


Tania Tofail¹ , Sharmin Jahan¹, Mashfiqul Hasan², Fakhrul Alam³, Mohammad Fariduddin^{1, 4}, Ahmed Abu Saleh^{1, 4}, Muhammad Abul Hasanat¹

¹Department of Endocrinology, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesz

²National Institute of Neuroscience, Dhaka, Bangladesz

³Abdul Malek Ukil Medical College, Noakhali, Bangladesz

⁴Department of Microbiology, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesz

Dodatnia korelacja wskaźnika masy ciała z insulinoopornością i wydzielaniem insuliny i odwrotna z wrażliwością na insulinę w cukrzycy ciążowej

Body mass index correlates positively with insulin resistance and secretion but inversely with insulin sensitivity in gestational diabetes

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Tofail T, Jahan S, Hasan M et al. Body mass index correlates positively with insulin resistance and secretion but inversely with insulin sensitivity in gestational diabetes. Clin Diabetol 2021; 10; 3: 270–275. DOI: 10.5603/DK.a2021.0019

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Wstęp. Badania przeprowadzono w celu oceny stężenia peptydu C i wskaźników insulinowych w modelu homeostazy (HOMA) u kobiet z cukrzycą ciążową (GDM). **Metody.** Kobiety z cukrzycą ciążową (n = 64, wiek: 27,02 ± 0,53 roku, BMI: 26,3 ± 0,5 kg/m²; średnia ± SEM) i prawidłową tolerancją glukozy (NGT) (n = 56, wiek: 26,11 ± 0,55 roku, BMI: 24,4 ± 0,4 kg/m²; średnia ± SEM) zdiagnozowanymi zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia 2013. Stężenie glukozy mierzono metodą oksydazową, natomiast stężenie insuliny na czczo i peptydu C metodą ELISA. Obliczono wskaźniki HOMA-IR, HOMA-B i HOMA-%S.

Wyniki. Stwierdzono, że stężenie peptydu C było wyższe u kobiet z GDM w porównaniu z kobietami z NGT, jednak różnica nie była istotna statystycznie

(p = 0,465). Stężenie insuliny na czczo (p = 0,063) i wskaźnik HOMA-IR (p < 0,001) były istotnie wyższe, podczas gdy wskaźniki HOMA-B (p = 0,015) i HOMA-%S (p = 0,012) były istotnie niższe w grupie z GDM niż u osób z NGT. Wskaźnik BMI i stężenie glukozy we krwi były wyższe, a obciążony wywiad położniczy i wielorództwo występowały częściej (p ≤ 0,05) w grupie GDM, natomiast wiek, czas trwania ciąży, dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy nie różniły się między grupami (p = NS). Stężenie peptydu C (0,185 ± 0,06 v. 0,331 ± 0,44; p < 0,05), insulinemia na czczo (4,88 ± 0,74 v. 10,37 ± 0,74; p < 0,01) oraz wskaźniki HOMA-IR (1,04 ± 0,14 v. 2,48 ± 0,18; p < 0,011) oraz HOMA-B były niższe u kobiet z GDM, których wskaźnik BMI wynosił < 23 kg/m² niż u osób z GDM z wyższymi wartościami wskaźnika BMI (≥ 23), natomiast wskaźnik HOMA-%S (115,52 ± 14,63 v. 50,62 ± 3,39; p < 0,011) był wyższy w podgrupie z BMI < 23. Stężenie glukozy we krwi na czczo (*fasting blood glucose*, FBG) (p < 0,01) i stężenie insuliny na czczo (p < 0,05) były niezależnymi predyktorami GDM.

Wnioski. Stężenia peptydu C na czczo nie różniły się między grupami GDM i NGT. Wskaźnik BMI był dodatnio związany z insulinoopornością i wydzielaniem insuliny, ale odwrotnie związany z wrażliwością na insulinę. Analiza modelu HOMA wykazała zmniejszoną

Adres do korespondencji:

Tania Tofail

Department of Endocrinology

Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University

Dhaka, Bangladesz

e-mail: tania.ali194@gmail.com

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Otrzymano: 01.01.2021 Zaakceptowano: 05.02.2021

wrażliwość na insulinę i czynność wydzielniczą w GDM w porównaniu z NGT. (*Diabetol Prakt* 2021; 7; 3: 206–212)

Słowa kluczowe: GDM, insulina, peptyd C, HOMA-IR, HOMA-B, HOMA-%S

ABSTRACT

Background. To assess fasting C-peptide and insulin indices using homeostatic model assessment (HOMA) in gestational diabetes mellitus (GDM).

Methods. Gestational diabetes mellitus (n = 64, age: 27.02 ± 0.53 years, BMI: 26.3 ± 0.5 kg/m²; mean ± SEM) and normal glucose tolerance NGT (n = 56, age: 26.11 ± 0.55 years, BMI: 24.4 ± 0.4 kg/m²; mean ± SEM) screened according to WHO 2013 criteria. Glucose was measured by oxidase method whereas fasting insulin and C-peptide by ELISA. HOMA-IR, HOMA-B and HOMA-%S were calculated.

