DOI: 10.5114/pm.2013.33421

Pacjentka chora na cukrzycę w gabinecie ginekologicznym – najczęstsze problemy kliniczne

Patient with diabetes in an outpatient gynecology clinic: most frequent clinical problems

Anna Sobczuk

Klinika Ginekologii z Pododdziałem Onkologii Ginekologicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek R. Wilczyński
II Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przy Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki;
kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Krasomski

Przegląd Menopauzalny 2013; 1: 43–51

Streszczenie

Cukrzyca zaliczana jest do chorób cywilizacyjnych, ponieważ choruje na nią ok. 6,4% populacji w wieku 20–79 lat (w 95% przypadków jest to typ 2). W Polsce cukrzycę typu 2 stwierdzono u ponad 1,5 mln pacjentów, z czego 60% stanowią kobiety. Cukrzyca typu 2 długo nie daje żadnych objawów, często pozostaje nierozpoznana i nieleczona, prowadząc do nieodwracalnych w skutkach uszkodzeń narządów. Często jej pierwszym symptomem jest skłonność do ropnych zakażeń skórnych lub grzybicy. Według danych zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG), grzybice powierzchowne należą do najczęstszych zakażeń u kobiet. W terapii zapalenia grzybiczego sromu i pochwy (*vulvovaginal candidosis* – VVC) stosowane są leki z grupy azoli oraz antybiotyki polienowe. W leczeniu ostrych postaci VVC jak również w zapobieganiu nawrotom infekcji zalecane są pochodne triazolowe (flukonazol, itrakonazol). Wyniki ostatnio opublikowanych badań przemawiają za tym, że przedłużona terapia flukonazolem jest skuteczniejsza w leczeniu nawracających drożdżakowych zapaleń sromu i pochwy niż dotychczas stosowane „krótkie" schematy leczenia.

Kolejnym istotnym powodem zgłaszania się kobiet chorych na cukrzycę do ginekologa jest problem doboru metod antykoncepcji. Jest on szczególnie istotny w tej grupie kobiet z uwagi na większe ryzyko zagrożenia dla kobiety i jej dziecka, kiedy ciąża jest nieplanowana. Wybierając preparat do antykoncepcji hormonalnej, powinno się wybrać ten o najmniejszym wpływie na metabolizm lipidów, węglowodanów oraz układ krzepnięcia. Progestageny wywierają potencjalnie niekorzystny wpływ na przemianę węglowodanową i lipidową. Wydaje się, że minitabletka gestagenna z gestagenem trzeciej generacji jest bezpieczna u kobiet chorych na cukrzycę. Nie powinno się zalecać antykoncepcji hormonalnej w cukrzycy o chwiejnym przebiegu, krótko po jej rozpoznaniu, w przypadku obecności powikłań (retinopatia, nefropatia, choroba wieńcowa serca czy miażdżyca kończyn dolnych), zwiększonego stężenia cholesterolu albo trójglicerydów oraz nadciśnienia tętniczego. Alternatywą dla doustnej antykoncepcji u kobiet chorych na cukrzycę może być wkładka domaciczna (*intra uterine device* – IUD) z zawartością miedzi (bez zawartości gestagenów). Innym istotnym problemem klinicznym, z którym często zgłaszają się kobiety chore na cukrzycę do ginekologa, są nasilone objawy klimakteryczne. Terapia hormonalna okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT) minimalizuje objawy klimakterium, ale pacjentki chore na cukrzycę często obawiają się stosowania MHT z uwagi na możliwość pogorszenia się kontroli cukrzycy. Najkorzystniejszą formą MHT w cukrzycy wydaje się stosowanie kombinacji estradiolu z octanem noretysteronu w postaci przezskórnej ze względu na brak istotnego wpływu na przemianę węglowodanową oraz zmniejszenie stężenia trójglicerydów. Preparaty przezskórne nie powodują zwiększenia stężeń trójglicerydów i ciśnienia tętniczego, co jest szczególnie ważne u chorych na cukrzycę typu 2, często skojarzoną z dyslipidemią oraz nadciśnieniem tętniczym w postaci zespołu metabolicznego. Ocenia się, że blisko u co trzeciej kobiety w okresie okołomenopauzalnym i aż u co drugiej w okresie pomenopauzalnym pojawiają się objawy tzw. pochwowe wynikające z zanikowego zapalenia pochwy. Cukrzyca zwiększa ryzyko nietrzymania moczu dwuipółkrotnie, jakkolwiek mechanizm, poprzez który choroba wpływa na jego rozwój i ciężkość, nie jest zrozumiały. Coraz więcej danych świadczy o tym, że cukrzyca typu 2 jest predyktorem występowania raka i zgonów z jego powodu. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz współwystępowania cukrzycy typu 2 i raka wykazały, że względny wskaźnik ryzyka wystąpienia raka endometrium wynosi 2,1, raka sutka – 1,20, raka jelita grubego – 1,30.

Słowa kluczowe: cukrzyca, zapalenie drożdżakowate pochwy, antykoncepcja, wkładka wewnątrzmaciczna, menopauzalna terapia hormonalna.

Adres do korespondencji:
Anna Sobczuk, II Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przy Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 289, 93-338 Łódź, tel. +48 42 271 15 01, e-mail: anna.sobczuk@umed.lodz.pl

Summary

Diabetes is one of lifestyle diseases as 6.4% of people are affected (aged 20-79), and in 95% of cases this is type 2 diabetes. In Poland there are 1.5 million patients with this type of diabetes, of which 60% are women. Type 2 diabetes lasts long with no symptoms, remaining undiagnosed and untreated, leading to irreversible changes in internal organs. Often a tendency towards occurrence of purulent skin infection or mycosis is the first symptom. According to PTG expert group data, superficial mycoses are among most frequent infections in women. Drugs of the azole group and polyene antibiotics are used in vulvovaginal candidiasis (VVC). In acute VVC and in prevention of recurring infections, triazole derivatives (fluconazole, itraconazole) are recommended. Latest trials indicate that extended fluconazole therapy is more effective in recurrent candidal vulvitis and vaginitis than, as yet used, "short" therapy treatments.

