

Zespół policystycznych jajników (PCOS), a ryzyko występowania cukrzycy ciążowej (GDM)

Polycystic ovary syndrome (PCOS) and gestational diabetes mellitus (GDM) risk

Tadeusz Issat^{1,2}, Małgorzata A. Nowicka², Artur J. Jakimiuk^{1,2}

¹ Zakład Zdrowia Prokreacyjnego Instytut Matki i Dziecka w Warszawie, Warszawa, Polska

² Klinika Położnictwa Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej CSK MSW, Warszawa, Polska

Streszczenie

Cukrzyca ciążowa (gestational diabetes mellitus – GDM) jest częstym stanem patologicznym wiktającym ciążę. W przebiegu ciąży dochodzi do zwiększenia stężenia w organizmie hormonów oraz innych białek o działaniu antagonistycznym w stosunku do insuliny, co prowadzi do wzrostu insulinooporności tkanek obwodowych, a następnie do hiperinsulinemii. Pomimo, że znane są czynniki ryzyka prowadzące do rozwoju GDM, od lat toczy się dyskusja czy zespół policystycznych jajników (PCOS) może predysponować do wystąpienia cukrzycy ciążowej. U pacjentek z PCOS często występuje otyłość, dyslipidemia, hiperinsulinemia oraz brak wrażliwości tkankowej na insulinę. Otyłość występuje u 50% przypadków, a brak wrażliwości na insulinę u 20-40% pacjentek.

Celem poniższego opracowania jest usystematyzowanie czynników ryzyka, które mogłyby u pacjentek z PCOS prowadzić do rozwoju GDM, a także przegląd badań oraz analiz dotyczących występowania potencjalnej korelacji.

Słowa kluczowe: **ciąża / zespół policystycznych jajników / cukrzyca ciążowa /**

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a common complication of pregnancy. In the course of pregnancy, elevated levels of hormones and other proteins having insulin-antagonistic effects lead to higher insulin resistance in peripheral tissues, followed by hyperinsulinemia. Risk factors for the development of GDM have been well-established. However, the debate whether polycystic ovary syndrome (PCOS) may predispose to GDM continues. Patients with PCOS are often affected by obesity, dyslipidemia, hyperinsulinemia, and tissue-specific insulin resistance. Obesity occurs in 50% of the cases, while tissue-specific insulin resistance is observed in 20-40% of the affected patients.

This paper aims at systematizing risk factors that could contribute to the development of GDM, as well as reviewing literature reports and analyses on the occurrence of a potential correlation.

Key words: **pregnancy / gestational diabetes mellitus / polycystic ovary syndromes /**

Adres do korespondencji:

Tadeusz Issat
Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej CSK MSW
Polska, 02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137
tel.: +48605682305; fax: +48225081125
e-mail: tadeki@interia.pl

Otrzymano: 02.09.2014
Zaakceptowano do druku: 02.09.2014

Tadeusz Issat, et al. Zespół policystycznych jajników (PCOS), a ryzyko występowania cukrzycy ciążowej (GDM).

Wstęp

Cukrzyca ciążowa (*gestational diabetes mellitus* – GDM) jest jednym z najczęstszych stanów patologicznych wikłających ciążę. Występuje ona w przypadku 2-5% ciąż u kobiet rasy kaukaskiej [1]. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej liczba ciężarnych dotkniętych tą patologią ciąży sięga 200 000 przypadków rocznie, a liczba ciąż powikłanych GDM wzrosła w latach 1990-99 z 4,9 do 6,9% [2].

GDM jest definiowana jako zaburzenie tolerancji węglowodanów o różnym stopniu nasilenia, pojawiające się lub pierwszy raz rozpoznawalne w trakcie trwania ciąży.

