

Stężenie rezystyny w surowicy ciężarnych z wyrównaną cukrzycą ciążową i w krwi pępowinowej

Serum resistin concentrations in cases of gestational diabetes mellitus with good glycemic control and in cord blood

Kulik-Rechberger Beata¹, Mora-Janiszewska Olimpia²

¹ Zakład Propedeutyki Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

² Oddział Ginekologii i Położnictwa Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 w Rzeszowie

Streszczenie

Cel pracy: Przepuszcza się, że w patogenezie cukrzycy ciążowej bierze udział rezystyna. Celem pracy była ocena jej stężenia u kobiet ciężarnych z wyrównaną cukrzycą ciążową leczonych dietą, u zdrowych ciężarnych oraz we krwi pępowinowej, w zależności od tygodnia ciąży, wskaźnika masy ciała (BMI) i wskaźnika insulinooporności (HOMA-IR) u matek oraz cech somatycznych noworodków.

Materiał i metodyka: Badaniami objęto 20 ciężarnych z cukrzycą ciążową (C) i 20 zdrowych ciężarnych (Z). Ciężarne badane były dwukrotnie. Pierwsze badanie odbyło się między 23-32 tygodniem ciąży a drugie między 35-37 tygodniem ciąży. Stężenie rezystyny w surowicy oznaczano metodą RIA.

Wyniki: Stężenie rezystyny było istotnie statystycznie wyższe ($p < 0,03$) w czasie drugiego badania w porównaniu do pierwszego w grupie zdrowych ciężarnych. W czasie obu badań stężenia rezystyny u ciężarnych z cukrzycą ciążową były podobne do stężeń stwierdzanych u zdrowych ciężarnych. Nie wykazano korelacji między stężeniami rezystyny i insuliny, stężeniem rezystyny i wskaźnikami BMI oraz HOMA-IR u matek, jak również między stężeniem rezystyny u matek lub we krwi pępowinowej a cechami somatycznymi noworodków. Stężenie rezystyny we krwi pępowinowej było wyższe niż we krwi matek w czasie badania pierwszego i drugiego.

Wnioski: Wyniki naszych badań wskazują, że stężenie rezystyny wzrasta wraz z zaawansowaniem ciąży. U ciężarnych z cukrzycą ciążową wyrównaną leczonych dietą, stężenie rezystyny jest podobne do stwierdzanego u ciężarnych zdrowych. Nie wykazano zależności między stężeniem rezystyny we krwi pępowinowej a cechami somatycznymi noworodków.

Słowa kluczowe: **rezystyna / ciąża / cukrzyca ciężarnych /**

Adres do korespondencji:

Beata Kulik-Rechberger
Zakład Propedeutyki Pediatrii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-091 Lublin, DSK, ul. Chodźki 2
tel. 81/ 7185371, fax 81/7430100
e-mail: brechberger@interia.pl

Otrzymano: 15.02.2009

Zaakceptowano do druku: 15.05.2009

Summary

Aim: Resistin is believed to play a certain role in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus (GDM). The aim of the study was to assess resistin concentrations in women with diet-treated GDM and good glycemic control, in healthy pregnant women and in cord blood, depending on the advancement of the pregnancy, maternal body mass index (BMI) and index of insulin resistance (HOMA-IR), as well as on somatic features of the newborns.

Materials and Methods: The study group consisted of 20 women with GDM whereas 20 healthy women constituting the control group. They were examined twice: at 23-32 weeks and at 35-37 weeks of gestation. Serum resistin concentration was assessed using RIA method.

Results: In the control group, maternal resistin concentration was higher ($p < 0,03$) after the second examination than the first one. In the GDM group, maternal resistin concentration was similar to that in the control group in both examinations. No correlations were found either between maternal resistin and insulin concentrations or between maternal resistin concentration and BMI or HOMA-IR. No correlations were found between maternal resistin concentration or cord blood resistin concentration and somatic features of newborns, either. In both groups, resistin concentration in cord blood was higher than in maternal blood during both examinations.

Conclusions: Our results indicate that maternal resistin concentration increases as pregnancy advances. In women with diet-treated GDM and good glycemic control resistin concentration is similar to that observed in healthy pregnant women. No relationship was found between resistin concentration in cord blood and somatic features of the newborns.

