbyt mało miejsca dla laryngoskopu i rurki intubacyjnej). Jest to grupa pacjentek, którą należy hospitalizować w ośrodku wieloprofilowym. Znieczulenie powinien wykonywać doświadczony anestezjolog. Niezależnie od wybranej metody (regionalne, ogólne) należy przed przystąpieniem do znieczulenia przygotować fiberoskop intubacyjny, zestaw do tracheotomii przezskórnej, zestaw do intubacji wstecznej i jeżeli istnieje możliwość znieczulenie rozpocząć w obecności doświadczonego laryngologa.

Zachowanie pełnej przytomności rodzącej we wszystkich rodzajach blokad centralnych umożliwi szybsze rozpoznanie nagłej śródoperacyjnej hipoglikemii (rutynowo zalecany pomiar stężenia glukozy, co 60 -120 minut). Anestezja ogólna często uniemożliwia wczesne rozpoznanie i osłabia hormonalną odpowiedź organizmu na hipoglikemię. W stanach hipoglikemii poziom adrenaliny, noradrenaliny i kortyzolu jest znamienne niższy u diabetyków znieczulanych ogólnie w porównaniu do znieczulanych przewodowo [113].

10 Podsumowanie – wytyczne PTD i PTG (fragment poród, cięcie cesarskie)

Wytyczne PTD (fragment):

A. Postępowanie ogólne:

1. Poród powinien się odbywać w ośrodkach położniczo-anestezjologicznych posiadających doświadczenie w rozwiązywaniu ciąży pacjentek chorych na cukrzycę;

2. Możliwość prowadzenia porodu z użyciem osobistej pompy insulinowej.
3. Podaż insuliny we wlewie podstawowym (baza) około 1,0–1,5 j./h.
4. Dożylny wlew glukozy 10% z KCl 10–20 mmol/l w zależności od potrzeb, tempo wlewu glukozy 100–125 ml/h;
5. Tempo wlewu glukozy i insuliny zależne od wartości glikemii;
6. Możliwość prowadzenia porodu z użyciem systemów ciągłego monitorowania glikemii w czasie rzeczywistym - pomoc w ocenie trendów przebiegu glikemii;
7. Ciągłe monitorowanie glikemii powinno docelowo mieć miejsce w przebiegu porodu, cesarskiego cięcia i w pierwszych 2 dobach po porodzie lub operacji.

B. Postępowanie anestezjologiczne:

1. Należy zabezpieczyć obwodowy dostęp do żyły o średnicy $\geq 1,3$ mm;
2. Każda rodząca chora na cukrzycę powinna mieć aktualne wyniki morfologii i płytek krwi;
3. U chorej na cukrzycę należy rozważyć regionalną analgezję porodu w celu zmniejszenia stresu oraz podanie tlenu (obecność hemoglobiny glikowanej);
4. Konieczność monitorowania glikemii (optymalnie co godzinę), w tym z wykorzystaniem systemów ciągłego monitorowania glikemii (pomoc w ocenie trendów przebiegu glikemii) oraz stężenia elektrolitów (sodu i potasu) optymalnie co 6 godzin;
5. W okresie porodu należy zapewnić pacjentce podaż insuliny krótkodziałającej, ludzkiej lub analogowej, preferencyjnie w infuzji ciągłej oraz dożylnie pokrycie zapotrzebowania energetycznego i wodno-elektrolitowego;
6. Przetoczenia dużych ilości płynów nie mogą opierać się wyłącznie o podaż roztworów glukozy - skład podawanego płynu elektrolitowego ma duże znaczenie (szczególnie nie powinno zalecać się podaży tych roztworów, które zawierają mleczany lub zbyt niskie stężenia sodu i chlorków).

Wytyczne PTG (fragment - monitorowanie i postępowanie w trakcie porodu):

- Pomiar stężenia glukozy co 1-2 godz., badanie równowagi kwasowo zasadowej
- Dożylny wlew z glukozy z szybkością 125 ml/godz. przy glikemii poniżej 120 mg/ dL

- Jeśli glikemia rodzącej przekracza 120 mg/ dL należy podawać insulinę krótko działającą w roztworze 0,9% NaCl w stężeniu 1 IU/ml (pompa infuzyjna), szybkość infuzji zależna od glikemii.
- W zależności od potrzeb uzupełnienie potasu w surowicy krwi żyłnej
- Pożądane stężenia glukozy w surowicy w trakcie porodu: 60-100mg/dl.