Sama ciąża jest stanem, w przebiegu którego dochodzi do zwiększenia stężenia w organizmie hormonów oraz innych białek o działaniu antagonistycznym w stosunku do insuliny (kortyzol, prolaktyna, leptyna, ludzki laktogen łożyskowy), co prowadzi do wzrostu insulinooporności tkanek obwodowych, a następnie do hiperinsulinemii [1]. Wykazano także, że cukrzyca ciążowa wyprzedza wystąpienie cukrzycy typu 2 w przyszłości, w 50% przypadków w przeciągu 20 lat od porodu [1]. Najczęściej wymienianymi czynnikami ryzyka wystąpienia GDM jest wiek matki (częściej po 35. roku życia), BMI, wielorództwo, poród dziecka z makrosomią, obciążony cukrzycą wywiad rodzinny. Czynnikiem ryzyka jest także znaczący przyrost masy ciała w trakcie ciąży [2].

Ciąża kobiety z cukrzycą wymaga szczególnej uwagi. Najczęstsze powikłania matczyne to: wielowodzie, nadciśnienie tętnicze, nawracające infekcje układu moczowego, poród urazowy, poród operacyjny; płodowe to między innymi: makrosomia płodu, obumarcie wewnątrzmaciczne płodu, urazy okołoporodowe, powikłania okresu noworodkowego (nieodjrzałość układu oddechowego, hipoglikemia, hipokalcemia, hiperbilirubinemia), otyłość w okresie dojrzewania [1].

Testem diagnostycznym u ciężarnych, jest test obciążenia 75 gramami glukozy, wykonywany pomiędzy 24. a 28. tygodniem ciąży. U pacjentek z grup wysokiego ryzyka test wykonywany jest w pierwszym trymestrze ciąży, celem jak najszybszego rozpoznania cukrzycy jak i skutecznego przeciwdziałania negatywnym skutkom choroby [1].

Od wielu lat toczy się dyskusja czy zespół policystycznych jajników (PCOS) może predysponować do wystąpienia GDM. PCOS występuje u 5 do 10% kobiet w wieku reprodukcyjnym, oraz jest najczęstszą przyczyną braku owulacji u kobiet leczonych z powodu niepłodności [3, 4]. Kryteriami rozpoznania PCOS są: brak lub rzadka owulacja, klinicznie przejawiająca się zaburzeniami cyklu, kliniczne lub biochemiczne objawy hiperandrogenizmu oraz policystyczna morfologia gonad w badaniu ultrasonograficznym [5]. U pacjentek często występuje otyłość (u 50%), dyslipidemia, hiperinsulinemia oraz brak wrażliwości tkankowej na insulinę (u 20-40% pacjentek)[5].

Patofizjologia

Insulinooporność jest charakterystyczna u pacjentek z podwyższonym BMI (*Body Mass Index*), jednakże może także wystąpić u szczupłych kobiet z PCOS [6]. Stwierdzono, że u pacjentek z PCOS dochodzi do zmniejszonego rozkładu insuliny w wątrobie, przez co ogólna pula insuliny w organizmie ulega zwiększeniu [6]. Wykazano także nieprawidłowości w funkcjonowaniu komórek beta trzustki u pacjentek z PCOS [7]. Postuluje się, że obwodowa insulinooporność, może powstawać w wyniku

jednego z trzech mechanizmów. Po pierwsze, na skutek zmniejszenia liczby receptorów insulinowych w tkankach obwodowych, po drugie, w wyniku obniżenia powinowactwa insuliny do jej receptorów, oraz w wyniku zaburzeń poreceptorowych [7]. W wyniku aktywacji receptora insulinowego w obrębie cytoplazmy komórki dochodzi do fosforylacji białka nazywanego substratem receptora insulinowego (IRS – *Insulin Receptor Substrate*). Zaburzenia w powstawaniu białka IRS wynikające bądź z mutacji genu *IRS-1* lub *IRS-2*, lub polimorfizmu jego genów, predysponują do insulinooporności [8,9].