One of more frequent reasons for gynecological appointments for diabetic women is selection of the contraception method. It is particularly important for diabetic women given a higher pregnancy risk for the woman and the child, when unplanned. Lesser effects on lipid and carbohydrate metabolism and on the coagulation system should be sought when selecting the method. Progestins potentially compromise lipid and carbohydrate metabolism. It seems that progestin mini-pill with the 3rd generation progestin is safe in diabetic women. Hormonal contraception should not be recommended to patients with labile blood sugar, de novo diagnosed diabetes, patients with diabetic complications (retinopathy, nephropathy, coronary disease or lower limb atherosclerosis), high cholesterol or TG level with hypertension. IUDs with copper (no progestins) might be an alternative for diabetic patients. Intense climacteric symptoms may also be another reason for a gynecological appointment. Menopausal Hormonal Therapy (MHT) reduces climacteric symptoms but diabetic patients are often afraid that diabetes management can worsen. A combination of transdermal estradiol and norethisterone acetate seems to be the best MHT choice in diabetes, considering no important influence on carbohydrate metabolism and its TG reducing effect. Transdermal application causes no rise in TG and blood pressure levels, which is particularly important in type 2 diabetes patients with frequently concomitant dyslipidemia and high BP levels, as in metabolic syndrome. It is estimated that the so-called vaginal symptoms, resulting from atrophic vaginitis, occur in almost every third woman in the perimenopausal period and in almost every second woman in the postmenopausal period. Diabetes results in a 2.5-fold increase in the risk of incontinence but this mechanism is still a mystery. More and more data indicate that type 2 diabetes is a risk factor for cancer and cancer induced deaths. Meta-analysis of type 2 diabetes and cancer concomitance pointed to a relative risk factor for endometrial cancer of RR 1.2, breast cancer of 1.20 and colorectal cancer of 1.30.

Key words: diabetes mellitus, vulvovaginal candidiasis, contraception, intrauterine devices (IUDs), Menopausal Hormonal Therapy (MHT).

Definicja

Cukrzycą (*diabetes mellitus*) nazywa się grupę zaburzeń metabolicznych, których wspólną cechą jest hiperglikemia będąca wynikiem bezwzględnego lub względnego niedoboru insuliny prowadzącego do zaburzeń w metabolizmie węglowodanów, białek, tłuszczów oraz w gospodarce wodno-elektrolitowej. Konsekwencją tych zaburzeń są przewlekłe powikłania cukrzycy w postaci choroby naczyniowej, zmian w układzie nerwowym i specyficznych zmian narządowych [1]. Celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości glukozy we krwi jak najbardziej zbliżonych do prawidłowych, aby nie dopuścić do rozwoju powikłań i w konsekwencji – do uszkodzenia wielu narządów.

Cukrzyca ciążowa (*gestational diabetes mellitus* – GDM) jest najczęstszą patologią położniczą. Stwarza ryzyko rozwinięcia się w przyszłości pełnoobjawowej cukrzycy wraz ze wszystkimi elementami zespołu metabolicznego.

Etiopatogeneza

Oszacowano, że na cukrzycę choruje ok. 6,4% populacji w wieku 20–79 lat. W 95% przypadków jest to typ 2 cukrzycy. Według *International Diabetes Federation* (IDF) w 2010 r. na cukrzycę chorowało 285 mln osób [2]. W ostatnich latach liczba zachorowań dramatycznie wzrasta, zwłaszcza w krajach rozwijających się. W Chinach częstość zachorowań na cukrzycę wzrosła dziewięciokrotnie, z 1% w 1980 do 9,7% w 2008 r. [3]. Cukrzyca i jej powikłania stanowią jedną z pięciu najczęstszych przyczyn zgonów w krajach wysoko rozwiniętych. Cukrzyca pochłania ok. 15% wydatków na ochronę zdrowia w większości rozwiniętych krajów świata [2].

W Polsce cukrzycę typu 2 rozpoznano u ponad 1,5 mln pacjentów, z czego 60% stanowią kobiety. Nie są to liczby pełne, ponieważ znaczny odsetek chorych nie zdaje sobie sprawy ze stanu swojego zdrowia. Brak wyraźnych objawów i brak wiedzy na ten temat sprawia, że bagatelizuje się pierwsze jej symptomy [4]. W rankingu *Euro Consumer Diabetes Index* (edycja 2008) Polska znajduje się na 25. miejscu (na 30 ocenianych krajów) pod względem jakości opieki diabetologicznej [5]. W rozwoju cukrzycy typu 2 oprócz czynników genetycznych ważną rolę odgrywają czynniki zależne od człowieka takie jak otyłość, szczególnie brzuszna, która ma ścisły związek z rozwojem insulinooporności, mała aktywność fizyczna, siedzący tryb życia oraz niezdrowy sposób odżywiania.

Przewlekłe powikłania cukrzycy

Cukrzyca typu 2 długo nie daje żadnych objawów. Często pozostaje nierozpoznana i nieleczona, prowadząc do nieodwracalnych w skutkach uszkodzeń narządów. Szacuje się, że 50% przypadków cukrzycy typu 2 pozostaje nierozpoznanych [3, 6]. Taki sam odsetek chorych w chwili rozpoznania choroby ma już rozwinięte powikłania ze strony układu naczyniowego. Często pierwszym symptomem cukrzycy typu 2 jest skłonność do ropnych zakażeń skórnych lub grzybicy, świąd skóry, zmiany zapalne sromu i pochwy. Zdarza się, że to właśnie z powodu obecności tego typu zmian jako pierwszy diagnostykę w kierunku cukrzycy wszczyna ginekolog [3].

Najczęstsze problemy kliniczne kobiet chorych na cukrzycę w gabinecie ginekologa

Najczęstszym powodem zgłaszania się kobiet chorych na cukrzycę po poradę do specjalisty ginekologa są stany zapalne sromu i pochwy oraz dróg moczowych. Cukrzyca jest uznanym czynnikiem ryzyka dla infekcji występujących w obrębie dróg rodnych i dolnego odcinka układu moczowego [8]. Czynnikami usposabiającymi do infekcji grzybiczych i/lub bakteryjnych układu moczowo-płciowego u diabetyczek są także zaburzenia cyklu miesiączkowego, stosunki płciowe, antybiotykoterapia, ciąża, antykoncepcja doustna oraz wkładka wewnątrzmaciczna (*intra uterine device* – IUD), zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV). Zaburzenia funkcji pęcherza moczowego, ropień jajowodowo-jajnikowy czy zapalenie narządów miednicy mniejszej to najczęściej opisywane powikłania ginekologiczne nieleczonych zakażeń u diabetyczek [3].