Results. C-peptide was found higher in GDM compared to NGT without any significant difference (P = 0.465). Fasting insulin (P = 0.063) and HOMA-IR (P < 0.001) were significantly higher while HOMA-B (P = 0.015) and HOMA-%S (P = 0.012) were significantly lower in GDM than those of NGT. BMI, bad obstetric history, multiparity and blood glucose were higher (P ≤ 0.05) in GDM while age, duration of gestation, family history of DM did not differ (P = NS). C-peptide (0.185 ± 0.06 vs 0.331 ± 0.44; P < 0.05), fasting insulin (4.88 ± 0.74 vs 10.37 ± 0.74; P < 0.01) and HOMA-IR (1.04 ± 0.14 vs 2.48 ± 0.18; P < 0.011) as well as HOMA-B were found lower in GDM having BMI < 23 kg/m² than those of GDM with BMI ≥ 23. Conversely, HOMA-%S (115.52 ± 14.63 vs 50.62 ± 3.39; P < 0.011) was higher in the subgroup with BMI < 23 than the rest. Fasting blood glucose (FBG) (P < 0.01) and fasting insulin (P < 0.05) were independent predictors for GDM.

Conclusions. Fasting C-peptide did not differ between GDM and NGT. BMI was positively related with resistance and secretion of insulin but inversely with sensitivity. HOMA model analyses revealed decreased insulin sensitivity and secretory capacity in GDM than NGT. (*Clin Diabetol* 2021; 7; 3: 206–212)

Key words: GDM, Insulin, C-peptide, HOMA IR, HOMA B & HOMA-%S

Wstęp

Ciąża powoduje różne adaptacje fizjologiczne służące do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy. Konieczne jest zwiększenie wydzielania insuliny przez komórki beta w celu kompensacji fizjologicznej

insulinooporności [1]. Niewystarczająca odpowiedź kompensacyjna prowadzi do cukrzycy ciążowej (GDM, *gestational diabetes mellitus*). Nieleczona GDM powoduje różne powikłania, co naraża matkę i dziecko na wysokie ryzyko zachorowalności odległej [2]. Uważa się jednak, że w rozwój GDM uczestniczy również wiele innych czynników, takich jak czynniki genetyczne, środowiskowe i autoimmunologiczne [3].

Powszechnie uważa się, że GDM wiąże się przede wszystkim z insulinoopornością (IR, *insulin resistance*). W prawidłowej ciąży [prawidłowa tolerancja glukozy (NGT, *normal glucose tolerance*)] nie dochodzi do rozwoju dysglikemii, ponieważ zapobiega temu zwiększone, wyrównawcze wydzielanie insuliny. Jeśli ten mechanizm kompensacyjny zawiedzie, insulinooporność przeważa i może rozwinąć się GDM [4–6]. Jednak sama insulinooporność nie wystarcza do wywołania cukrzycy [7]. Zatem można założyć, że u osób z GDM prawdopodobnie występuje zarówno upośledzone wydzielanie insuliny, jak i insulinooporność. Obserwacje dotyczące wydzielania insuliny i jej roli w GDM są jednak niejednoznaczne. Podczas gdy niektórzy badacze wykazali niewystarczające wydzielanie insuliny w odpowiedzi na podanie glukozy drogą doustną lub dożylną [8], inni stwierdzili u kobiet z GDM odpowiedź insulinową porównywalną z tą występującą u osób zdrowych lub nawet wyższą [5, 9]. U Azjatów masa komórek beta trzustki jest stosunkowo mniejsza w porównaniu z populacją krajów zachodnich, stąd mniejsze wydzielanie insuliny [8, 10]. Morkrid i wsp. [10] zaobserwowali gorszą adaptację komórek beta u ciężarnych kobiet z Azji Południowej w porównaniu z kobietami z krajów Europy zachodniej.

Stężenie peptydu C jest parametrem, który może służyć do oceny sekrecji insuliny, ponieważ jest on wydzielany w ilościach ekwimolarnych. Najlepszą metodą nieinwazyjnego określania rzeczywistego wydzielania insuliny przez trzustkę jest stężenie peptydu C w żyłce obwodowej [11]. W niniejszej pracy autorzy przedstawiają zalecenia dotyczące wyboru testu do oznaczenia stężenia peptydu C oraz jego interpretacji i zastosowania do ustalenia klasyfikacji cukrzycy i wyboru leczenia. Wraz z rosnącą zapadalnością na cukrzycę typu 2 u młodszych pacjentów, odkryciem cukrzycy monogenowej i opracowaniem nowych terapii mających na celu zachowanie wydzielania insuliny przez komórki beta bezpośredni pomiar wydzielania insuliny może mieć coraz większe znaczenie. Postępy w zakresie testów diagnostycznych sprawiły, że pomiar stężenia peptydu C jest obecnie bardziej niezawodny i tańszy. Ponadto wyniki opublikowanych ostatnio badań pokazały, że peptyd C jest bardziej stabilny we krwi niż wcześniej sugerowano oraz że możliwe są wiarygodne pomiary peptydu C w próbce przygodnej moczu (stosunek stężeń peptydu C