Jednym z badanych genów, korelujących z wystąpieniem PCOS, był gen insuliny (*INS*), a dokładniej jego zmienna liczba tandemowych powtórzeń - VNTR (*Variable Tandem Repeats*). W zależności od liczby powtórzeń, można podzielić polimorfizm genu *INS* na trzy klasy. W klasie I występuje około 40 powtórzeń, w klasie II jest ich około 80, a w klasie III jest średnio 157 powtórzeń [10]. Aktywność transkrypcyjna dłuższego regionu polimorficznego jest większa niż krótszego [11]. Zaburzona ekspresja genu insuliny została w ścisłym stopniu powiązana z patogenezą cukrzycy typu 2 [12, 13]. Wykazano także, powiązanie pomiędzy występowaniem polimorfizmu genu insuliny a zespołem PCOS, w trzech różnych populacjach, a dodatkowo klasa III alleli, a już w szczególności genotyp III/III, korelował z brakiem owulacji oraz innymi objawami klinicznymi PCOS. Korelację między polimorfizmem genu *INS*, a PCOS potwierdzono także w innych pracach, jednak istnieją prace negujące ten związek (14, 15, 16, 17, 18).

W badaniu obejmującym 161 pacjentek z GDM stwierdzono istotnie statystycznie zwiększoną ilość pacjentek z polimorfizmem klasy III genu *INS* [19]. Dowiedziano także, że pacjentki te, w trakcie trwania ciąży wymagały częściej leczenia insuliną niż pacjentki z GDM, u których nie stwierdzono polimorfizmu klasy III genu insuliny.

Poszczególni autorzy donoszą także o potencjalnym powiązaniu estradiolu z gospodarką węglowodanową organizmu, zarówno w stanach fizjologicznych, jak i patologicznych, takich jak cykl miesięczkowy, ciąża, PCOS i GDM [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26]. Zauważono, że zarówno u pacjentek z PCOS, jak i z GDM, podwyższone poziomy estrogenów prowadzą do zmniejszenia ilości transporterów GLUT4 w tkance tłuszczowej, a przez to prowadzą do hiperinsulinemii [9]. Jest on jedynym transporterem dokomórkowym glukozy, którego funkcja zależy od insuliny. Wpływ zwiększonych stężeń estrogenów na zmniejszenie ilości receptorów GLUT4 został potwierdzony na zwierzętach, gdzie szczurzycom po uprzednim wycięciu jajników podawano estrogeny obserwując wyżej wymieniony efekt [27].

Badania kliniczne

Czy można jednoznacznie stwierdzić, że istnieje genetyczne podłoże powiązania PCOS z GDM? Raczej nie, ale można śmiało stwierdzić, iż predyspozycja genetyczna w powiązaniu z czynnikami środowiskowymi, może prowadzić do rozwoju cukrzycy ciążowej u pacjentek z PCOS.

Czy zatem u kobiet z PCOS możemy spodziewać się częstszego występowania cukrzycy wikłającej ciążę?

Tezę tą wydają się potwierdzać wyniki retrospektywnych badań klinicznych, w których ciążę były powikłane GDM, a zespół PCO u tych pacjentek, był rozpoznany przed ciążą, [28, 29, 30, 31, 32]. Innym rodzajem badań, także potwierdzającym wzrost

Tadeusz Issat, et al. Zespół policystycznych jajników (PCOS), a ryzyko występowania cukrzycy ciążowej (GDM).

występowania GDM u pacjentek z PCOS, są prace, gdzie u pacjentek, u których wystąpiła cukrzyca w ciąży, poszukiwano cech zespołu PCOS po jej zakończeniu [33, 34, 35]. Ostatnią grupą badań są te najbardziej wiarygodne, o typie eksperymentalnych z grupą kontrolną, które także wykazują korelację pomiędzy PCOS a GDM [36, 37, 38, 39]. Warto nadmienić, że w piśmiennictwie istnieje także duża grupa prac, które nie wykazują związku pomiędzy PCOS a GDM [40, 41, 42, 43].