Problem grzybiczych zapaleń pochwy u pacjentek chorych na cukrzycę

Znaczący odsetek porad ambulatoryjnych udzielanych przez ginekologa-położnika dotyczy stanów zapalnych pochwy [9]. Według danych zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG), grzybice powierzchowne należą do najczęstszych zakażeń u kobiet. Szacuje się, że stanowią 20–30% wszystkich zakażeń narządu rodnego [10]. Bezobjawowe nosicielstwo grzybów dotyczy 5–55% populacji kobiet [11]. Grzyby bytują w pochwie jako komensale w formie drożdżowej (pączkującej), a w przypadku zaistnienia okoliczności sprzyjających ich rozwojowi przybierają postać inwazyjną (forma strzępkowa lub pseudostrzępkowa). Drobnoustroje chorobotwórcze kolonizują przedsionek pochwy, cewkę moczową oraz pęcherz moczowy zazwyczaj od strony przewodu pokarmowego. Biernemu przenoszeniu patogenów jelitowych z okolicy odbytu do przedsionka pochwy może sprzyjać osobnicza odległość cewki moczowej od odbytu, nieprawidłowe opróżnianie pęcherza moczowego, zaleganie moczu po mikcji, wypadanie narządu płciowego, nietrzymanie moczu i stolca [12]. Dokładne dane epidemiologiczne – liczba przypadków, skuteczność leczenia, czynniki ryzyka oraz mechanizmy chorobotwórcze – pozostają niezbadane z uwagi na brak obowiązku rejestracji tego typu schorzeń. Według badań Nowakowskiej i wsp. [13] częstość występowania grzybicy u ciężarnych chorych na cukrzycę typu 1 wynosi 40,4% i jest prawie dwukrotnie większa w porównaniu z kobietami chorymi na GDM (22,2%) oraz ponad trzykrotnie większa w porównaniu z ciężarnymi bez cukrzycy (13,6%).

Cechy grzybiczego zapalenia pochwy to:

- białawe, grudkowate upławy,
- intensywne świąd i pieczenie w obrębie pochwy oraz sromu,
- ból w pochwie, dyspareunia oraz bolesne oddawanie moczu.

W sporadycznych zachorowaniach nie ma obowiązku wykonywania badań mikrobiologicznych wydzieliny pochwowej przed rozpoczęciem leczenia. Prawidłowo zebrany wywiad znacznie zawęża spektrum poszukiwanych czynników etiologicznych, a równocześnie skraca i obniża koszty diagnostyki i leczenia [11]. Grzybica rozpoznana wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego w badaniach laboratoryjnych (rozmaz mikroskopowy wydzieliny, świeży lub barwiony metodą Grama, i pH pochwy) potwierdza się w mniej niż połowie przypadków [12]. Istotnym elementem diagnostycznym jest badanie pH pochwy, które w zapaleniach spowodowanych przez drożdżaki jest prawidłowe (pH 3,8–4,2). W każdym przypadku stwierdzenia powtarzających się objawów klinicznych zakażenia, niejednoznacznego wyniku badania mikroskopowego, nieskuteczności leczenia należy rozważyć wykonanie posiewów [14]. Szacuje się, że u ok. 5% kobiet grzybicze zapalenie przechodzi w postać przewlekłą z licznymi nawrotami [15]. Kryterium rozpoznania nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy to powtarzające się czterokrotnie w ciągu roku epizody grzybiczego zapalenia pochwy potwierdzone klinicznie i laboratoryjnie [16].

Idealny lek przeciwgrzybiczy to taki, który jest łatwy do podawania, najlepiej w postaci doustnej, skuteczny w krótkotrwałej terapii, o szerokim zakresie działania, powodujący całkowitą eradykację grzybni, a tym samym zapobiegający nawrotom, przynoszący szybką ulgę pacjentce, niedający objawów ubocznych, tani i bezpieczny w ciąży. Wybór pomiędzy doustnymi i dopochwowymi preparatami przeciwgrzybiczymi zależy od wywiadu chorobowego, nasilenia objawów klinicznych, częstości nawrotów schorzenia, objawów niepożądanych terapii, obecności ciąży i preferencji pacjentki [17].

W terapii zapalenia grzybiczego sromu i pochwy (*vulvovaginal candidosis* – VVC) stosowane są leki z grupy azoli oraz antybiotyki polienowe. Pochodne triazolowe (flukonazol, itrakonazol) są skuteczne w leczeniu ostrych

postaci VVC jak również w zapobieganiu nawrotom infekcji. Zgodnie z zaleceniami grupy ekspertów PTG z 2004 r., w leczeniu VVC stosuje się następujące schematy leczenia dopochwowego: nystatynę 100 000 j. 1 tabl. przez 14 dni lub natamycynę globulki 100 mg przez 3–6 dni, lub natamycynę tabl. 25 mg przez 20 dni, klotrimazol 100 mg 1 tabl. przez 6 dni, ekonazol glob. 50 mg przez 15 dni, lub glob. 150 mg przez 3 dni, izokonazol 300 mg 2 glob. jednorazowo, tiokonazol 1 glob. 300 mg jednorazowo, mykonazol tabl. 100 mg przez 15 dni, lub glob. 200 mg przez 7 dni. Spośród preparatów doustnych PTG zaleca flukonazol tabl. 150 mg jednorazowo (w razie potrzeby można powtórzyć po 3 i 14 dniach, następnie w okresie okołomiesiączkowym przez 6 kolejnych miesięcy) lub tabl. 100 mg raz dziennie przez 14 dni lub itrakonazol 2 kapsułki po 100 mg 2 razy dziennie przez 1 dzień lub ketokonazol 200 mg 1–2 tabl. przez 5 dni [19, 21].

U kobiet w ciąży rekomendowane są natomiast następujące schematy leczenia miejscowego: nystatyna 100 000 j. 1 tabl. przez 10–14 dni, natamycyna 1 globulka 100 mg przez 3–6 dni, klotrimazol tabletki dopochwowe 100 mg przez 6 dni, klotrimazol tabletki dopochwowe 500 mg jednorazowo lub inne preparaty zawierające azole przez 7 dni. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne nie zaleca stosowania doustnych preparatów przeciwgrzybicznych u kobiet ciąży i w okresie laktacji [10, 18]. W 2007 r. Komisja Ekspertów PTG uaktualniła zalecenia z 2004 r. [10]. W leczeniu ostrego, pojedynczego epizodu grzybiczego zapalenia sromu i pochwy Komisja zaleca miejscowe lub doustne leczenie przeciwgrzybicze, podkreślając, że wybór pomiędzy doustnymi i dopochwowymi preparatami przeciwgrzybiczymi zależy od wywiadu chorobowego, nasilenia objawów klinicznych, częstości nawrotów, objawów niepożądanych terapii, obecności ciąży, a także preferencji pacjentki (tab. I).