Key words: **resistin / pregnancy / gestational diabetes mellitus /**

Wstęp

U zdrowej matki, we wczesnej ciąży, podstawowe stężenia insuliny we krwi są podobne jak w okresie przed ciążą. Wzrasta natomiast wrażliwość na insulinę. Wraz z postępem ciąży, podstawowe i poposiłkowe stężenia insuliny wzrastają. Zmniejsza się natomiast skuteczność działania hormonu, co powodowane jest narastającą insulinoopornością [1]. Rozwój insulinooporności ma na celu zmniejszenie wykorzystywania glukozy przez matkę na korzyść dziecka [1, 2]. Zbyt nasilona insulinooporność prowadzi do cukrzycy ciążowej (*gestational diabetes mellitus* – GDM), która ujawnia się zwykle w drugiej połowie ciąży, między 24 a 28 tygodniem jej trwania [3].

Mechanizm insulinooporności nie jest do końca wyjaśniony. Uważa się, że do jej rozwoju w znacznej mierze przyczynia się wzrost ilości tkanki tłuszczowej, nasilenie matczynej lipolizy i rosnące stężenie diabetogennych hormonów. Niektóre badania wskazują, że insulinooporność może być również skutkiem działania cytokin, wśród których wymieniana jest rezystyna [4]. Wyniki badań dotyczących roli rezystyny w metabolizmie glukozy i powstawaniu insulinooporności są sprzeczne. Niektóre z nich sugerują związek rezystyny z otyłością, insulinoopornością i cukrzycą typu 2 [5, 6]. Inne, taki związek negują [7, 8]. To, że rezystyna odgrywa rolę w mechanizmie insulinooporności u kobiet ciężarnych sugeruje fakt jej wyizolowania z ludzkiego łożyska jak również stwierdzone przez niektórych badaczy podwyższone jej stężenie w krwi ciężarnych, szczególnie z cukrzycą ciążową [9, 10, 11].

Obecność rezystyny w krwi pępowinowej pozwala przypuszczać, że wpływa ona również na wzrastanie płodu i to nie tylko pośrednio poprzez metabolizm matki, ale też bezpośrednio poprzez stymulowanie podziałów komórkowych i modyfikowanie procesów metabolicznych dziecka [12].

Cel pracy

Celem pracy była ocena stężeń rezystyny u ciężarnych z wyrównaną cukrzycą ciążową leczonych dietą, u zdrowych ciężarnych i w krwi pępowinowej, w zależności od tygodnia ciąży, wskaźnika masy ciała (BMI) i wskaźnika insulinooporności (HOMA-IR) u matek oraz cech somatycznych noworodków.

Pacjenci i metody

Analiza dotyczy 40 ciężarnych, 20 zdrowych (Z) i 20 z cukrzycą ciążową (C), którą rozpoznano zgodnie z kryteriami WHO [13]. Badania wykonywane były po uzyskaniu zgody Komisji Etycznej przy Podkarpackiej Izbie Lekarskiej. Od wszystkich pacjentek uzyskano świadomą, potwierdzoną piśmiennie zgodę na udział w badaniach.

Średnia wieku badanych, dane antropometryczne, BMI oraz tydzień ciąży podano w tabeli I.

Wszystkie ciężarne systematycznie (co 3-4 tygodnie w drugim i co 2-3 tygodnie w trzecim trymestrze ciąży) zgłaszały się do Poradni K. Ciężarne z cukrzycą ciążową pozostawały też pod stałą kontrolą poradni diabetologicznej i po edukacji prowadziły samokontrolę. Leczenie polegało na stosowaniu odpowiedniej diety. Pacjentki do końca okresu obserwacji spełniały kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej obowiązujące w ciąży [14].

Dla potrzeb niniejszej pracy ciężarne badane były dwukrotnie. Każde badanie obejmowało dokładny wywiad, badanie fizykalne oraz pomiary wzrostu i masy ciała. Obliczano BMI według wzoru: $BMI = \text{masa (kg)}/\text{wzrost (m)}^2$.