Wyniki opublikowanej w 2006 roku metaanalizy [44] potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia GDM u pacjentek z PCOS, a w powstałej trzy lata później analizie, w podgrupie oceniającej prace o typie eksperymentalnych z grupą kontrolną, tego nie potwierdzają [45]. W pierwszej z analiz liczebność grup w badaniach wahała się pomiędzy 22 a 80 kobiet w grupie badanej, oraz 27 do 2306 w grupach kontrolnych. Kobiety w grupie badanej wykazywały zwiększone ryzyko wystąpienia GDM (OR 2.94 95% CI: 1.70-5.08). Jednakże wykazano także niejednorodność badań włączonych do metaanalizy. Analiza tylko 5. badań o zwiększonej wiarygodności w obrębie tej metaanalizy, wykazała jeszcze większe ryzyko rozwoju GDM (OR 3.66 95% IC: 1.20-11.16), ale niestety nie stwierdzono wpływu na jednorodność całej analizy ($p < 0.1$).

Do drugiej z metaanaliz zostały zakwalifikowane prace badające ryzyko GDM u pacjentek z PCOS, niezależnie od wielkości oraz metodologii badania, gdzie diagnoza PCOS była postawiona w oparciu o kryteria NIH bądź rotterdamские, oraz gdzie grupą kontrolną były kobiety bez PCOS. Do analizy włączono także 15 prac, które w 80% wchodziły w skład poprzedniej metaanalizy. Ogólnie grupa badana wyniosła 721 ciężarnych z PCOS oraz 4572 ciężarne w grupie kontrolnej. Także i w tej pracy stwierdzono wzrost ryzyka wystąpienia GDM u ciężarnych pacjentek z PCOS (OR 2.89 95% CI: 1.68-4.98). W podgrupie 4 prac o typie badań eksperymentalnych z grupą kontrolną, stwierdzono jednak brak korelacji pomiędzy PCOS a GDM (OR 0,89 95% CI: 0.38-2.06).

Autorzy trzeciej metaanalizy skupili się na najczęstszych powikłaniach położniczych, i poddali analizie 27 badań. Znacząco podwyższone ryzyko wystąpienia GDM u pacjentek z PCOS wykazano w 11 z 21 badań dotyczących tej patologii ciąży (OR 3,43; 95% CI: 2,49-4,74) [46].

Czwarta metaanaliza zawiera wyniki z 18. badań, potwierdziła, iż kobiety z PCOS mają trzykrotnie wyższe ryzyko zachorowania na GDM niż zdrowa populacja [47].

Potwierdzeniem problemu i wyciągnięciem jednoznacznych wniosków dotyczących korelacji pomiędzy PCOS a GDM jest jedna z najnowszych prac, której wyniki udowadniają, że u pacjentek z PCOS, u których doszło do rozwoju GDM, częstość występowania zależała od obrazu klinicznego PCOS sprzed zajścia w ciążę [48]. W pracy stwierdzono zwiększoną częstotliwość wystąpienia GDM u pacjentek z PCOS (ryzyko względne – RR (*relative risk*) 1.7 95% CI 1.12-2.96), ale częstość występowania cukrzycy ciążowej pomiędzy grupami różniła się w zależności od fenotypu zespołu. Największy wzrost występowania GDM stwierdzono u pacjentek z pełnym obrazem klinicznym PCOS (policystyczne jajniki, hiperandrogenizm, rzadkie owulacje bądź ich brak), natomiast najniższy współczynnik zaobserwowano w grupie kobiet z PCOS, u których nie występowały zaburzenia owulacji przed zajściem w ciążę. Autorzy pracy postulowali także wzrost występowania GDM u kobiet z PCOS w przypadku stwierdzanego biochemicznie hiperandrogenizmu w porów-

naniu do kobiet, u których stwierdzano tylko kliniczne objawy nadmiaru androgenów. Wyniki tej pracy znajdują potwierdzenie w innych pracach nie dotyczących pacjentek z PCOS, w których stwierdzano zwiększenie występowania GDM u kobiet miesiączkujących nieregularnie w porównaniu do kobiet z prawidłowymi cyklami, stwierdzając jednocześnie u tych pierwszych, podwyższony poziom androgenów oraz insuliny w trakcie trwania ciąży [49, 50, 51].