Tab. I. Sposoby leczenia zakażeń grzybiczych sromu i pochwy u kobiet zgodnie z rekomendacjami Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2 marca 2007 roku

	Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa	Postać	Dawkowanie
preparaty dopochwowe	nystatyna	Nystatyna	tabl. vag. 100 000 j.m.)	1–2 razy dziennie 2 tabl.; 3–6 tyg.
	natamycyna	Natamycyna	tabl. vag. (25 mg)	1 tabl.; 20 dni
		Pimafucin	glob. (100 mg)	1 glob.; 3–6 dni
	klotrimazol	Clotrimazol (Canesten*)	tabl. vag. (100 mg) tabl. vag. (500 mg) krem (10 mg/g)	1 tabl.; 6 dni 1 tabl.; 1 dzień 3 razy dziennie zew.; 4 tyg.
		Plimycol*	tabl. vag. 200 mg	3 dni
	ekonazol	Gyno-Pevaryl	glob. (50 mg)	1 glob.; 15 dni
		Gyno-Pevaryl Depot*	glob. (150 mg) glob. depot (150 mg)	1 glob.; 3 dni 2 razy 1 glob.; 1 dzień
		Gyno-Pevaryl 150 combipack*	glob 150 mg + krem (10 mg/g)	1 tabl.; 3 dni + (partner) krem; 5–8 dni
		Gyno-Pevaryl 50	1% krem dopochwowy	14 dni
	mykonazol	Gyno-Femidazol	tabl. vag. (100 mg)	1 tabl.; 15 dni
		Gyno-Daktarin*	glob. (100 mg) 14 szt glob. 200 mg 7 szt glob. 400 mg 3 szt. glob 1200 mg 1 szt 2% krem	1 glob.; 14 dni 7 dni 3 dni 1 dzień 10 dni
	izokonazol	Gyno-Travogen*	glob. (300 mg)	2 glob.; 1 dzień
	tiokonazol	Gyno-Trosyd*	glob. (300 mg)	1 glob.; 1 dzień
	fentykonazol	Gynoxin	glob. (600 mg) glob. (200 mg)* krem vag. (20 mg/g)	1 glob.; 1 dzień 1 glob.; 3 dni 1 raz wg dozownika; 6 dni
	butakonazol	Gynazol	krem 100 mg	1 raz dopochwowo
preparaty doustne	ketokonazol	Ketokonazol	tabl. 200 mg	1–2 tabl.; 5 dni
	itrakonazol	Orungal	kapsułki 100 mg	2 razy 2 kaps.; 1 dzień
	flukonazol	Diflucan	kapsułki: 50, 100, 150, 200 mg	1 kaps 150 jednorazowo;
		Flumycon	kapsułki: 50, 100, 150, 200 mg	początkowo 150–200 mg (do 14 dni); następnie 1 raz w tyg. przez 6 mies.
		Fluconazole	tabl. 50, 100 mg	150 mg jednorazowo
		Mycosyst	kapsułki 150 mg	1 kaps. jednorazowo
	nystatyna	Nystatyna	drażetki 500 000 j.	4 razy 2 drażetki; 10–14 dni

**Preparaty niezarejestrowane w Polsce.*

W leczeniu nawracających zakażeń drożdżakowych, po leczeniu wstępnym (miejscowe i systemowe) trwającym 14 dni Komisja zaleca 6-miesięczną terapię doustną. U pacjentek obciążonych nawrotową postacią VVC, stosujących antybiotyki oraz glikokortykosteroidy, zaleca rozważenie profilaktycznego wdrożenia leczenia przeciwdrożdżakowego [10].

U pacjentek chorych na cukrzycę Zespół Ekspertów PTG 2007 zaleca:

- stosowanie terapii skojarzonej (preparat działający miejscowo w połączeniu z preparatem doustnym, np. flukonazolem),
- przedłużenie terapii doustnej flukonazolem (150 mg/tydzień) do 6 miesięcy i/lub zwiększenie dawki flukonazolu do 200 mg/tydzień.

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne nie zaleca stosowania doustnych preparatów przeciwgrzybicznych u kobiet w ciąży i w okresie laktacji [10]. Z kolei PTG i Sekcja Mikologiczna Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego 2007 rekomendują stosowanie itrakonazolu w leczeniu VVC (2 razy 2 tabl. 100 mg przez 1 dzień) [19].

Wyniki ostatnio opublikowanych badań przemawiają za tym, że przedłużona terapia flukonazolem jest skuteczniejsza w leczeniu nawracających drożdżakowych zapaleń sromu i pochwy niż dotychczas stosowane „krótkie" schematy leczenia. Obecnie coraz częściej proponuje się stosowanie flukonazolu w dawce 100 mg raz w tygodniu przez 8 miesięcy. Dawka 150 mg zastępowana jest dawką 200 mg, np. raz 200 mg przez 7 dni, następnie 200 mg raz w tygodniu przez kolejne 6 tygodni, a w razie nawrotów zaleca się stosowanie flukonazolu przez 6–8 miesięcy [20].

W rekomendacjach z 2012 r. PTG zaleca szerokie wykorzystywanie flukonazolu w leczeniu ostrego drożdżakowatego zapalenia sromu i pochwy w pojedynczej lub powtarzalnej dawce doustnej. Zastosowanie jednorazowej doustnej dawki 150 mg pozwala na uzyskanie wyleczenia u ok. 85% kobiet z ostrą grzybicą – zaledwie u 13% dochodzi do nawrotu zakażenia [21].

Na świecie obserwuje się rosnącą oporność szczepów *Candida* wynikającą ze zjawiska samoleczenia [22]. W Polsce ten problem jeszcze nie jest tak nasilony ze względu na dużo mniejszą dostępność wspomnianych leków bez recepty [20].

Problem zaburzeń cyklu miesiączkowego i płodności u pacjentek chorych na cukrzycę

Cukrzyca typu 1 (insulinozależna) u kobiet często wiąże się z licznymi dolegliwościami i komplikacjami ginekologicznymi. Ta grupa pacjentek często zgłasza się do specjalisty ginekologa z powodu opóźnionego pojawienia się pierwszej menstruacji, z problemami nieregularności cyklu i problemów z zajściem w ciążę. Według badań przeprowadzonych przez amerykańskich naukowców na 143 kobietach dotkniętych cukrzycą typu 1 i 186 zdrowych siostrach diabetyczek cukrzyca skraca okres płodności aż o 6 lat i trwa on u nich 30 zamiast 36 lat. Pierwsza miesiączka (*menarche*) występuje mniej więcej rok później niż u zdrowych dziewcząt [23].

Problemy antykoncepcji u pacjentek chorych na cukrzycę

Jedną z ważnych przyczyn zgłaszania się kobiet chorych na cukrzycę po poradę do lekarza ginekologa jest problem antykoncepcji [24] – szczególnie istotny z uwagi na większe ryzyko zagrożenia dla kobiety i jej dziecka, kiedy ciąża jest nieplanowana. Wartości glikemii u matki są istotne dla przyszłości rozwijającego się płodu, dlatego planowanie ciąży u kobiet chorych na cukrzycę, w tym edukację i leczenie, należy uznać za priorytet w postępowaniu [7, 25].