Piśmiennictwo

1. Chestnut D. *Obstetric Anesthesia. Principles and Practice*. Mosby, 2004.
2. Datta S. *Common Problems in Obstetric Anesthesia*. Mosby, 1995. Gorman S.R.,
3. *Why Mothers Die. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 2002-2004*. London: RCOG Press; 2004.
4. Rosen M.A. Anesthetic Implications of Maternal Physiological Changes During Pregnancy Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain, Vol 19, No 1 (March), 2000: pp 1-91.
5. Tatoň J, Czech A. *Diabetologia*. t. I–II, PZWL, W-wa 2001.
6. Klip A, Tsakiridis T, Marette A, et al. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J* 1994; 8: 43-53.
7. Beardsall K, Diderholm B, Dunger D Insulin and carbohydrate metabolism *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 22, No. 1, pp. 41–55, 2008
8. Keller SR, Lienhard GE. Insulin signalling: the role of the insulin receptor. *Trends Cell Biology*. 1994; 4:115-9.
9. Tatoň J, Czech A. *Insulina, fizjologia, farmakologia, insulinoterapia cukrzycy*. PWN, Warszawa 1995
10. Kahn SE, McCulloch DK, Porte D jr. Insulin Secretion in the Normal and Diabetic Patient. In: Alberti KGGM, et al., red. *International Textbook of Diabetes Mellitus*, Wiley and Sons, Chichester Ltd. 1997, 337.
11. Clark MG, Wallis MG, Barrett EJ, et al. Blood flow and muscle metabolism: a focus on insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: 241-58.
12. Polonsky KS, Sturis J, Van Cauter E. Temporal profiles and clinical significance of pulsatile insulin secretion. *Hormone Research* 1998; 49: 178.
13. Taylor SI, Cama A, Accili A, et al. Mutations in the insulin receptor gene. *Endocrin. Rev.* 1992, 13, 566.
14. O'Brien RM, Granner PK. Regulation of gene expression by insulin. *Biochem J* 1991; 278: 609-19.
15. Leske RDG. (red.). *Molecular Pathogenesis of Diabetes mellitus*. Karger, Basel etc, 1997; rozdz. Maasen J. A, Ouwens D. M. Mechanism of Insulin Action. 201.
16. Davi G., Falco A., Patrono C.: Lipid peroxidation in diabetes mellitus. *Antioxid. Redox. Signal.*, 2005, 7, 256-268.
17. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 259-284.
18. Mechanick JI. Metabolic mechanisms of stress hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 157-163.
19. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 385-410.
20. Mechanick JI, Sacks HS, Cobin RH. Hypothalamic-pituitary axis dysfunction in critically ill patients with a low free thyroxine index. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 462-470.
21. Zaloya GP. Catecholamines in anesthetic and surgical stress. *Int Anesthesiol Clin*. 1988;26:187-198.
22. Nistrup-Madsen S, Engquist A, Badawi I, Kehlet H. Cyclic AMP, glucose, and cortisol in plasma during surgery. *Horm Metab Res*. 1976;8:483-485.
23. Wright PD, Johnston IDA. The effect of surgical operation on growth hormone levels in plasma. *Surgery*. 1975;77:479-486.
24. Brand M. D., Affourtit C., Esteves T.C. i wsp.: Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free Radic. Biol. Med.*, 2004, 37, 755-767.