Pierwsze badanie odbyło się między 23 i 32 tygodniem (średnio: C - $26,6 \pm 2,5$ tyg.; Z - $24,3 \pm 0,8$ tyg.), a drugie między 35 i 37 tygodniem (średnio: C - $36,1 \pm 0,7$ tyg.; Z - $35,8 \pm 0,6$ tyg.). W czasie pierwszego badania zebrano dane odnośnie masy ciała przed ciążą, która w grupie Z wynosiła $59,3 \pm 5,5$ kg, a w grupie C - $63,7 \pm 11,5$ kg. Różnica tych średnich nie była istotna statystycznie.

Stężenie rezystyny w surowicy ciężarnych...

Podobne do siebie były również wskaźniki BMI (odpowiednio: $21,9 \pm 2,17 \text{ kg/m}^2$ oraz $23,4 \pm 4,13 \text{ kg/m}^2$). W czasie badania od każdej będącej na czczo ciężarnej pobierano krew z żyły łokciowej celem wykonania oznaczeń laboratoryjnych.

U matek oznaczano stężenie glukozy, insuliny i rezystyny w surowicy. Obliczano wskaźnik insulinooporności HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*), stosując następujący wzór:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{insulinemia na czczo } [\mu\text{J/ml}] \times \text{glikemia na czczo } [\text{mmol/l}]) : 22,5.$$

Oceniono cechy somatyczne 20 noworodków matek zdrowych i 20 noworodków matek z cukrzycą ciążową, mierząc ich masę, długość ciała oraz obwód głowy i klatki piersiowej. Obliczano wskaźnik wagowo-wzrostowy Rohrera (*Ponderal Index – PI*):

$$\text{PI} = \text{masa (g)} \times 100 / \text{długość (cm)}^3$$

u dzieci. Ich wiek płodowy określano według reguły Naegelego, a dobrostan po urodzeniu według skali Apgar. (Tabela II).

Bezpośrednio po urodzeniu i odpepnienu noworodka a przed urodzeniem łożyska, z zaciśniętego fragmentu pępowiny pobierano krew pępowinową mieszaną (tętniczą i żylną) celem oznaczenia stężenia rezystyny w surowicy.

Do czasu wykonania oznaczeń (rezystyny i insuliny u matek oraz rezystyny w krwi pępowinowej) próbki surowicy przechowywane były w temperaturze -80°C . Stężenie rezystyny oznaczano stosując Resistin (43-65) Human (RIA-4303) Kit (DRG International Inc., NJ, USA), stężenie insuliny przy użyciu zestawu Insulin-IRMA (Nr kat. KIP1251; Biosource, Europe S.A, Nivelles, Belgia). Stężenie glukozy mierzono korzystając z rutynowo stosowanej metody laboratoryjnej.

W analizie statystycznej posłużono się statystykami opisowymi takimi jak średnia arytmetyczna i odchylenie standardowe. Ponieważ dane miały rozkład zbliżony do rozkładu normalnego zastosowano testy nieparametryczne: test Wilcoxon'a celem sprawdzenia istotności różnic w obrębie tej samej grupy oraz test Manna-Whitney'a celem sprawdzenia istotności różnic między grupami.

Zależności między badanymi parametrami oceniano na podstawie współczynnika korelacji rang Spearmana.

Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy programu Statistica 7 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA), przyjmując poziom istotności $p=0,05$.

Tabela I. Średnie wartości masy ciała BMI, HOMA-IR oraz stężeń glukozy, insuliny i rezystyny u ciężarnych z cukrzycą ciążową i u ciężarnych zdrowych.