Procentowy udział oraz skuteczność metod antykoncepcji stosowanych w grupie kobiet chorych na cukrzycę jest podobny jak w grupie kobiet zdrowych [8, 25]. Ostatnie badania wskazują, że 30% kobiet chorych na cukrzycę stosuje doustne środki antykoncepcyjne, 12% IUD, 47% – bariery mechaniczne i metody naturalne. Natomiast 11% kobiet chorych na cukrzycę nie stosuje żadnych metod antykoncepcyjnych, 7% kobiet poddaje się nieodwracalnej metodzie – sterylizacji [26].

Antykoncepcja hormonalna w cukrzycy

Lekarz pierwszego kontaktu, diabetolog oraz ginekolog muszą posiadać szeroką wiedzę na temat najlepszych metod antykoncepcji u kobiet chorych na cukrzycę. Stosowanie dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej w grupie chorych na cukrzycę, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), jest dopuszczalne z pewnymi ograniczeniami [25]. Stanowisko PTD jest zgodne z zaleceniami *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) oraz rekomendacjami PTG w sprawie antykoncepcji [27, 28]. Wskazania do rozpoczęcia stosowania doustnych hormonalnych leków antykoncepcyjnych u chorych na cukrzycę to:

- wiek poniżej 35 lat,
- niepalenie tytoniu,
- unormowane ciśnienie tętnicze,
- brak nefropatii, retinopatii, neuropatii lub innych chorób naczyń, w tym naczyń mózgowych i obwodowych,
- prawidłowy wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) – poniżej 30 kg/m^2.

Dodatkowym warunkiem jest prawidłowe wyrównanie glikemii [29].

Do najpoważniejszych powikłań stosowania doustnej antykoncepcji hormonalnej należą zmiany w układzie krążenia, głównie w układzie żylnym, czyli niebezpieczeństwo zakrzepicy. Dlatego u kobiet chorych na cukrzycę, w celu bezpiecznego stosowania hormonalnej doustnej antykoncepcji można rozważyć oznaczenie

stężenia białka C, S, antytrombiny III czy też oznaczyć mutacje czynnika V (czynnik V Leiden) z układem krzepnięcia włącznie [30]. W miarę możliwości należy wybierać preparaty o najmniejszym wpływie na metabolizm lipidów, węglowodanów oraz układ krzepnięcia [31, 32]. Obecnie brak jest jednoznacznych dowodów na to, by doustne tabletki antykoncepcyjne pogarszały wyrównanie metaboliczne chorej na cukrzycę typu 1 lub 2 [28]. Etynyloestradiol zawarty w tabletkach antykoncepcyjnych stymuluje wzrost syntezy angiotensynogenu II, co z kolei przyczynia się do niewielkiego wzrostu ciśnienia tętniczego. Z drugiej strony może również indukować zaburzenia krzepnięcia. Estrogeny modyfikują także stężenia lipidów w surowicy – powodują zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL), zmniejszają stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoprotein* – LDL), mogą powodować zwiększenie stężenia trójglicerydów. Estrogeny w małych dawkach nie wywierają wyraźnego wpływu na przemianę węglowodanową. Jest on tym większy, im większa jest dawka estrogenów w tabletce antykoncepcyjnej [33]. Istotne znaczenie ma wybór składnika gestagennego, ponieważ progestageny wywierają potencjalnie niekorzystny wpływ na przemianę węglowodanową i lipidową (szczególnie gestoden, dezogestrel i medroksyprogesteron) [32]. Najlepszym wyborem wydaje się minitabletka gestagenna zawierająca octan noretysteronu lub gestagen trzeciej generacji [32]. W badaniach prospektywnych nie wykazano istotnych statystycznie zmian metabolicznych przy zastosowaniu progestagenów trzeciej generacji [30]. Prowadzone badania nie wykazały również istotnych zmian w stężeniu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), nasileniu białkomoczu czy też występowaniu retinopatii w porównaniu z chorymi na cukrzycę niestosującymi antykoncepcji doustnej. Małe dawki gestagenów mają znikomy wpływ na przemianę węglowodanową u kobiet chorych na cukrzycę, z wyjątkiem lewonorgestrelu, który zaburza właściwą tolerancję glukozy, nasila insulinooporność [31, 32]. Nie zaleca się również tego rodzaju tabletki u chorych na cukrzycę powikłaną angiopatią [33]. U młodych pacjentek chorujących na cukrzycę z istniejącymi już powikłaniami naczyniowymi należy rozważyć antykoncepcję za pomocą tabletek zawierających wyłącznie progestageny, których aktywność nie wpływa w sposób istotny na parametry krzepnięcia i ciśnienie krwi tętniczej. Należy jednak pamiętać, że dłuższe stosowanie progestagenów u młodych kobiet może powodować tendencję do przyrostu masy ciała. Dlatego też stosowanie progestagenów w tej grupie pacjentek jest zalecane tylko w wyjątkowych przypadkach [33]. Doniesiono, że stosowanie progestagenów w celu antykoncepcji w okresie karmienia u kobiet po GDM może powodować prawie trzykrotny wzrost ujawnienia się cukrzycy [34].

U kobiet obciążonych otyłością i cukrzycą można rozpatrzyć zastosowanie metody antykoncepcji polegającej na iniekcji domięśniowej dużej dawki medroksyprogesteronu raz na 3 miesiące. Należy jednak pamiętać, że jego stosowanie może przyczyniać się do wzrostu glikemii na czczo, zwiększenia stężenia LDL i zmniejszenia HDL (stężenia trójglicerydów przy tej antykoncepcji pozostają niezmienione) [28].

Nie ustalono dokładnie, jaki jest wpływ tabletek antykoncepcyjnych na układ sercowo-naczyniowy u kobiet chorych na cukrzycę. Pomimo braku dowodów klinicznych na niekorzystne oddziaływanie tych preparatów u kobiet z tej grupy powinno się przeprowadzać systematyczne oznaczanie glikemii, parametrów lipidowych, badania enzymatyczne, pomiar ciśnienia krwi oraz masy ciała. Kontrolę tę należy przeprowadzać po pierwszym miesiącu od zastosowania antykoncepcji, a następnie co pół roku. Nie należy zapominać o badaniach profilaktycznych, w tym o badaniu ginekologicznym, ocenie narządu rodnego poprzez badanie ultrasonograficzne (USG) oraz badaniu wymazów z tarczy szyjki macicy [25, 34].

Antykoncepcja doraźna

W antykoncepcji doraźnej stosuje się tabletki z dużą dawką progestagenów (0,75 mg lewonorgestrelu). Tabletki te, zastosowane krótko po niezabezpieczonym współżyciu, mają dużo działań ubocznych. Wydaje się, że pomimo braku opracowań na dużej grupie chorych na cukrzycę metoda ta jest możliwa do rozważenia, z powodu jej wysokiej skuteczności, pomimo możliwych powikłań po zastosowaniu doraźnej antykoncepcji [37].