do kreatyniny w moczu). Wśród różnych wskaźników do pomiaru wrażliwości/oporności na insulinę autorzy zastosowali model oceny homeostazy (HOMA, *homeostasis model assessment*), który dobrze koreluje ze standardowymi technikami klamry [12]. Wcześniej zaobserwowano, że wskaźnik HOMA-B jest niższy u kobiet z GDM z Azji Południowej [8, 10]. W badaniu zmierzono stężenie peptydu C na czczo jako marker zdolności do sekrecji insuliny i porównano go ze wskaźnikami insulinowymi w modelu HOMA w grupach GDM i NGT.

Materiał i metody

Projekt badania i próba

Do badania włączono 64 kobiety z GDM (wiek: $27,02 \pm 4,26$ roku, BMI: $26,38 \pm 4,75$ kg/m²; średnia \pm SD) oraz 56 kobiet z NGT (wiek: $26,11 \pm 4,13$ roku, BMI: $24,38 \pm 3,59$ kg/m²; średnia \pm SD) przebadanych za pomocą doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*), w którym podawano doustnie 75 g glukozy i wykonywano trzykrotny pomiar glikemii, zgodnie z kryteriami diagnostycznymi GDM określonymi przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 2013 roku. Kobiety, niezależnie od czasu trwania ciąży, z ciążą pojedynczą, zgłaszające się do Kliniki Endokrynologii BSMMU, były kolejno poddawane badaniom kwalifikacyjnym i włączane do badania. Kobiety chore na cukrzycę w wywiadzie zostały wykluczone z badania.

Dane kliniczne, demograficzne i laboratoryjne

Było to prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone od kwietnia 2018 roku do lutego 2019 roku. Protokół badania został zatwierdzony przez odpowiednią komisję bioetyczną przed rozpoczęciem tego badania. Po zarejestrowaniu danych klinicznych w karcie obserwacji klinicznej (CRF, *case report form*) przeprowadzono OGTT po całonocnym poście. Badane kobiety zakwalifikowano do grupy GDM lub NGT na podstawie kryteriów diagnostycznych WHO z 2013 roku. U wszystkich uczestniczek badania pobrano na czczo próbki krwi żyłnej (6 ml) w celu zmierzenia stężeń peptydu C i insuliny. Surowicę przechowywano w -80°C do czasu wykonania oznaczeń.

Doustny test tolerancji glukozy

Światowa Organizacja Zdrowia (2013) zaleca 75 g OGTT, a diagnozę GDM stawia się niezależnie od tygodnia ciąży, gdy spełnione jest co najmniej jedno z poniższych kryteriów stężenia glukozy w osoczu (tab. 1).

Metody laboratoryjne

Stężenie glukozy w osoczu oznaczano metodą oksydazową za pomocą analizatora Dimension EXL

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne cukrzycy ciążyowej (GDM) według WHO z 2013 roku [13]

Punkty czasowe OGTT	GDM	Cukrzyca w ciąży
0 godz. PG	5,1–6,9 mmol/l	$\geq 7,0$ mmol/l
1 godz. PG	$\geq 10,0$ mmol/l	—
2 godz. PG	8,5–11,0 mmol/l	$\geq 11,1$ mmol/l

OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test tolerancji glukozy; PG (*plasma glucose*) — stężenie glukozy w osoczu

200 Integrated Chemistry System (Siemens, Niemcy) w dniu pobrania. Stężenie insuliny w surowicy mierzone metodą immunochemiluminescencji przy użyciu urządzenia Access Immunoassay System (REF: 33410), Beckman Coulter, Inc., USA. Ilościowe oznaczenie stężenia peptydu C w surowicy wykonano za pomocą immunometrycznego testu podwójnego wiązania z zastosowaniem metody chemiluminescencji, przy użyciu analizatora Immulite 2000 (nr kat. L2KPEP2), Siemens, Inc., Niemcy. Współczynnik zmienności (CV, *coefficient of variation*) wyników oznaczeń stężeń glukozy wynosił 2,03% przy niskich wartościach i 2,08% przy wysokich wartościach. W przypadku pomiarów stężenia insuliny współczynnik CV w obrębie badania 2,54%, a w przypadku stężenia peptydu C — 2,34%.

Ocena wydzielania insuliny i wskaźnika wrażliwości na insulinę

Insulinooporność i wydzielanie insuliny obliczono za pomocą równań modelu HOMA opisanego przez Matthews i wsp. [12].