25. Ceriello A., Russo P., Amstad P. i wsp.: High glucose induces antioxidant enzymes in human endothelial cells in culture. Evidence linking hyperglycemia and oxidative stress. *Diabetes*, 1996, 45, 471-477.
26. Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G.: Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*, 1996, 19, 257-267
27. Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, Nappo F, Lucarelli C, D'Onofrio F. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 1997;95:1783-1790.
28. Cosentino F., Hishikawa K., Katusic Z.S. i wsp.: High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation*, 1997, 96, 25-28.
29. Cosentino F., Eto M., De Paolis P. i wsp.: High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation*, 2003, 107, 1017-1023.
30. Inoguchi T., Sonta T., Tsubouchi H. i wsp.: Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes: role of vascular NAD(P)H oxidase. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, 8, supl. 3, S227-S232.
31. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complication. *Nature* 2001; 414:813-882.
32. Marfella R., Nappo F., De Angelis L., Paolisso G., Tagliamonte M.R., Giugliano D.: Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23: 658-663.
33. Bayraktutan U.: Free radicals, diabetes and endothelial dysfunction. *Diabetes Obes. Metab.*, 2002, 4, 224-238.
34. Brownlee M.: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-820.
35. Vlassara H., Palace M.R. Diabetes and advanced glycation end products. *J. Int. Med.* 2002; 251: 87-101
36. Soldatos G., Cooper M.E. Advanced glycation end products and vascular structure and function. *Curr. Hypertens. Rep.* 2006; 8: 472-478.
37. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002;287: 2570-81.
38. Oomen P.H., Kant G.D., Dullaart R.P., Reitsma W.D., Smit A.J.: Acute hyperglycemia and hyperinsulinemia enhance vasodilatation in type 1 diabetes mellitus without increasing capillary permeability and inducing endothelial dysfunction. *Microvascular Res.* 2001; 63: 1.
39. Kamath U, Rao G, Ragothama C, Rai L, Rao P. Erythrocyte indicators of oxidative stress in gestational diabetes. *Acta Paediatr* 1998;87:676-9.
40. Shukla SD, Paul A, Klachko DM. Hypersensitivity of diabetic human platelets to platelet activating factor. *Thromb Res* 1992;66:239-246.
41. Leoncini G, Signorello MG, Piana A, Carrubba M, Armani U. Hyperactivity and increased hydrogen peroxide formation in platelets of NIDDM patients. *Thromb Res* 1997;86:153-160.
42. Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H, Hirai N, Miyamoto S, Takazoe K, Soejima H, Kugiyama K, Yoshimura M, Yasue H. Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycemia. Detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Haemost* 2000;83:475-479.
43. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476-1485.
44. Davi G, Guagnano MT, Ciabattoni G, Basili S, Falco A, Marinopicolli M et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002;288:2008-14.
45. Forsbach-Sánchez G, Tamez-Pérez E, Vázquez-Lara J. Diabetes and Pregnancy *Archives of Medical Research* 36 (2005) 291-299
46. Murphy H, Rayman G, Duffield K et al. Changes in the glycaemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 2007; 30: 2785-2791.
47. Blackburn, S. (2003). *Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology, A. Clinical Perspective*. St. Louis, MO: Elsevier Science.
48. Creasy, R., Resnick, R., & Iams, J. (2004). *Maternal-Fetal Medicine, Principles and Practice* (5th Ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
49. Salvesen DR, Brudenell JM, Proudler AJ, Crook D, Nicolaidis KH. Fetal pancreatic beta-cell function in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus: relationship to fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1363-69.
50. Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, et al: Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin dependant diabetes mellitus: Its role in fetal macrosomia. *N Eng J Med* 323:309-315, 1990