Korzyści antykoncepcji

Doustne leki antykoncepcyjne zmniejszają zachorowalność na raka jajnika i raka błony śluzowej jamy macicy, nie mają wpływu na zachorowalność na raka sutka. Mogą powodować niewielki wzrost masy ciała, ale przy przestrzeganiu pewnych ograniczeń żywieniowych nie stanowi to poważnego problemu.

Antykoncepcja niehormonalna w cukrzycy

Alternatywą dla doustnej antykoncepcji u kobiet chorych na cukrzycę może być IUD z zawartością miedzi (bez zawartości gestagenów). Efekt antykoncepcyjny uwarunkowany jest reakcją błony śluzowej macicy na jony miedzi i samą wkładkę [3]. Ta forma antykoncepcji należy do skutecznych – i co ważne – metabolicznie obojętnych sposobów zapobiegania ciąży. Polecana jest szczególnie u wieloródek z zaawansowaną cukrzycą, zwłaszcza w retinopatii proliferacyjnej lub po przebytym incydencie zatorowo-zakrzepowym. Należy jednak pamiętać, że IUD u kobiet chorych na cukrzycę zwiększa ryzyko zakażeń narządów rodnych, dlatego jej stosowanie w tej grupie kobiet wymaga szczególnej opieki, zwłaszcza u kobiet otyłych [38].

Alternatywnie u kobiet chorych na cukrzycę pozostają jeszcze metody naturalne bądź metody barierowe – najbezpieczniejsze, ale nie tak pewne.

Problemy menopauzy u kobiet chorych na cukrzycę

Średni wiek wystąpienia menopauzy w grupie kobiet chorych na cukrzycę typu 1 wynosi 41,6 roku, natomiast u ich zdrowych sióstr jest to 49,9 roku [23]. Ryzyko wystąpienia przedwczesnej menopauzy u pacjentek chorych na cukrzycę typu 1 i z zaburzeniami cyklu menstruacyjnego stwierdzonymi przed 30. rokiem życia jest dwukrotnie większe. U pacjentek chorych na cukrzycę typu 2 średni wiek pojawienia się menopauzy wynosi 45,7 roku, a więc jest wyższy aniżeli u chorych na cukrzycę typu 1, niższy jednak niż u kobiet zdrowych. Przy właściwej kontroli metabolicznej cukrzycy wiek ten w przypadku pacjentek chorych na cukrzycę typu 2 może być podobny jak u kobiet zdrowych. Menopauza pojawia się tym wcześniej, im wcześniej rozpoznano cukrzycę [26].

Najnowsze badania nie wykazują zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy w okresie klimakterium. Zaobserwowany nieznaczny wzrost ryzyka w grupie pacjentek po usunięciu jajników nie był uzależniony od zmian hormonalnych, a bardziej od trybu życia pacjentki – mniejszej aktywności fizycznej [26].

Cukrzyca a terapia hormonalna okresu menopauzy

Ze względu na rosnącą liczbę kobiet chorych na cukrzycę w okresie około- i pomenopauzalnym istotne praktyczne znaczenie ma kwestia wdrażania terapii hormonalnej okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT) u tych pacjentek. Obok uznanych korzyści wynikających ze stosowania MHT niektóre jej skutki są kontrowersyjne, np. wpływ na ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz nowotwory sutka. Nie ma dowodów na niekorzystny wpływ MHT na tolerancję glukozy oraz ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. Wykazano, że korzyści ze stosowania MHT jak i ryzyko z nią związane nie różnią się istotnie u kobiet chorych na cukrzycę i bez cukrzycy [36]. Terapia hormonalna okresu menopauzy może być stosowana u pacjentek chorych na cukrzycę w celu zmniejszenia objawów menopauzy z uwzględnieniem przeciwwskazań i pod warunkiem ścisłej kontroli glikemii oraz stężeń lipidów. Nie należy stosować MHT u pacjentek z chorobą niedokrwienną serca [37]. Wątpliwości co do stosowania długotrwałej MHT w cukrzycy dotyczą także zagrożenia rakiem błony śluzowej endometrium oraz indukowania nadciśnienia. Najkorzystniejszą formą MHT w cukrzycy wydaje się kombinacja estradiolu z octanem noretysteronu, a optymalną drogą podawania droga przezskórna, która jest korzystniejsza z uwagi na mniejszy wpływ na ciśnienie tętnicze, stężenie trójglicerydów oraz czynniki prozakrzepowe [36].

Pacjentki chore na cukrzycę często obawiają się stosowania MHT z uwagi na możliwość pogorszenia się kontroli cukrzycy, zmiany profilu lipidów. Z drugiej strony, cukrzyca także dla lekarzy stanowi pewnego rodzaju barierę w zachęcaniu pacjentek do stosowania MHT. Lekarz ginekolog prowadzący pacjentkę chorą na cukrzycę przed podjęciem decyzji dotyczącej najodpowiedniejszej kombinacji hormonalnej i sposobu podawania powinien uwzględnić sytuację kliniczną, czynniki ryzyka oraz preferencje pacjentki co do sposobu stosowania MHT. Należy też poinformować pacjentkę, że menopauza może być zniwelowana przez zmianę stylu życia – większą aktywność fizyczną oraz zapobieganie otyłości [37]. W trakcie prowadzenia MHT lekarz ma obowiązek przeprowadzania wielu badań okresowych oraz monitorowania leczenia. Przed wdrożeniem najodpowiedniejszego leczenia hormonalnego u kobiet chorych na cukrzycę powinien rozważyć wszystkie wątpliwości, zasięgając konsultacji diabetologicznej [38]. Niekorzystnym faktem estrogenoterapii jest zwiększone stężenie trójglicerydów wywołane nadmiarem cholesterolu frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very low density lipoprotein* – VLDL) [39]. Niekorzystne oddziaływanie gestagenu na gospodarkę węglowodanową zależy nie tylko od typu gestagenu, ale także dawki i sposobu podania. Na przykład medroksyprogesteron w dawce do 2,5 mg/dobę obniża, a w dawce do 10 mg zwiększa insulinooporność [41, 42]. Progestageny wykazujące wpływ glikokortykoidowy mają niekorzystny wpływ m.in. na gospodarkę węglowodanową oraz pobudzenie ekspresji receptora trombinowego, co może się przyczyniać do zakrzepicy, obok powodowanej przez progestageny relaksacji naczyń żylnych i spowolnienia przepływu krwi [38]. Gestoden, dezogestrel i medroksyprogesteron wykazują działanie glikokortykoidowe, szczególnie lewonorgestrel pogarsza tolerancję glukozy i zwiększa stężenie insuliny. Takiego działania nie wykazuje octan noretysteronu i dydrogesteron. W terapii złożonej estrogenowo-progesteronowej zwiększa się stężenie trójglicerydów, co może pogłębiać zaburzenia lipidowe u kobiet chorych na cukrzycę, u których stężenie trójglicerydów już było zwiększone. Preparaty przezskórne nie powodują dalszego zwiększania stężeń trójglicerydów i wzrostu ciśnienia tętniczego, co jest szczególnie ważne u chorych na cukrzycę typu 2, często skojarzoną z dyslipidemią oraz nadciśnieniem tętniczym w postaci zespołu metabolicznego. Terapia skojarzona 17β-estradiolem i noretysteronem prowadzona w sposób ciągły lub przerywany nie ma niekorzystnego wpływu na kontrolę glikemii [37, 40].