Interesującym zagadnieniem wydaje się być możliwość zidentyfikowania przed ciążą pacjentek z PCOS, niezależnie od fenotypu, u których może dojść do rozwinięcia GDM. Na podstawie badań z ostatnich lat takim markerem może być poziom globuliny wiążącej hormony płciowe (*sex hormone-binding globulin* – SHBG), której stężenie jest obniżone zarówno przed ciążą, jak i w pierwszym trymestrze ciąży u pacjentek, u których w jej późniejszym okresie dochodzi do zaburzeń gospodarki węglowodanowej w postaci GDM [52, 53, 54]. Synteza tej glikoproteiny jest hamowana przez insulinę, a niski poziom SHBG skutkuje podwyższonymi stężeniami wolnych androgenów, i to w tym mechanizmie raczej upatruje się skłonność do zaburzeń węglowodanowych niż w samym obniżeniu SHBG.

Podsumowanie

Podstawowy problem w ocenie powiązania PCOS a rozwojem GDM wynika z małej liczby właściwie przeprowadzonych badań dotyczących tego problemu. Jeśli mamy już do czynienia z badaniem randomizowanym, to dotyczy ono małej grupy pacjentek. Innym problemem są badania, które zostały źle skonstruowane w założeniu i nie posiadają np. grupy kontrolnej. Powstałe do tej pory prace nie rozwiewają wszystkich wątpliwości. Metaanaliza może być wiarygodna tylko wtedy, gdy grupa badana w poszczególnych pracach wchodzących w jej skład, jest homogenna w przypadku doboru pacjentów, metody badania, określanego efektu końcowego badania etc. Różnice pomiędzy włączonymi pracami były znaczne, co wpływa na ostateczne wnioski. W ostatnich dwóch dekadach, odkąd zaczęto rozważać korelację pomiędzy PCOS a GDM dochodziło niejednokrotnie do zmiany kryteriów rozpoznawania zespołu policystycznych jajników (kryteria NIH 1990, Homburg 2002, ESHRE/ASRM-Rotterdam 2003, AES 2006), co także nie pozwala na stworzenie wiarygodnej metaanalizy i określanie powiązania między tymi dwiema jednostkami chorobowymi.

Wydaje się, że pomimo istnienia podstaw teoretycznych wiążących PCOS z GDM, oraz prac klinicznych, które potwierdzają te założenia, nie jesteśmy jednoznacznie na chwilę obecną wykazać powiązania między PCOS a GDM. Konieczne jest przeprowadzenie dużego, właściwie zaplanowanego randomizowanego badania, z właściwie dobranymi pacjentkami, odpowiednią grupą kontrolną oraz określonym efektem końcowym, co pozwoli wyciągnąć ostateczne wnioski.

Oświadczenie autorów:

1. Tadeusz Issat – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Małgorzata A. Nowicka – współautor tekstu pracy, przygotowanie manuskryptu.
3. Artur Jacek Jakimiuk – współautor tekstu pracy, korekta i aktualizacja literatury.