Cecha	Ciężarne z cukrzycą ciążową (n=20)			Ciężarne zdrowe (n=20)		
	Badanie I	Badanie II	I vs II	Badanie I	Badanie II	I vs II
Wiek matki (lata)	31,5±6,9	31,7±6,8	ns	26,6±3,8	26,8±3,9	ns
Wiek ciążowy (tyg.)	26,6±2,5	36,1±0,7	$p<0,001$	24,3±0,8	35,8±0,6	$p<0,001$
Masa ciała (kg)	63,7±11,5	73,6±10,6	$p<0,001$	59,3±5,5	70,8±6,1	$p<0,001$
BMI matki (kg/m^2)	25,7±4,1	26,8±4,0	$p<0,001$	23,9±1,9	26,1±2,2	$p<0,001$
HOMA-IR	3,3±1,0	3,7±2,3	ns	2,5±1,3	3,1±2,4	ns
Glukoza (mg/dl)	84,5±19,8	80,5±16,2	ns	75,3±8,6	77,7±10,3	ns
Insulina ($\mu\text{IU/L}$)	16,1±6,1	18,4±10,5	ns	13,6±7,5	16,0±9,7	ns
Rezystyna (pg/ml)	53,3±11,9	57,6±14,9	ns	51,1±6,7	56,0±7,3	$p<0,03$

Ns - nieistotne statystycznie

Tabela II. Cechy somatyczne noworodków matek z cukrzycą ciążową i matek zdrowych.

Grupy	Wiek (tyg.)	Masa ciała (g)	Długość ciała (cm)	PI (g/cm^3)	Obwód głowy (cm)	Obwód kłp (cm)	Punkt. Apgar
Noworodki matek z cukrzycą (n=20)	39,1±1,5	3510,5±504,5	55,1±3,2	2,1±0,3	34,2±1,5	33,8±1,4	9,8±0,4
Noworodki matek zdrowych (n=20)	39,5±1,5	3527,0±551,9	55,8±3,0	2,0±0,2	34,0±1,3	33,4±1,3	9,3±1,3
Istotność różnic	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

PI (*Ponderal Index*), kłp - klatka piersiowa, ns - nieistotne statystycznie

Wyniki badań

Zgodnie z oczekiwaniami w początkowym okresie badań ciężarne z cukrzycą ciążową miały istotnie wyższy wskaźnik HOMA-IR ($p<0,02$) i niemal istotnie wyższe statystycznie ($p<0,06$) stężenie insuliny w surowicy w porównaniu ze zdrowymi ciężarnymi. (Tabela I).

Analizując stężenie rezystyny w poszczególnych grupach stwierdzono, że u zdrowych ciężarnych było ono znamienne wyższe ($p<0,03$) w czasie badania II niż w czasie badania I. (Tabela I, rycina 1).

U ciężarnych z cukrzycą ciążową średnie stężenia rezystyny nie różniły się istotnie, przy czym w czasie badania pierwszego ciężarne te były w bardziej zaawansowanej ciąży; różnica w zaawansowaniu ciąży okazała się statystycznie istotna ($p<0,002$). Porównując stężenia rezystyny w grupie ciężarnych z cukrzycą ciążową (C) i zdrowych ciężarnych (Z) w trakcie badania I i II, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic. (Rycina 1).

Również średnia masy ciała ciężarnych podczas badania II (C - $73,6\pm 10,6$ kg oraz Z - $70,8\pm 6,1$ kg) nie różniła się znamienne. Podobne okazały się również przyrosty masy ciała w poszczególnych grupach z okresu przed ciążą do dnia, w którym przeprowadzono badanie II (C - $9,9\pm 4,1$ kg oraz Z - $11,5\pm 3,2$ kg).