Problemy związane ze zmianami zachodzącymi w pochwie w okresie menopauzy – zanikowe zapalenie pochwy

W wyniku spadku produkcji estrogenów w pochwie dochodzi do zmniejszenia ilości i obniżenia jakości wydzieliny pochwowej. Zawartość elektrolitów w wydzielinie pochwowej obniża się, natomiast pH pochwy wzrasta z poziomu 4,0–5,5 w okresie reprodukcyjnym

do 6,0–8,0 w okresie klimakterium. Deficyt estrogenów powoduje zaburzenie procesu dojrzewania nabłonka pochwy, przede wszystkim komórek powierzchniowych, niezbędnych do prawidłowego rozwoju pałeczek kwasu mlekowego i utrzymania kwaśnego pH środowiska pochwy. Co więcej, utrata kolagenu i zmiany w tkance łącznej ściany pochwy czynią ją mniej elastyczną. Dochodzi do wygładzenia fałdów pochwy, a nawet do skrócenia sklepień pochwy, występuje duża skłonność do tworzenia się wybroczyn i nadżerek nabłonka już przy najmniejszym, minimalnym urazie pochwy [41]. Dolegliwości związane ze zmianami zanikowymi w układzie moczowo-płciowym występują u ok. 50% kobiet po 60. roku życia, co znacząco obniża jakość życia i powoduje wiele problemów zdrowotnych. U wielu kobiet niedostateczne zwilżanie pochwy prowadzące do bolesnych stosunków (dyspareunia) występuje dużo wcześniej, między 40. a 50. rokiem życia. Po ukończeniu 55 lat dyspareunia występuje 2 razy częściej niż do 40. roku życia. Ocenia się, że blisko u co trzeciej kobiety w okresie okołomenopauzalnym i aż u co drugiej w okresie pomenopauzalnym pojawiają się objawy tzw. pochwowe wynikające z zanikowego zapalenia pochwy. Dyspareunia oraz wyprzenia, upławy, świąd, pieczenie okolic intymnych zdecydowanie pogarszają jakość życia kobiet chorych na cukrzycę [41].

Problem nietrzymania moczu i wypadania ścian pochwy u pacjentek chorych na cukrzycę

Cukrzyca zwiększa ryzyko nietrzymania moczu dwuipółkrotnie, jakkolwiek mechanizm, poprzez który choroba wpływa na jego rozwój i ciężkość, nie jest zrozumiały [41]. Cukrzyca jest powiązana z upośledzoną siłą mięśni i ich funkcją fizyczną [42]. Istnieje zależność między czasem diagnozy i (następowym) późniejszym rozwojem osłabienia siły mięśniowej i innymi powiązanymi z tym komplikacjami jak np. cukrzycowa amiotrofia [43].

Problem nowotworów u pacjentek chorych na cukrzycę

Coraz więcej danych świadczy o tym, że cukrzyca typu 2 jest predyktorem występowania raka i zgonów z jego powodu. Insulinooporność z hiperinsulinemią mogą wykazywać potencjalny efekt mitogenny, a przez to kancerogenny [44]. Uważa się, że cukrzyca typu 2 i/lub hiperglikemia są niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia niektórych nowotworów. Wiele badań kohortowych, epidemiologicznych wskazuje na prosty związek między stężeniem we krwi peptydu C i insuliny z rakiem jelita grubego, trzustki i endometrium [45, 46]. Friberg i wsp. przedstawili wyniki metaanalizy częstości współwystępowania cukrzycy typu 2 i raka endometrium na podstawie 17 badań, które przeprowadzono w latach 1982–2007 i wykazali, że względny wskaźnik ryzyka wystąpienia raka endometrium wynosi **2,10** [95-procentowy przedział ufności (*95% confidence interval* – 95% CI) 1,75-2,53] [47]. Dotyczy to szczególnie kobiet chorych na cukrzycę powikłaną otyłością. Dlatego przy nieprawidłowych krwawieniach z dróg rodnych przed zastosowaniem jakiegokolwiek leczenia należy rozważyć diagnostykę błony śluzowej trzonu macicy z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego.

Wyniki innych metaanaliz oceny współwystępowania cukrzycy typu 2 i raka wykazały, że względny wskaźnik ryzyka wystąpienia raka sutka wynosi 1,20 (95% CI 1,12–1,28) [48], raka trzustki – 1,94 (95% CI 1,03–2,46) [49], raka jelita grubego – 1,30 (95% CI 1,20–1,40) [50], raka wątroby 3,08 (95% CI 2,74–3,46) [51].

Jedną z najczęstszych konsekwencji otyłości i braku wysiłku fizycznego jest rozwój insulinooporności z towarzyszącą hiperinsulinemią, hiperglikemią i stanem zapalnym o niezbyt dużym nasileniu. Zwiększenie stężenia krążących steroidów płciowych będące wynikiem przyrostu masy ciała, rozwój insulinooporności z towarzyszącą hiperinsulinemią, hiperglikemią są następnym ważnym czynnikiem mogącym mieć wpływ na rozwój np. raka sutka i endometrium u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Badania epidemiologiczne sugerują, że stosowanie leków przeciwcukrzycowych, które zwiększają stężenie insuliny, może przyczynić się do rozwoju nowotworu [52], natomiast przyjmowanie leków przeciwcukrzycowych, które zmniejszają stężenie insuliny przez poprawę insulinowrażliwości, może zmniejszyć ryzyko powstawania raka. Jest jednak zbyt wcześnie, aby te dane wytyczały praktykę kliniczną.