51. Kalhan S, Rossi K, Gruca L et al. Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy. *Journal of Clinical Investigation* 1997; 100: 1775–1781.
52. Illsley NP. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta* 2000; 21: 14–22
53. Jansson T, Wennergren M, Powell TL. Placental glucose transport and GLUT 1 expression in insulin-dependent diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:163-8.
54. Hauguel-de Mouzon S, Challier JC, Kacemi A, Caüzac M, Malek A, Girard J. The GLUT3 glucose transporter isoform is differentially expressed within human placental cell types. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2689-94.
55. Gaither K, Quraishi AN & Illsley NP. Diabetes alters the expression and activity of the human placental GLUT1 glucose transporter. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 695–701.
56. Desoye G, Mouzon S.H, Shafir E, The placenta of diabetic pregnancy, in: M. Hod, L. Jovanovic, G. Di Renzo, A. Leiva, O.Langer (Eds.), *Textbook of Diabetes in Pregnancy*, 1st ed.,Martin Dunitz, London, 2003, pp. 127–147.
57. E. Taricco, T. Radaelli, S. Nobile, I. Cetin, Foetal and placental weights in relation to maternal characteristics in gestational diabetes, *Placenta* 24 (2003) 343–347.
58. Kurt M, Zulfikaroglu E, Ucankus NL, Omeroglu S, Ozcan U Expression of intercellular adhesion molecule-1 in umbilical and placental vascular tissue of gestational diabetic and normal pregnancies *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Apr 3
59. Madsen H, Ditzel J: Changes in red blood cell oxygen transport in diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 143:421-424, 1982
60. Harnett M, Datta S. *Diabetes in Pregnancy Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*, Vol 19, No 3 (September), 2000: pp 188-195
61. Datta S. *Anesthetic & Obstetric management of High-Risk Pregnancy*. Springer NY 2004
62. Van Norman GA. *Diabetes in the Operating Room: Metabolic Challenges for the Anesthesiologist Seminars in Anesthesia*, Vol 14, No 3 (September), 1995: pp 210-220
63. Chico M, Levine SN, Lewis DF Normoglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy *J Perinatol.* 2008 Apr;28(4):310-2
64. Negrato CA, Jovanovic L, Tambascia MA, Calderon Ide M, Geloneze B, Dias A, Rudge MV. Mild gestational hyperglycaemia as a risk factor for metabolic syndrome in pregnancy and adverse perinatal outcomes *Diabetes Metab Res Rev.* 2008 May-Jun;24(4):324-30
65. Hall GM. The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1985; 67: 25–29.
66. Shamon H. Influence of stress and surgery on glucose regulation in diabetes: pathophysiology and management. In: Oyama T, ed. *Endocrinology and the Anesthetist*. Amsterdam:Elsevier; 1984:95-122.
67. Engquist A, Brandt MR, Fernandes A & Kehlet H. The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycaemic responses to surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1977; 21: 330–335.
68. Bromage PR, Shibata HR & Willoughby HW. Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operations upon the upper part of the abdomen and the thorax. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1971; 132: 1501–1506.
69. Halter JB & Pflug AE. Effect of sympathetic blockade by spinal anesthesia on pancreatic islet function in man. *American Journal of Physiology* 1980; 239: E150–E155.
70. Pflug EA, Halter JB. Effects of spinal anesthesia on adrenergic tone and the neurocrine responses. *Anesthesiology.* 1981;55:120-126.
71. Guo RX, Yang LZ, Li LX, Zhao XP. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Jun;34(3):324-30
72. Erikçi AA, Muçcu M, Dünder O, Oztürk A. Could mean platelet volume be a predictive marker for gestational diabetes mellitus *Hematology.* 2008 Feb;13(1):46-8
73. Wee MYK, Brown H, Reynolds F.: The national Institute of Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean sections: implications for the anaesthetist. *Int J Obstet Anesth* 2005;14:147-158.
74. Munnur U, de Boisblanc B, Suresh MS.: Airway problems in pregnancy. *Crit Care Med.* 2005 Oct;33(10 Suppl):S259-68.
75. Barnardo PD, Jenkins JG.: Failed tracheal intubation in obstetrics; a 6-year review in a UK region. *Anaesthesia* 2000; 55: 690-694.
76. Salzarulo HH, Taylor LA: Diabetic "stiff joint syndrome" as a cause of difficult endotracheal intubation. *Anesthesiology* 64:366-368, 1986
77. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352: 2477–2486.