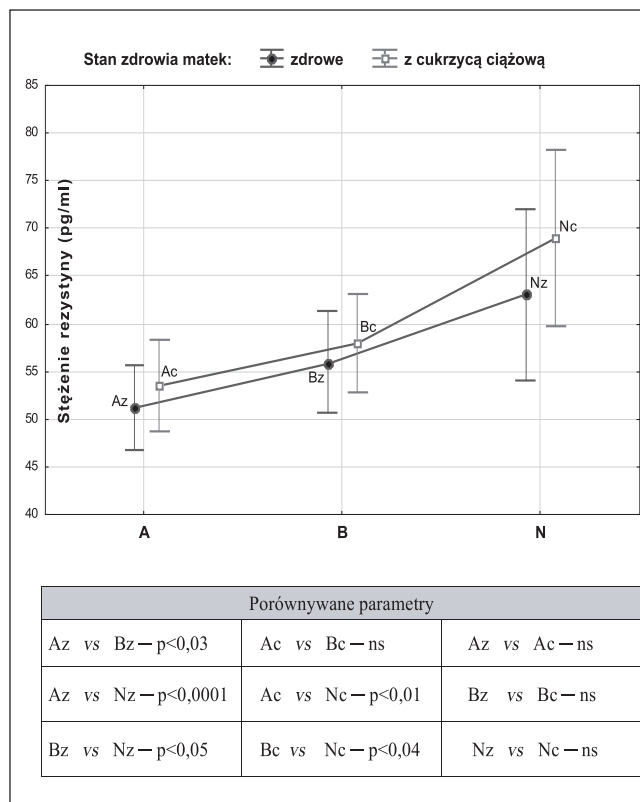
W żadnej z grup, ani masa ciała ciężarnych w czasie kolejnych badań, ani przyrosty masy w okresie ciąży czy też BMI, nie korelowały ze stężeniem rezystyny w surowicy. W żadnej z grup nie wykazano również korelacji między stężeniami rezystyny i insuliny oraz między stężeniem rezystyny i wartością HOMA-IR. Nie było także korelacji między stężeniem rezystyny u matek lub w krwi pępowinowej a cechami somatycznymi noworodków. Zaobserwowano natomiast, że stężenia rezystyny w krwi pępowinowej były wyższe niż w krwi matek zarówno w czasie badania I, jak i badania II. (Rycina 1).

Średnie stężenia rezystyny w krwi pępowinowej noworodków matek zdrowych wynosiła $62,7\pm 8,5$ pg/ml, a w krwi pępowinowej noworodków matek z cukrzycą ciążową - $68,5\pm 24,9$ pg/ml. Różnica nie okazała się statystycznie istotna.

Dyskusja

Na możliwość związku rezystyny z ciążową insulinoopornością zwrócili uwagę Yura i wsp. [10], którzy jako pierwsi opisali ekspresję genu rezystyny w łożysku. Autorzy ci zwrócili również uwagę na istotnie wyższe stężenie rezystyny we krwi ciężarnych w III trymestrze ciąży niż u kobiet niebędących w ciąży. Wzrost stężenia rezystyny w przebiegu ciąży, z najwyższymi jego wartościami w III trymestrze, czyli w okresie największego nasilenia insulinooporności wykazali również inni badacze. Chen i wsp. [15] porównywali stężenia rezystyny u zdrowych kobiet niebędących w ciąży oraz u kobiet będących w I, II i III trymestrze ciąży i stwierdzili, że w I i II trymestrze stężenia tej cytokiny są podobne jak u nieciążarnych, ale w III trymestrze są wyraźnie wyższe. Z badań Nien i wsp. [16] wynika, że stężenie rezystyny jest wyższe od stwierdzanego u nieciążarnych już od pierwszego trymestru ciąży.

Wyniki potwierdzające wzrost stężenia rezystyny w drugiej połowie ciąży otrzymano również w badaniach własnych.



Rycina 1. Średnie stężenia rezystyny w surowicy zdrowych ciężarnych (z) w czasie badania pierwszego (Az - średnio 24,3 tyg. ciąży), w czasie badania drugiego (Bz - średnio 35,8 tyg. ciąży) i w krwi pępowinowej (Nz - średnio 39,5 tyg.) oraz w surowicy ciężarnych z cukrzycą ciążową (c) w czasie badania pierwszego (Ac - średnio 26,6 tyg. ciąży), w czasie badania drugiego (Bc - średnio 36,1 tyg. ciąży) i w krwi pępowinowej (Nc - średnio 39,1 tyg.)

U zdrowych ciężarnych były one istotnie statystycznie wyższe między 35 i 37 tygodniem niż między 23 i 32 tygodniem trwania ciąży. Tak wyraźnej różnicy nie obserwowano w przypadku ciężarnych z GDM. Być może stało się tak dlatego, że w czasie pierwszego badania były one w bardziej zaawansowanej ciąży niż zdrowe ciężarne.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między stężeniami rezystyny u ciężarnych z GDM i u zdrowych ciężarnych, zarówno w czasie badania I jak i II. Natomiast wyraźną różnicę w stężeniach rezystyny u zdrowych ciężarnych i ciężarnych z GDM zanotowała Palik i wsp. [11]. Badane przez nich pacjentki z GDM, będące średnio w 27 tygodniu ciąży, miały wyższe stężenie rezystyny niż zdrowe ciężarne w około 8, 18 i 29 tygodniu ciąży.