Piśmiennictwo

1. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą z 2005 roku. http://www.stomik.com/pliki/rekomendacjacukrzyca.pdf.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010; 87: 4-14.
3. Sieradzki J. Cukrzyca – kompendium. Via Medica, Gdańsk 2009.
4. Program prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce na lata 2006–2008. http://www/mz.gov.pl.
5. Health Consumer Powerhouse. Euro Health Consumer Index. http://www.healthpowerhouse.com/files/Report%20EHCI%202009%20091001%20final%20with%20cover.pdf
6. Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. Diabetes Res Clin Pract 2011; 94: 322-32.
7. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series No 916. Geneva: WHO; 2003.
8. Przybyła J, Sosnowski M. Ostre i przewlekłe zakażenia dróg moczowych – diagnostyka i leczenie. Przew Lek 2008; 4: 71-7.
9. Łepecka-Klusek C, Bucholc M, Pilewska A, Kanadys K. Kobiety w wieku rozrodczym wobec profilaktycznych badań ginekologicznych. Ginekol Pol 2001; 72: 1473-77.
10. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczącego leczenia drożdżakowych zakażeń sromu i pochwy kobiet. Ginekol Dypl 2007; Wydanie Specjalne, luty: 75-7.
11. Malarewicz A. Próba określenia standardu w diagnostyce zakażeń szyjki macicy i pochwy. Mikrobiol Med 2000; 23: 3-5.

12. Spence MR. Rozpoznawanie i leczenie grzybicy pochwy. Ginekol Dypl Contemporary OB/GYN. Wydanie polskie 2001; 6: 41-6.
13. Nowakowska D, Kurnatowska A, Stray-Pedersen B, Wilczyński J. Species distribution and influence of glycemic control on fungal infections in pregnant women with diabetes. J Infect 2004; 48: 339-46.
14. Kasprowicz A, Białecka A. Diagnostyka mikrobiologiczna zakażeń dróg rodnych. Mikrobiol Med 1995; 4: 29-33.
15. Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, et al. Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora. BMC Microbiol 2005; 5: 61.
16. Witkin SS, Giraldo PC. Rozpoznawanie, leczenie i zapobieganie nawracającym grzybicom pochwy. Ginekol Dypl Contemporary OB/GYN, Wydanie polskie 2000; 3: 52-6.
17. Kaźmierczak W, Wnęk M, Kamiński K. Częstość zakażeń pochwy ciężarnych hospitalizowanych w Klinice Perinatologii i Ginekologii w Zabrzu. Ginekol Pol 2004; 75: 932-6.
18. Komisja Ekspertów Zarządu Głównego PTG. Rekomendacje PTG w zakresie zakażeń przenoszonych drogą płciową. Ginekol Pol 2004; 75: 672-4.
19. Nowicki R, Drews K, Adamski Z. Itrakonazol w leczeniu kandydozy sromu i pochwy – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Sekcji Mikologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego 2007. Mikologia Lekarska 2007; 14: 205-7.
20. Niemiec T, Kajdy A. Zastosowanie flukonazolu w leczeniu nawracających zapaleń drożdżakowych pochwy i sromu – przegląd piśmiennictwa. Przegl Menopauz 2009; 1: 45-8.
21. Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG na temat zastosowania flukonazolu w leczeniu zakażeń grzybiczych pochwy i sromu z 2012 r. http://www.stomik.com/pliki/rekomendacjaflukonazol.pdf.
22. Angotti LB, Lambert LC, Soper DE. Vaginitis: making sense of over-the-counter treatment options. Infect Dis Obstet Gynecol 2007; 2007: 97424.
23. Szczeklik-Kumala Z. Patofizjologia i klinika menopauzy u kobiet z cukrzycą. Medycyna Metaboliczna 2009; 13: 78-85.
24. Wójcikowski C, Wender-Ożegowska E, Cypryk K. Antykoncepcja u chorych na cukrzycę. W: Sieradzki J (red.). Cukrzyca. T. 2. Via Medica, Gdańsk 2006; 570-5.
25. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetol Pol 2006; 13: 60.
26. Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD003990.
27. Burkman RT, Shulman LP. Oral contraceptive practice guidelines. Contraception 1998; 58 (3 Suppl): 35S-43S; 69S.
28. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie antykoncepcji – stan na rok 2006. Ginekol Dypl 2006: 27-31. http://www.stomik.com/pliki/rekomendacjaantykoncepcja.pdf.
29. Mishell Dr Jr, Darney PD, Burkman RT, Sulak PJ. Practice guidelines for OC selection: update. Dialogues Contracept 1997; 5: 7-20.
30. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2012. Diabetol Klin 2012; 1 supl. A.
31. Rogovskaya S, Rivera R, Grimes DA, et al. Effect of levonorgestrelintrauterine system on women with type 1 diabetes: a randomizedtrial. Obstet Gynecol 2005; 105: 811-5.
32. Skałba P (red.). Hormonalna terapia zastępcza. Wyd. 2. PZWL, Warszawa 2002.
33. Kinalski M, Śledziewski A. Ciąża a cukrzyca. Wydawnictwo Fundacji Ekonomistów Środowiska i Zasobów Naturalnych, Białystok 2001.
34. Pertyński T, Zyss T. Antykoncepcja. MedPharm, Wrocław 2008.
35. Gillebaud J. Antykoncepcja – pytania i odpowiedzi. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.
36. Godsland IF, Gangar K, Walton C, et al. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. Metabolism 1993; 42: 846-53.
37. Dębski R, Paszkowski T, Pawelczyk L, Pertyński T. Terapia hormonalna okresu menopauzalnego – stan wiedzy w 2010 r. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy. Przegl Menopauz 2010; 3: 121-7.
38. Dunne FP, Harris P, Keane L, et al. Hormone replacement therapy and diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 44: 615-20.
39. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. Climacteric 2007; 10: 508-26.
40. Palin SL, Kumar S, Sturdee DW, Barnett AH. Hormone replacement therapy for postmenopausal women with diabetes. Diabetes Obes Metab 2001; 3: 187-93.
41. Brown JS, Wing R, Barrett-Connor E, Nyberg LM, et al. Lifestyle intervention is associated with lower prevalence of urinary incontinence: the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care 2006; 29: 385-90.
42. Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, et al. Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? Diabetes Care 2005; 28: 2541-2.
43. Helander I, Westerblad H, Katz A. Effects of glucose on contractile function, [Ca2+]i, and glycogen in isolated mouse skeletal muscle. Am J Physiol Cell Physiol 2002; 282: C1306-12.
44. Schiel R, Beltschikow W, Steiner T, Stein G. Diabetes insulin and riskcancer. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2006; 28: 169-75.
45. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. Arch Physiol Biochem 2008; 114: 63-70.
46. Michaud DS, Wolpin B, Giovannucci E, et al. Prediagnostic plasma C-peptide and pancreatic cancer risk in men and women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16: 2101-9.
47. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. Diabetologia 2007; 50: 1365-74.
48. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 2007; 121: 856-62.
49. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. Br J Cancer 2005; 92: 2076-83.
50. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1679-87.
51. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. Gut 2005; 54: 533-9.
52. Johnson JA. Antidiabetic agents and cancer risk American Diabetes Association Scientific sessions New Orleans. L.A. 9, 2009.