Analiza statystyczna

Do analizy danych użyto oprogramowania SPSS w wersji 23.0. Dane jakościowe wyrażono jako częstość występowania lub odsetek. Ocenę normalności rozkładu danych ilościowych przeprowadzono, stosując test Shapiro-Wilka. Wszystkie dane ilościowe miały rozkład normalny i zostały wyrażone jako średnia \pm SEM. Wyniki uzyskane w podgrupach wydzielonych na podstawie parametrów klinicznych i metabolicznych (wskaźniki hormonalne i insulinowe) porównano za pomocą testu chi-kwadrat i testu t do prób niezależnych. Korelację między wskaźnikami BMI, stężeniem peptydu C, insuliny i zmiennymi pochodnymi obliczono za pomocą testu korelacji Pearsona. Przeprowadzono analizę regresji logistycznej w celu określenia predykcyjnego związku między wskaźnikiem BMI a wskaźnikami insulinowymi u kobiet w ciąży z GDM lub bez GDM. Za istotną statystycznie uznano wartość $p < 0,05$.

Tabela 2. Charakterystyka demograficzna badanych

Zmienna	Populacja		p
	GDM (n = 64)	NGT (n = 56)	
Wiek (lata) ^a	27,02 ± 0,53	26,11 ± 0,55	0,239
Masa ciała [kg] ^a	63,11 ± 1,47	58,83 ± 1,23	0,03
BMI [kg/m ²] ^a	26,3 ± 0,5	24,42 ± 0,4	0,011
Tydzień ciąży przy przyjęciu (tygodnie) ^a	23,08 ± 1,23	20,50 ± 1,24	0,146
SBP [mm Hg] ^a	103,98 ± 1,64	99,91 ± 1,46	0,070
DBP [mm Hg] ^a	66,56 ± 0,98	65,09 ± 0,92	0,279
Wieloródki ^b	41 (64,06%)	22 (39,29%)	0,007*
Obciążony wywiad położniczy ^b	16 (25,0%)	7 (12,5%)	0,055*
Dodani wywiad rodzinny w kierunku DM ^b	18 (28,13%)	20 (35,1%)	0,373*

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; DBP (*diastolic blood pressure*) — ciśnienie rozkurczowe; GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca ciążowa; NGT (*normal glucose tolerance*) — prawidłowa tolerancja glukozy; SBP (*systolic blood pressure*) — ciśnienie skurczowe; ^aWyrażone jako średnia ± błąd standardowy średniej (SEM); ^bWyrażone jako N (95%); wartość p obliczona w teście t dla prób niezależnych i *wyrażone jako wartość p obliczona w teście Chi-kwadrat

Tabela 3. Stężenie glukozy i insuliny na czczo, stężenie peptydu C oraz wskaźniki insulinowe u kobiet z GDM i NGT

Zmienna	Populacja		p
	GDM	NGT	
FBG [mmol/ml] ^a	5,27 ± 0,08	4,44 ± 0,05	< 0,001
1 godz. BG [mmol/ml] ^a	9,93 ± 0,22	7,70 ± 0,15	< 0,001
2 godz. BG [mmol/ml] ^a	8,43 ± 0,21	6,53 ± 0,15	< 0,001
Insulinemia na czczo [μ j.m./ml] ^a	9,431 ± 0,632	7,557 ± 0,728	0,063
Peptyd C [ng/ml] ^a	0,34 ± 0,07	0,26 ± 0,06	0,465
HOMA-IR ^a	2,24 ± 0,17	1,49 ± 0,13	< 0,001
HOMA-B ^a	120,56 ± 10,42	180,64 ± 22,81	0,015
HOMA-%S ^a	61,76 ± 4,82	122,69 ± 24,8	0,012

GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca w ciąży; FBG (*fasting blood glucose*) — stężenie glukozy we krwi na czczo; NGT (*normal glucose tolerance*) — prawidłowa tolerancja glukozy; HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) — wskaźnik insulinooporności oszacowany w modelu homeostazy; HOMA-B (*homeostasis model assessment of beta-cell function*) — wskaźnik czynności komórek beta oszacowany w modelu homeostazy; HOMA-%S (*homeostasis model assessment of insulin sensitivity*) — wskaźnik wrażliwości na insulinę oszacowany w modelu homeostazy

Liczba badanych, u których oceniono stężenie peptydu C: GDM = 36, NGT = 26

^aWyrażone jako średnia ± SEM; wartości p obliczone w teście t dla prób niezależnych