Rozbieżność między wynikami badań własnych i wynikami uzyskanymi przez Palik i wsp. [11] może wynikać z faktu, że nasze pacjentki leczone były wyłącznie dietą, podczas gdy pacjentki obserwowane przez Palik i wsp. [11] wymagały leczenia insuliną.

Stężenie rezystyny w surowicy ciężarnych...

Całkiem odmiennie wyniki dotyczące stężenia rezystyny u kobiet z GDM opublikowali ostatnio Megia i wsp. [17]. Autorzy ci stwierdzili, że między 26 i 30 tygodniem ciąży, stężenie tej cytokiny jest niższe u ciężarnych z GDM niż u ciężarnych z prawidłową tolerancją glukozy. Nie wykazali przy tym różnic między pacjentkami leczonymi samą dietą i dietą w połączeniu z insuliną. Ta odmienność wyników okazała się zaskakująca dla samych badaczy i była tłumaczona różnicami populacyjnymi.

W badaniach własnych określano zależności między stężeniem rezystyny i insuliny oraz między stężeniem rezystyny i wskaźnikiem insulinooporności HOMA-IR nie znajdując przy tym istotności statystycznych. Istotnych statystycznie korelacji między rezystyną i insuliną oraz rezystyną i wskaźnikiem HOMA-IR nie wykazali także Lewandowski i wsp. [18], oraz Haugen i wsp. [19]. Ci ostatni zanotowali natomiast dodatnią korelację między ekspresją genu rezystyny w tkance tłuszczowej, pobieranej od ciężarnych w trakcie porodu drogą cięcia cesarskiego, a HOMA-IR. Sugeruje to, że rezystyna działa lokalnie, w tkance tłuszczowej, zmniejszając jej wrażliwość na insulinę.

W nawiązaniu do faktu, że okres największego nasilenia insulinooporności zbiega się z gromadzeniem tkanki tłuszczowej, w badaniach własnych oceniono zależności między stężeniem rezystyny w surowicy a masą ciała i BMI ciężarnych w obu grupach. Ciężarne z GDM miały podobną masę i BMI jak ciężarne zdrowe i to zarówno w okresie bliskim koncepcji jak i w czasie badania II. Podobne były też przyrosty masy w czasie ciąży. Ani masa ciała i jej przyrosty ani BMI nie korelowały ze stężeniem rezystyny.

Korelacje między BMI i stężeniem rezystyny u ciężarnych oceniali również Cho i wsp. [20] oraz Hendler i wsp. [21]. Pierwsi z wymienionych pobierali krew od zdrowych ciężarnych bezpośrednio przed porodem, drudzy badali zdrowe ciężarne i ciężarne z nadciśnieniem tętniczym w połowie trzeciego trymestru ciąży. Ani jedni ani drudzy nie znaleźli korelacji pomiędzy stężeniem rezystyny i BMI, chociaż obserwacje kliniczne sugerują istotny udział tkanki tłuszczowej w nasileniu insulinooporności [22].

W badaniach własnych, porównano stan kliniczny, parametry urodzeniowe oraz stężenia rezystyny w surowicy krwi pępowinowej noworodków matek zdrowych i matek z cukrzycą ciążową i nie wykazano statystycznie istotnych różnic. Stwierdzono natomiast, że w obu grupach, stężenia rezystyny w krwi pępowinowej są wyższe od stężeń w surowicy krwi matek i to zarówno w czasie badania I jak i II.

Podobne wyniki otrzymali także Cho i wsp. oraz Cortelazi i wsp., co sugeruje znaczący udział łożyska w syntezie tej cytokiny [12, 20]. Wysokie jej stężenie w krwi pępowinowej nasuwa również przypuszczenie, że bierze ona udział we wzroście płodu. Przemawiają za tym wyniki badań Ng i wsp., którzy znaleźli dodatnie korelacje między stężeniem rezystyny w krwi noworodków (pobranej w czasie dwóch pierwszych godzin życia) i ich cechami somatycznymi [23].