Tadeusz Issat, et al. *Zespół policystycznych jajników (PCOS), a ryzyko występowania cukrzycy ciężawej (GDM).***Źródło finansowania:**

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

- Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą – aktualizacja. *Ginekol Pol.* 2014, 85, 476-478.
- Bottalico JN. Recurrent gestational diabetes: risk factors, diagnosis, management, and implications. *Semin Perinatol.* 2007, 31 (3), 176-184.
- Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin Med Res.* 2004, 2 (1), 13-27.
- Krysiak R, Okopień B, Gdula-Dymek A, Herman ZS. Update on the management of polycystic ovary syndrome. *Pharmacol Rep.* 2006, 58 (5), 614-625.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, [et al.]. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91 (11), 4237-4245.
- Meirow D, Yossepowitch O, Rösler A, [et al.]. Insulin resistant and non-resistant polycystic ovary syndrome represent two clinical and endocrinological subgroups. *Hum Reprod.* 1995, 10 (8), 1951-1956.
- Yen HW, Jakimiuk AJ, Munir J, Magoffin DA. Selective alterations in insulin receptor substrates-1, -2 and -4 in theca but not granulosa cells from polycystic ovaries. *Mol Hum Reprod.* 2004, 10 (7), 473-479.
- El Mkaed SA, Lautier C, Macari F, [et al.]. Role of allelic variants Gly972Arg of IRS-1 and Gly1057Asp of IRS-2 in moderate-to-severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2001, 50 (9), 2164-2168.
- Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol.* 1993, 264 (2 Pt 1), 197-202.
- Bell GI, Selby MJ, Rutter WJ. The highly polymorphic region near the human insulin gene is composed of simple tandemly repeating sequences. *Nature.* 1982, 295 (5844), 31-35.
- Kennedy GC, German MS, Rutter WJ. The minisatellite in the diabetes susceptibility locus IDDM2 regulates insulin transcription. *Nat Genet.* 1995, 9 (3), 293-298.
- Weaver JU, Kopelman PG, Hitman GA. Central obesity and hyperinsulinaemia in women are associated with polymorphism in the 5' flanking region of the human insulin gene. *Eur J Clin Invest.* 1992, 22 (4), 265-270.
- Ong KK, Phillips DI, Fall C, [et al.]. The insulin gene VNTR, type 2 diabetes and birth weight. *Nat Genet.* 1999, 21 (3), 262-263.
- Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, [et al.]. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 1997, 349 (9057), 986-990.
- Eaves IA, Bennett ST, Forster P, [et al.]. Transmission ratio distortion at the INS-IGF2 VNTR. *Nat Genet.* 1999, 22 (4), 324-325.
- Michelmore K, Ong K, Mason S, [et al.]. Clinical features in women with polycystic ovaries: relationships to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001, 55 (4), 439-446.
- Calvo RM, Tellería D, Sancho J, [et al.]. Insulin gene variable number of tandem repeats regulatory polymorphism is not associated with hyperandrogenism in Spanish women. *Fertil Steril.* 2002, 77 (4), 666-668.
- Vanková M, Vrbíková J, Hill M, [et al.]. Association of insulin gene VNTR polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2002, 967, 558-565.
- Litou H, Anastasiou E, Thalassinou L, [et al.]. Increased prevalence of VNTR III of the insulin gene in women with gestational diabetes mellitus (GDM). *Diabetes Res Clin Pract.* 2007, 76 (2), 223-228.
- Case AM, Reid RL. Menstrual cycle effects on common medical conditions. *Compr Ther.* 2001, 27 (1), 65-71.
- Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, [et al.]. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001, 286 (19), 2421-2426.
- Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1990, 162 (4), 1008-1014.
- Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA.* 2005, 294 (21), 2751-2757.
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989, 38 (9), 1165-1174.
- Jensen EV. On the mechanism of estrogen action. *Perspect Biol Med.* 1962, 6, 47-59.
- Chambon P. The nuclear receptor superfamily: a personal retrospect on the first two decades. *Mol Endocrinol.* 2005, 19 (6), 1418-1428.
- Campbell SE, Febbraio MA. Effect of the ovarian hormones on GLUT4 expression and contraction-stimulated glucose uptake. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002, 282 (5), 1139-1146.
- Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, [et al.]. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2008, 198 (4), 409.e1-7.
- Altieri P, Gambineri A, Prontera O, [et al.]. Maternal polycystic ovary syndrome may be associated with adverse pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010, 149 (1), 31-36.
- Kousta E, Cela E, Lawrence N, [et al.]. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000, 53 (4), 501-507.
- Radon PA, McMahon MJ, Meyer WR. Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1999, 94 (2), 194-197.
- Mikola M, Hillesmaa V, Halttunen M, [et al.]. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001, 16 (2), 226-229.
- Holte J, Gennarelli G, Wide L, [et al.]. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83 (4), 1143-1150.
- Anttila L, Karjala K, Penttilä RA, [et al.]. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 1998, 92 (1), 13-16.
- Wijayarathne CN, Waduge R, Arandara D, [et al.]. Metabolic and polycystic ovary syndromes in indigenous South Asian women with previous gestational diabetes mellitus. *BJOG.* 2006, 113 (10), 1182-1187.
- Yang HX, Zhang MH, Sun WJ, Zhao Y. [A prospective study of risk factors in pregnant women with abnormal glucose metabolism] *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2005, 40 (11), 725-728.
- Kashanian M, Fazy Z, Pirak A. Evaluation of the relationship between gestational diabetes and a history of polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008, 80 (2), 289-292.
- Sir-Petermann T, Echiburú B, Maliqueo MM, [et al.]. Serum adiponectin and lipid concentrations in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007, 22 (7), 1830-1836.
- Foroozandad F, Moosavi SG, Mansouri F, Bazarganipour F. Obstetric and Neonatal Outcome in PCOS with Gestational Diabetes Mellitus. *J Family Reprod Health.* 2014, 8 (1), 7-12.
- Turhan NO, Seçkin NC, Aybar F, Inegöl I. Assessment of glucose tolerance and pregnancy outcome of polycystic ovary patients. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003, 81 (2), 163-168.
- Haakova L, Cibula D, Rezacek K, [et al.]. Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight. *Hum Reprod.* 2003, 18 (7), 1438-1441.
- Vollenhoven B, Clark S, Kovacs G, [et al.]. Prevalence of gestational diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients pregnant after ovulation induction with gonadotrophins. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2000, 40 (1), 54-58.
- Weerakiet S, Srisombut C, Rojanasakul A, [et al.]. Prevalence of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004, 19 (3), 134-140.
- Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, [et al.]. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006, 12 (6), 673-683.
- Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, [et al.]. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2009, 92 (2), 667-677.
- Qin JZ, Pang LH, Li MJ, [et al.]. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013, 26, 11.
- Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011, 204 (6), 558.e1-6.
- Palomba S, Falbo A, Russo T, [et al.]. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril.* 2010, 94 (5), 1805-1811.
- Lurie G, Maskarinec G, Kaaks R, [et al.]. Association of genetic polymorphisms with serum estrogens measured multiple times during a 2-year period in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005, 14 (6), 1521-1527.
- Chubak J, Tworoger SS, Yasui Y, [et al.]. Associations between reproductive and menstrual factors and postmenopausal androgen concentrations. *J Womens Health (Larchmt).* 2005, 14 (8), 704-712.
- Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 1999, 20 (4), 535-582.
- Mehrabian F, Rezae M. Sex hormone binding globulin measurement before conception as a predictor of gestational diabetes in women with polycystic ovarian syndrome. *J Res Med Sci.* 2013, 18 (8), 637-640.
- Veltman-Verhulst SM, van Haefen TW, Eijkemans MJ, [et al.]. Sex hormone-binding globulin concentrations before conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2010, 25 (12), 3123-3128.
- Spencer K, Yu CK, Rombouskos G, [et al.]. First trimester sex hormone-binding globulin and subsequent development of preeclampsia or other adverse pregnancy outcomes. *Hypertens Pregnancy.* 2005, 24 (3), 303-311.