Wyniki

W tym badaniu oceniono zdolność wydzielniczą komórek wysp trzustkowych w oparciu o pomiar stężenia peptydu C na czczo w grupie GDM oraz NGT i porównano uzyskane wyniki między tymi dwiema grupami. Zmierzono i porównano również stężenie glukozy na czczo i wskaźniki insulinowe. W tabeli 2 przedstawiono zmienne demograficzne (średnia + SEM lub %). Masa ciała (63,11 ± 1,47 v. 58,83 ± 1,23 kg; p = 0,03); BMI (26,3 ± 0,5 v. 24,4 ± 0,4 kg/m², p = 0,011), odsetek wieloródek (41 v. 22, p = 0,007) oraz odsetek kobiet z obciążonym wywiadem położniczym (16 v. 7, p = 0,055) były statystycznie istotnie wyższe w grupie GDM niż u osób z NGT, natomiast inne zmienne, tj. wiek

(27,02 ± 0,53 v. 26,11 ± 0,55 roku, p = 0,239), wiek ciążowy (23,08 ± 1,23 v. 20,50 ± 1,24 tygodnia, p = 0,146) i wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy (18 v. 20, p = 0,373), nie różniły się istotnie między grupami.

Jak przedstawiono w tabeli 3, wszystkie wartości glikemii były istotnie wyższe u kobiet z GDM niż w grupie NGT (FBG: 5,27 ± 0,08 v. 4,44 ± 0,05, p < 0,001; glikemia w 1 godzinie: 9,93 ± 0,22 v. 7,70 ± 0,15, p < 0,001; glikemia po 2 godzinach: 8,43 ± 0,21 v. 6,53 ± 0,15, p < 0,001). Stężenie insuliny na czczo (9,431 ± 0,63 v. 7,557 ± 0,72, p 0,063) i wskaźnik HOMA-IR (2,24 ± 0,17 v. 1,49 ± 0,13, p = 0,001) były istotnie wyższe, natomiast wskaźniki HOMA-B (120,56 ± 10,42 v. 180,64 ± 22,81, p = 0,015) i HOMA-%S (61,76 ±

Tabela 4. Wskaźniki insulinowe u kobiet z GDM w zależności od kategorii BMI (23 kg/m²)

Zmienne	Grupy		p
	BMI < 23 kg/m ² (n = 9)	BMI ≥ 23 kg/m ² (n = 53)	
Peptyd C [ng/ml]	0,185 ± 0,06	0,331 ± 0,44	0,028
Insulinemia na czczo [μj.m./ml]	4,88 ± 0,74	10,37 ± 0,74	< 0,001
HOMA-IR	1,04 ± 0,14	2,48 ± 0,18	< 0,011
HOMA-B	89,04 ± 22,01	127,09 ± 11,61	0,146
HOMA-%S	115,52 ± 14,63	50,62 ± 3,39	< 0,011

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca w ciąży; HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) — wskaźnik insulinooporności oszacowany w modelu homeostazy; HOMA-B (*homeostasis model assessment of beta-cell function*) — wskaźnik czynności komórek beta oszacowany w modelu homeostazy; HOMA-%S (*homeostasis model assessment of insulin sensitivity*) — wskaźnik wrażliwości na insulinę oszacowany w modelu homeostazy. Dane przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe (SD). Porównania między grupami przeprowadzono za pomocą testu t Studenta

Tabela 5. Binarna regresja logistyczna

Zmienne w równaniu	B	SE	p
Wiek	-0,034	0,115	0,765
BMI [kg/m ²]	0,314	0,173	0,070
Tydzień ciąży	-0,044	0,045	0,328
SBP	-0,018	0,035	0,601
FBG	-5,300	1,587	< 0,001
Insulinemia na czczo	-0,457	0,183	0,013
Peptyd C	-0,736	1,204	0,541
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku DM	-2,079	1,099	0,059
Obciążony wywiad położniczy	2,702	1,479	0,068
Wielorództwo	-2,093	1,341	0,118
Stała	26,077	9,448	0,006

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — ciśnienie skurczowe Grupa z GDM różni się od grupy z NGT (p = 0,006)

4,82 v. 122,69 ± 24,88, p = 0,012) były istotnie niższe w grupie GDM niż w grupie NGT. Stężenie peptydu C nie różniło się istotnie między grupami, ale było wyższe w grupie GDM niż u kobiet z NGT (0,34 ± 0,07 v. 0,26 ± 0,06, p = 0,465).

W tabeli 4 przedstawiono porównanie różnych aspektów wskaźników insulinowych między podgrupami BMI u kobiet z GDM, przy czym jako wartość graniczną wskaźnika BMI przyjęto 23 kg/m². Stężenie peptydu C (0,185 ± 0,06 v. 0,331 ± 0,44; p < 0,05), stężenie insuliny na czczo (4,88 ± 0,74 v. 10,37 ± 0,74; p < 0,01) oraz wskaźniki HOMA-IR (1,04 ± 0,14 v. 2,48 ± 0,18; p < 0,011) i HOMA-B były niższe w podgrupie o BMI < 23 kg/m² niż w grupie z BMI ≥ 23 kg/m². Wskaźnik HOMA-%S (115,52 ± 14,63 v. 50,62 ± 3,39; p < 0,011) był wyższy w grupie z BMI < 23 niż u kobiet z BMI ≥ 23.

