

# Zróznicowanie nasilenia insulinooporności w cukrzycy ciężarnych. Implikacje terapeutyczne

## Heterogeneity of insulin resistance level in gestational diabetes mellitus. Therapeutic implications

Sokup Alina<sup>1</sup>, Świątkowski Maciej, Dobrzyński Waldemar, Szymański Wiesław<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Gastroenterologii, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Szpital Wojewódzki im. Dr J. Bizuela w Bydgoszczy

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Szpital Wojewódzki im. Dr J. Bizuela w Bydgoszczy

### Streszczenie

**Cel pracy:** Ocena nasilenia insulinooporności (IR) w populacji kobiet z cukrzycą ciężarnych (GDM) oraz zbadanie relacji tego parametru do metody leczenia GDM.

**Materiał i metody:** Badanie przeprowadzono w populacji 657 kobiet w wieku 17-45 lat, leczonych w latach 2003-2005 w Bydgoszczy. W całej populacji oceniono: wiek, wskaźnik masy ciała (BMI) przed ciążą, przyrost masy ciała w ciąży przy rozpoznaniu GDM, tydzień rozpoznania GDM, czas włączenia insuliny oraz jej dawkę w przebiegu leczenia. Oceniano dawkę minimalną, konieczną wstępnie do wyrównania cukrzycy oraz maksymalną dawkę dobową w przebiegu leczenia. IR oznaczano przy rozpoznaniu GDM posługując się modelem homeostatycznym (HOMA) w oparciu o pomiar stężenia glukozy i insuliny w surowicy krwi żyłnej na czczo.

**Wyniki:** Wykazano występowanie niskich wartości wskaźnika HOMA-IR (<2) u 47% badanych, umiarkowanie podwyższonych wartości (2-10) u 50% oraz wysokich wartości (10-46) u 3% kobiet. Subpopulacja z umiarkowanie podwyższonym wskaźnikiem HOMA-IR różni się od subpopulacji z niskim wskaźnikiem, wyższym BMI, wyższym przyrostem masy ciała w ciąży oraz wyższą glikemią w 0 OGTT, od subpopulacji z wysokim wskaźnikiem, jedynie niższą insulinemią w 0 OGTT. Kobiety z umiarkowanie podwyższonym HOMA-IR oraz z wysokim HOMA-IR dwukrotnie częściej wymagają leczenia insuliną w porównaniu z kobietami z niskim HOMA-IR, odpowiednio: 24%, 42%, 58%. Dobowe zapotrzebowanie na insulinę oceniane zarówno średnią minimalną, jak i maksymalną dawką insuliny zwiększa się w miarę narastania wskaźnika HOMA-IR w całej populacji, dawka minimalna, odpowiednio: 16,0±12,7 vs 18,4±20,8 vs 30,8±30,3 oraz dawka maksymalna, odpowiednio: 39,0±32,4 vs 50,9±42,4 vs 70,3±30,3.

**Wnioski:** Badana populacja kobiet składa się głównie z subpopulacji z niskim oraz z umiarkowanie podwyższonym wskaźnikiem HOMA-IR, w pojedynczych przypadkach z wysokim wskaźnikiem. Zarówno częstość leczenia insuliną jak i dobowe zapotrzebowanie na insulinę zależy od nasilenia insulinooporności przy rozpoznaniu GDM.

Wyniki badania sugerują szczególnie istotny udział tkanki tłuszczowej w nasileniu insulinooporności w subpopulacji z umiarkowanie podwyższonym wskaźnikiem HOMA-IR.

Słowa kluczowe: **cukrzyca ciężarnych – leczenie / cukrzyca ciężarnych – krew /  
/ cukrzyca ciężarnych – diagnostyka / wskaźnik masy ciała / oporność na insulinę –  
etiopatogeneza i patofizjologia / oporność na insulinę metabolizm /  
/ oporność na insulinę – profilaktyka / oporność na insulinę – farmakoterapia /**

### Adres do korespondencji:

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych UMK w Toruniu, CM w Bydgoszczy, Szpital Wojewódzki im. Dr J. Bizuela w Bydgoszczy, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz  
e-mail: alinasokup@o2.pl

Otrzymano: 15.11.2006  
Zaakceptowano do druku: 14.05.2007

## Abstract

**Objective:** The evaluation of insulin resistance (IR) level in population of women with gestational diabetes(GDM) and its relation to treatment of GDM.

**Materials and methods:** 657 GDM women, aged 17-45, treated between the years 2003 and 2005, in Bydgoszcz were studied. Age, pregravid body mass index(BMI), weight gain during pregnancy at the GDM diagnosis, week of GDM diagnosis, week of the beginning of insulin therapy and daily doses of insulin were assessed in the whole population. Daily doses of insulin were evaluated as minimal doses needed at the initial phase of GDM therapy and as maximal doses during gestation. IR was evaluated at the GDM diagnosis, with the use of homeostasis model assessment (HOMA-IR), based on fasting glucose and insulin concentration.

**Results:** 47% women were classified as low HOMA-IR(<2) subpopulation, 50% as intermediate HOMA-IR(2-10) subpopulation, 3% as high HOMA-IR(10-46)subpopulation. Subpopulation with intermediate HOMA-IR had higher BMI, higher weight gain and blood glucose at 0 OGTT compared to subpopulation with low HOMA-IR but lower insulin concentration compared to high HOMA-IR subpopulation.