Takiej korelacji nie wykazano w badaniach własnych, a z badań Cho i wsp. wręcz wynika, że stężenie rezystyny w krwi pępowinowej noworodków ujemnie koreluje z ich urodzeniową masą ciała [20].

Ta niezgodność wyników wskazuje, że istnieje potrzeba dalszych badań dotyczących udziału rezystyny w rozwoju płodu i noworodka a także w rozwoju insulinooporności u ciężarnych.

Wnioski

Na podstawie badań własnych można stwierdzić, że stężenie rezystyny wzrasta wraz z zaawansowaniem ciąży. U ciężarnych z cukrzycą ciążową wyrównaną, leczonych dietą, stężenie rezystyny jest podobne do stwierdzanego u ciężarnych zdrowych.

Nie wykazano zależności między stężeniem rezystyny w krwi pępowinowej i cechami somatycznymi noworodków.

Piśmiennictwo

- Butte N. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2000, 71, Suppl 5, 1256S-1261S.
- Kinalski M, Śledziwski A, Krętowski A. Patofizjologia i etiopatogeneza cukrzycy ciężarnych. *Pol Arch Med Wewn*. 2002, 108, 687-693.
- Czajkowski K. Hipoglikemia i hiperlikemia u kobiet w ciąży. W: Postępowanie w nagłych stanach w położnictwie i ginekologii. Red. Chazan B, Leibschang J. PZWL: Warszawa, 2002, 87-91.
- Rabe K, Lehrke M, Parhofer K, [et al.]. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*. 2008, 14, 741-751.
- Hivert M, Sullivan L, Fox C, [et al.]. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008, 93, 3165-3172.
- Heilbronn L, Rood J, Janderova L, [et al.]. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004, 89, 1844-1848.
- Pfutzner A, Langenfeld M, Kunt T, [et al.]. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clin Lab*. 2003, 49, 571-576.
- Lee J, Chan J, Yiannakouris N, [et al.]. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003, 88, 4848-4856.
- Mora-Janiszewska O, Kulik-Rechberger B, Rechberger T. Rola insulinooporności i rezystyny w etiopatogenezie cukrzycy, ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy ciążowej. *Ginekol Pol*. 2005, 76, 580-585.
- Yura S, Sagawa N, Itoh H, [et al.]. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003, 88, 1394-1397.
- Palik E, Baranyi E, Melcher Z, [et al.]. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007, 76, 351-357.
- Cortelazi D, Corbetta S, Ronzoni S, [et al.]. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007, 66, 447-453.
- Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998, 15, 539-553.
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą. *Ginekol Pol*. 2005, 76, 936-948.
- Chen D, Dong M, Fang Q, [et al.]. Alterations of serum resistin in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2005, 108, 81-84.
- Nien J, Mazaki-Tovi S, Romero R, [et al.]. Resistin: a hormone which induces insulin resistance is increased in normal pregnancy. *J Perinat Med*. 2007, 35, 513-521.
- Megia A, Vendrell J, Gutierrez C, [et al.]. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *Eur J Endocrinol*. 2008, 158, 173-178.
- Lewandowski K, Szosland K, O'Callaghan C, [et al.]. Adiponectin and resistin serum levels in women with polycystic ovary syndrome during oral glucose tolerance test: a significant reciprocal correlation between adiponectin and resistin independent of insulin resistance indices. *Mol Genet Metab*. 2005, 85, 61-69.
- Haugen F, Ranheim T, Harsem N, [et al.]. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006, 290, 326-333.
- Cho G, Yoo S, Hong S, [et al.]. Correlations between umbilical and maternal serum resistin levels and neonatal birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006, 85, 1051-1056.
- Hendler I, Blackwell S, Mehta S, [et al.]. The levels of leptin, adiponectin and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005, 193, 979-983.
- Sokup A, Świętkowski M, Dobrzyński W, [i wsp.]. Zróżnicowanie nasilenia insulinooporności w cukrzycy ciężarnych. Implikacje terapeutyczne. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 527-531.
- Ng P, Lee C, Lam C, [et al.]. Resistin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin, and insulin. *Pediatr Res*. 2005, 58, 725-730.