W tabeli 5 pokazano wartość predykcyjną różnych zmiennych w stosunku do rozwoju GDM. Jedynie FBG

(p < 0,01) i insulinemia na czczo (p < 0,05) wykazały istotny związek predykcyjny. Jednak w przypadku wskaźnika BMI, wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy i obciążonego wywiadu położniczego (p < 0,07) również stwierdzono związek predykcyjny bliski istotności statystycznej.

Dyskusja

Niniejsze badanie zaprojektowano w celu zbadania związku między wydzielaniem insuliny, insulinoopornością i wrażliwością na insulinę w GDM. Wynik badania wyraźnie pokazał, że stężenie peptydu C na czczo, które odzwierciedla wydzielanie insuliny, nie różni się istotnie między grupami GDM i NGT pomimo wyższego stężenia glukozy na czczo i wyższego wskaźnika BMI w pierwszej grupie. Stwierdzono jednak, że wydzielanie insuliny było większe w grupie z GDM, przy czym wyższy wskaźnik BMI odzwierciedla zmiany w zakresie potencjału wydzielniczego komórek beta i aktywności insuliny w GDM, niezależnie od wartości glikemii i otyłości. Pacjentki z GDM z wyższym wskaźnikiem BMI wykazywały zwiększoną insulinooporność i większe wydzielanie insuliny, ale zmniejszoną wrażliwość na insulinę, podczas gdy u szczupłych matek z GDM oporność na insulinę i wydzielanie insuliny były niższe, ale wrażliwość na insulinę była istotnie zwiększona. Dlatego należy zbadać również inne czynniki, które mogą wpływać na rozwój GDM u szczupłych kobiet.

Charakterystyki badanych nie różniły się statystycznie istotnie między grupami GDM i NGT, z wyjątkiem wartości BMI. Należy zwrócić uwagę, że w tym badaniu nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniach peptydu C na czczo między grupami GDM i NGT. Ta obserwacja jest zgodna z wynikami uzyskanymi w kilku innych badaniach, w których podstawowe wydzielanie peptydu C nie różniło się istotnie między tymi dwiema grupami [14]. W porównaniu z kobietami z NGT w grupie z GDM zaobserwowano większe wydzielanie insuliny i wyższą insulinooporność z niską wrażliwością na insulinę. Jed-

nak w grupie GDM u matek otyłych insulinooporność i wydzielanie insuliny były wyższe, a wrażliwość na insulinę niższa niż u szczuplejszych kobiet. Z drugiej strony, w związku z niższym wskaźnikiem BMI, u szczupłych matek z GDM insulinooporność i wydzielanie insuliny były niższe, ale wyższa była wrażliwość na insulinę. Niemniej w obu podgrupach zdiagnozowano GDM. Z jednej strony u kobiet z GDM zaobserwowano wyższe wydzielanie insuliny i większą oporność na insulinę, ale wyższe stężenie peptydu C niż u pacjentek z NGT, a z drugiej strony szczupłe matki z GDM miały niskie stężenie peptydu C, niską insulinooporność, ale wyższą wrażliwość na insulinę niż otyłe pacjentki z GDM. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby u kobiet z GDM w obu podgrupach rozwinęła się nietolerancja glukozy, gdyby nie zadziałały inne czynniki. Można również wspomnieć, że wyższe stężenie glukozy w GDM nie wpływało w proporcjonalnym stopniu na wydzielanie insuliny ani było wynikiem większej insulinooporności w GDM w porównaniu z matkami NGT. Obie grupy miały istotnie wyższy wskaźnik BMI. Wydaje się, że nie można tego wiązać jedynie z wyższym wskaźnikiem BMI w GDM, ponieważ wrażliwość na insulinę oraz insulinooporność, a także wydzielanie insuliny różniły się istotnie między szczupłymi i otyłymi kobietami z GDM, co sugeruje, że stężenie glukozy i BMI nie mają silnego wpływu na zmiany aktywności insuliny w GDM. Dlatego należy pamiętać, że w tej populacji istotne znaczenie mają również inne czynniki, takie jak czynniki środowiskowe i hormonalne, aberracje genetyczne i wpływy etniczne. Autorzy zaobserwowali w ramach programu pilotażowego, że u badanych kobiet z GDM występuje polimorfizm genu TCF7L2, który obserwuje się częściej u szczupłych i młodych matek. W kilku innych badaniach prowadzonych na szerszą skalę stwierdzono również aberracje genetyczne wśród matek GDM w populacji Azji Południowo-Wschodniej [15]. Należy zbadać możliwość istnienia wspólnego genu powodującego nietolerancję glukozy objawiającą się jako GDM u młodych kobiet matek o niskim BMI. Autorzy planują przeanalizować częstość zmian genetycznych, aby znaleźć potencjalnie istotne powiązania.