78. Ejskjaer NT, Zanone MM & Peakman M. Autoimmunity in diabetic autonomic neuropathy: does the immune system get on your nerves? *Diabetic Medicine* 1998; 15: 723–729.
79. Flynn MD, O'Brien IA & Corral RJ. The prevalence of autonomic and peripheral neuropathy in insulintreated diabetic subjects. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 310–313.
80. Richter J.E.: Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*, Volume: 32, (2003), pp. 235-261.
81. Janssens J, Peeters RL, Vantrappen G, et al: Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin: Preliminary studies. *N Eng J Med* 322:1028-1031, 1990
82. Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A, Avram MJ. Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology*.1984;61:652-656.
83. Desborough JP, Hall GM, Hart GR, Burrin JP. Midazolam modifies pancreatic and anterior pituitary secretion during upper abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 1991;67:390-396.
84. Hall GM, Lacoumenta S, Hart GR, Burrin JP. Site of action of fentanyl in inhibiting the pituitary-adrenal response to surgery in man. *Br J Anaesth*. 1990;65:251-253.
85. Desborough JP, Jones PM, Persaud SJ, Landon MJ, Howell SL. Isoflurane inhibits insulin secretion in isolated rat pancreatic islets of Langerhans. *Br J Anaesth*. 1993;71:873-876.
86. Lattermann R, Schricker T, Wachter U, Georgieff M, Goertz A. Understanding the mechanisms by which isoflurane modifies the hyperglycemic response to surgery. *Anesthesia Analgesia*. 2001;93:121-127.
87. Thomsen JK, Fogh-Andersen N, Jaszczak P, Giese J. Atrial natriuretic peptide (ANP) decrease during normal pregnancy as related to hemodynamic changes and volume regulation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72:103–110.
88. Duvekot JJ, Peeters LL. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1994;49(12 suppl): S1–S14.
89. van Oppen AC, van der Tweel I, Alsbach GP, Heethaar RM, Bruinse HW. A longitudinal study of maternal hemodynamics during normal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996; 88:40–46
90. Durek G. Okooperacyjna terapia plynowa, Fresenius Kabi Polska Sp.z o.o., Warszawa 2008
91. Alehagen S, Wijma B, Lundberg U, Wijma K.: Fear, pain and stress hormones during childbirth. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2005 Sep;26(3):153-65.
92. Myatt L, Kossenjans W, Sahay R, Eis A, Brockman D. Oxidative stress causes vascular dysfunction in the placenta. *Placenta* (2004), Vol. 25
93. Gabbe SG, Demer SLM, Greep RO, et al: The effects of hypoxia on placental glycogen metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 114:540-545, 1972
94. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes—how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 61: 646–53.
95. Chen R, Yogev Y, Ben-Haroush A et al. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2003; 14: 256–260.
96. Yogev Y, Chen R, Ben-Haroush A et al. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101: 633–638.
97. Costa VN, Nomura RM, Reynolds KS, Miyadahira S, Zugaib M. Effects of maternal glycemia on fetal heart rate in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Mar;143(1):14-7
98. Volmanen P, Alahuhta S.: Will remifentanyl be a labour analgesic? *Int J Obstet Anesth*, Vol: 13 Issue: 1, January, 2004 pp: 1-4.
99. Moisés EC, Duarte Lde B, Cavalli Rde C, Marques MP, Lanchote VL, Duarte G, da Cunha SP. Pharmacokinetics of lidocaine and its metabolite in peridural anesthesia administered to pregnant women with gestational diabetes mellitus *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Dec;64(12):1189-96
100. Norris MC, Fogel ST, Conway-Long C.: Combined spinal–epidural versus epidural labor analgesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 913-920.
101. Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Boomsma F, Damm P, Mathiesen ER Severe hypoglycaemia during pregnancy in women with type 1 diabetes: possible role of renin-angiotensin system activity *Diabetes Res Clin Pract*. 2009 Apr;84(1):61-7
102. Wlody D.: Complications of regional anesthesia in obstetrics, *Clin Obstet Gynecol*, Volume: 46, (2003), pp. 667-678.
103. Qublan HS, Merhej A, Dabbas MA, Hindawi IM.: Spinal versus general anesthesia for elective cesarean delivery: a prospective comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2001;28(4):246-8.

104. Petropoulos G, Siristatidis C, Salamalekis E, Creatsas G.: Spinal and epidural versus general anesthesia for elective cesarean section at term: effect on the acid-base status of the mother and newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003 Apr;13(4):260-6.
105. Rile ET.: Spinal anesthesia for Caesarean delivery ; keep the pressure up and don't spare the vasoconstrictors. *Br J Anaesth* 2004; 92(4):459 - 461.
106. Gogarten W.: Spinal anaesthesia for obstetrics. *Best Practice & Reserch clinical Anaesthesiology*, Vol17,no.3,p.377-392,2003.
107. Dyer RA, Farina Z, Joubert IA, Du Toit P, Meyer M, Torr G, Wells K, James MF.: Crystalloid preload versus rapid crystalloid administration after induction of spinal anaesthesia (coload) for elective caesarean section. *Anesth Intensive Care* 2004;32(3):351-357.
108. Kee W., McKinlay J., Lyons G.: Obstetric neuraxial anaesthesia: Which vasopressor should we be using? (multiple letters), *Int J Obstet Anesth*, Volume: 12, (2003), pp. 55-57.
109. Echevarria M, Hachero A, Martinez A, Ramallo E, García-Bernal D, Ramos M, Fernández A. Spinal anaesthesia with 0.5% isobaric bupivacaine in patients with diabetes mellitus: the influence of CSF composition on sensory and motor block. *Eur J Anaesthesiol.* 2008 Dec;25(12):1014-9
110. Kapur D, Grimsehl K.: A comparison of cerebrospinal fluid pressure and block height after spinal anaesthesia in the right and left lateral position in pregnant women undergoing Caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 668-672.
111. Datta S, Brown WU Jr, Oshteimer GW, et al: Epidural anesthesia for cesarean section in diabetic parturients: Maternal and neonatal acid-base status and bupivacaine concentration. *Anesth Analg* 60:574-580, 1981
112. Eastwood DW: Anterior spinal artery syndrome after epidural anesthesia in a pregnant diabetic patient with scleredema. *Anesth Analg* 73:90-91, 1991
113. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, et al: Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Eng J Med* 338:1657-1662, 1998
114. Rekomendacje PTD na rok 2009.
115. Rekomendacje PTG.