Wskaźnik BMI ma silny wpływ na insulinooporność w GDM. W pewnym badaniu zaobserwowano, że kobiety z GDM z wyższym wskaźnikiem BMI (≥ 23 kg/m²) miały zmniejszoną wrażliwość na insulinę i istotnie zwiększoną insulinooporność [16]. Co ciekawe, u kobiet z niższym wskaźnikiem BMI (< 23 kg/m²) stwierdzono wyraźne, istotne statystycznie zmniejszenie stężenia peptydu C. Sugeruje to, że rozwój GDM u szczupłych kobiet może być przede wszystkim związany z upośledzeniem zdolności wydzielania insuliny. Biorąc pod uwagę podobieństwo patologii GDM do patogenezy

cukrzycy typu 2, postuluje się, że mniejsza zdolność wydzielania insuliny jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 u nieotyłych Azjatek [8]. Badanie to wyraźnie ilustruje rolę dysfunkcji komórek beta u szczupłych kobiet z GDM. Może to wskazywać, że inne czynniki mają ważny wpływ na częste występowanie GDM. Jak wspomniano powyżej, grupa badawcza autorów zaobserwowała również pewne aberracje genetyczne w GDM występujące częściej u szczupłych i młodych kobiet z GDM.

Insulinooporność i upośledzona czynność komórek beta są głównymi patomechanizmami rozwoju GDM [1]. Wyższa insulinooporność w GDM znalazła również odzwierciedlenie w niedawno opublikowanej pracy grupy badawczej autorów ds. GDM, BSMMU [17], w której oceniano czynność komórek beta (HOMA-B). Zdolność wydzielania insuliny mierzona za pomocą wskaźnika HOMA-B w tym badaniu była znacznie niższa niż w pracach innych autorów [18] Ta wariancja może również wyjaśniać wystąpienie GDM pomimo niższej insulinooporności nawet u nieotyłych młodszych matek w tej populacji.

W badaniu tym oceniano insulinooporność za pomocą stężenia insuliny na czczo i wskaźnika HOMA-IR i stwierdzono, że wartości te są istotnie wyższe w grupie GDM niż u kobiet z NGT. Wskaźnik wydzielania insuliny HOMA-B był istotnie niższy u matek GDM niż w grupie NGT; niższa była również wrażliwość na insulinę mierzona za pomocą wskaźnika HOMA-%S. Niektórzy badacze sugerowali, że GDM jest spowodowana defektem czynności komórek beta wysp trzustkowych i brakiem kompensacyjnego zwiększenia wydzielania insuliny w odpowiedzi na zwiększoną insulinooporność w czasie ciąży [19]. Obecne wyniki są zgodne z doniesieniami wskazującymi, że GDM jest wynikiem zarówno zmniejszonego wydzielania insuliny, jak i zwiększonej insulinooporności [6, 19]. Autorzy mierzyli zużycie egzogennej glukozy podczas sekwencyjnych wlewów insuliny stosując technikę euglikemicznej klamry metabolicznej i ocenę wiązania insuliny z erytrocytami. Warto wspomnieć, że wysokie stężenia insuliny w surowicy na czczo w GDM odnotowane w badaniu autorów są również zgodne z obserwacjami z wcześniejszych badań [1, 8]. Wiadomo, że wyższe stężenie insuliny na czczo jest uznanym wskaźnikiem insulinooporności [20].

Podsumowując, stężenie peptydu C na czczo nie różni się istotnie między kobietami z GDM i NGT. W GDM występuje insulinooporność wyrażona w postaci wyższego stężenia insuliny niż u osób z NGT. Odnosi się to również do niewykrywalnego wydzielania peptydu C przez trzustkę w sytuacji nieprawidłowo wysokiego stężenia glukozy w GDM. W niniejszym badaniu analiza

modelu HOMA wykazała zmniejszenie wrażliwości na insulinę i zdolności wydzielniczej w GDM w porównaniu z wartościami obserwowanymi w przypadku NGT, przy czym zmniejszenie wrażliwości na insulinę było wyraźniejsze u osób z GDM z nadwagą, podczas gdy pogorszenie zdolności wydzielniczej było większe u kobiet z GDM, które były szczupłe lub miały prawidłową masę ciała. Przedstawione badanie dotyczyło stężenia peptydu C i insuliny na czczo i nie można było w nim uwzględnić wpływu innych czynników związanych z GDM. Nie było możliwe porównanie wartości wskaźnika BMI sprzed ciąży między badanymi grupami. Ze względu na przekrojowy charakter nie można wyciągać wniosków o charakterze przyczynowo skutkowym.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować Wydziałowi Mikrobiologii, BSMMU za pomoc w technicznych aspektach badania.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, et al. Evaluation of circulating determinants of beta-cell function in women with and without gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(7): 2683–2691, doi: [10.1210/jc.2016-1402](https://doi.org/10.1210/jc.2016-1402), indexed in Pubmed: 27023450.
- Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations With Neonatal Anthropometrics. *Diabetes.* 2008; 58(2): 453–459, doi: [10.2337/db08-1112](https://doi.org/10.2337/db08-1112).
- Ferrara A, Ehrlich SF. Strategies for diabetes prevention before and after pregnancy in women with GDM. *Curr Diabetes Rev.* 2011; 7(2): 75–83, doi: [10.2174/157339911794940738](https://doi.org/10.2174/157339911794940738), indexed in Pubmed: 21222619.
- Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Longitudinal changes in pancreatic beta-cell function and metabolic clearance rate of insulin in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance. *Diabetes Care.* 1998; 21(3): 403–408, doi: [10.2337/diacare.21.3.403](https://doi.org/10.2337/diacare.21.3.403), indexed in Pubmed: 9540023.
- Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, et al. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care.* 1997; 20(11): 1717–1723, doi: [10.2337/diacare.20.11.1717](https://doi.org/10.2337/diacare.20.11.1717), indexed in Pubmed: 9353615.
- Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes.* 1985; 34(4): 380–389, doi: [10.2337/diab.34.4.380](https://doi.org/10.2337/diab.34.4.380), indexed in Pubmed: 3882502.
- Shimoyama R, Ray TK, Savage CR, et al. In vivo and in vitro effects of antiinsulin receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 59(5): 916–923, doi: [10.1210/jcem-59-5-916](https://doi.org/10.1210/jcem-59-5-916), indexed in Pubmed: 6480811.
- Yang SJ, Kim TN, Baik SH, et al. Insulin secretion and insulin resistance in Korean women with gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Korean J Intern Med.* 2013; 28(3): 306–313, doi: [10.3904/kjim.2013.28.3.306](https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.3.306), indexed in Pubmed: 23682224.
- Catalano PM, Huston L, Amini SB, et al. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180(4): 903–916, doi: [10.1016/s0002-9378\(99\)70662-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70662-9), indexed in Pubmed: 10203659.
- Mørkrid K, Jenum AK, Sletner L, et al. Failure to increase insulin secretory capacity during pregnancy-induced insulin resistance is associated with ethnicity and gestational diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167(4): 579–588, doi: [10.1530/EJE-12-0452](https://doi.org/10.1530/EJE-12-0452), indexed in Pubmed: 22889687.
- Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013; 30(7): 803–817, doi: [10.1111/dme.12159](https://doi.org/10.1111/dme.12159), indexed in Pubmed: 23413806.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28(7): 412–419, doi: [10.1007/BF00280883](https://doi.org/10.1007/BF00280883), indexed in Pubmed: 3899825.
- WHO | Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. WHO 2013.
- Homko C, Sivan E, Chen X, et al. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(2): 568–573, doi: [10.1210/jcem.86.2.7137](https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7137), indexed in Pubmed: 11158010.
- MA H. TCF7L2 gene rs7903146 polymorphism may confer expression of gestational diabetes mellitus in relatively young and lean mothers. *Diabetes & Obesity International Journal.* 2016; 1(6), doi: [10.23880/doi-16000132](https://doi.org/10.23880/doi-16000132).
- Genova M, Todorova-Ananieva K, Tzatchev K. Impact of body mass index on insulin sensitivity/ resistance in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus. vol XL, 2013.
- Fakhru-Allah M, Rakibul-Hasan M, Farid-Uddin M, et al. Insulin secretory defect may be the major determinant of GDM in lean mothers. *J Clin Transl Endocrinol.* 2020; 20: 100226, doi: [10.1016/j.jcte.2020.100226](https://doi.org/10.1016/j.jcte.2020.100226), indexed in Pubmed: 32382513.
- Sokup A, Ruskowska-Ciastek B, Góralczyk K, et al. Insulin resistance as estimated by the homeostatic method at diagnosis of gestational diabetes: estimation of disease severity and therapeutic needs in a population-based study. *BMC Endocr Disord.* 2013; 13: 21, doi: [10.1186/1472-6823-13-21](https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-21), indexed in Pubmed: 23819910.
- Wei J, Gao J, Cheng J. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance pregnant women. *Pak J Med Sci.* 2014; 30(6): 1203–1208, doi: [10.12669/pjms.306.5755](https://doi.org/10.12669/pjms.306.5755), indexed in Pubmed: 25674108.
- Genova MP, Todorova-Ananieva K, Atanasova B, et al. Assessment of beta-cell function during pregnancy and after delivery. *Acta Medica Bulgarica.* 2014; 41(1): 5–12, doi: [10.2478/amb-2014-0001](https://doi.org/10.2478/amb-2014-0001).