Women in high HOMA-IR subpopulation and in intermediate HOMA-IR subpopulation were twice as often treated with insulin, compared to low HOMA-IR group, accordingly, 58%, 42%, 24%. Daily insulin doses, assessed both minimal and maximal doses, were increasing parallel to HOMA-IR in whole population, accordingly, minimal doses of insulin, 16,0±12,7 vs 18,4 vs 20,8 vs 30,8±30,3 and maximal doses of insulin, accordingly, 39,0±322,4 vs 50,9±42,4 vs 70,3±30,3.

**Conclusion:** The studied population of women consisted mainly of subpopulation with low or intermediate HOMA-IR value, in rare cases, of high HOMA-IR value. Our results suggest that adipose tissue is particularly associated with insulin resistance level in subpopulation with intermediate HOMA-IR. Both, frequency of insulin therapy and daily insulin doses are associated with insulin resistance level at the GDM diagnosis.

Key words: **diabetes gestational – physiopathology / diabetes gestational – blood /  
/ diabetes gestational – metabolism / diabetes gestational – therapy /  
/ diabetes gestational – diagnosis / insulin resistance / insulin – administration  
and dosage / glucose intolerance – metabolism obesity – physiopathology /**

## Wstęp

Insulinooporność w cukrzycy ciężarnych (GDM) jest wyższa niż w ciąży z prawidłową tolerancją glukozy [4, 6]. Przewlekła insulinooporność jest istotnym mechanizmem patofizjologicznym i wyzwała GDM u kobiet z defektem czynności komórek beta trzustki [1].

Znaczenie nasilenia insulinooporności w relacji do metody leczenia GDM nie było jak dotąd zbadane. Wydaje się także, że wielkość tego parametru może wskazywać równocześnie na zróżnicowanie patofizjologiczne GDM. Hipotezę tą mogą potwierdzać wyniki badań przeprowadzonych po przebytej GDM [6, 7]. Wskazują one na odmienne zachowanie się wskaźników insulinooporności po zakończeniu ciąży sugerując znaczne zróżnicowanie pod tym względem populacji GDM [6, 7].

## Cel pracy

Celem pracy była ocena insulinooporności przy rozpoznaniu GDM oraz wybranych parametrów klinicznych a następnie odniesienie uzyskanych wyników do metody leczenia GDM.

## Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w grupie 657 kobiet w wieku 17-45 lat, które pozostawały pod opieką Ośrodka Intensywnej Opieki Diabetologiczno-Położniczej w Bydgoszczy w latach 2003-2005.

Cukrzycę ciężarnych rozpoznawano w oparciu o model przyjęty w Polsce posługując się kryterium WHO. Oznaczano wskaźnik masy ciała (BMI) przed ciążą oraz przyrost masy ciała w czasie ciąży, glikemię i insulinemię na czczo przy

rozpoznaniu GDM, określano tydzień włączenia insuliny, dawkę minimalną konieczną dla wstępnego wyrównania glikemii oraz dawkę maksymalną w czasie leczenia.

Krew żylną pobierano na czczo, po 10 godzinnym wstrzymaniu się od spożywania posiłków. Insulinooporność oceniano posługując się wskaźnikiem HOMA-IR [10].

Zalecano dietę od 1500 do 2400 kcal/dobę, spożywanie 3 głównych posiłków i 3 dodatkowych w odstępach 2,5 godzin. Pacjentki oznaczały stężenie glukozy w krwi kapilarnej na czczo oraz w pierwszej godzinie po głównych posiłkach posługując się glukometrem. Po tygodniu leczenia dietą, przy glikemii na czczo powyżej 5,27mmol/l, podawano wieczorem (godz. 22) insulinę NPH (Humulin N, Insulatard HM), przy glikemii poposiłkowej >6,66mmol/l, insulinę krótkodziałającą, Humulin R lub Actrapid HM.

Badaną populację podzielono na trzy subpopulacje w zależności od wielkości wskaźnika HOMA-IR przy rozpoznaniu GDM. Wyróżniono grupę z niskim wskaźnikiem, od 0 do 2 (NW), grupę z umiarkowanie podwyższonym wskaźnikiem, od 2 do 10 (UW) i grupę z wysokim wskaźnikiem, od 10 do 46 (WW).

Ze względu na brak pełnych danych metodę leczenia i związane z nią zależności zbadano w mniejszych liczebnie grupach, NW i UW. W grupie NW dotyczyło to 268 kobiet, w grupie UW 186. Powyższe ograniczenia nie dotyczyły grupy WW.

Badania laboratoryjne wykonano w Zakładzie Analityki Medycznej Szpitala Wojewódzkiego im. Dr J. Bizuela w Bydgoszczy. Insulinooporność oceniano wskaźnikiem HOMA-IR według wzoru [10]:

**HOMA-IR = glikemia(mmol/l) x insulinemia (uU/ml)/22,5**

Zróżnicowanie nasilenia insulinooporności w cukrzycy ciężarnych. Implikacje terapeutyczne.

Insulinę oznaczano w surowicy metodą immunoenzymatyczną MEIA(AxSym firmy Abbot, reakcja krzyżowa z proinsuliną 0,016%, norma laboratoryjna 2-25IU/ml), glikemię metodą z oksydazą glukozy (analyzer EBIO Basic, norma laboratoryjna w krwi pełnej na czczo 3,33-5,55mmol/l).

#### Metoda oceny statystycznej:

Oznaczone parametry: wiek, tydzień rozpoznania GDM, BMI przed ciążą, przyrost masy ciała w ciąży przy rozpoznaniu GDM, glikemię na czczo, insulinę na czczo, tydzień włączenia insuliny, dawkę minimalną umożliwiającą wstępne wyrównanie glikemii, dawkę maksymalną w przebiegu leczenia, glikemię w teście doustnego obciążenia glukozą (OGTT według WHO), HOMA-IR przedstawiono jako wartości średnie z odchyleniem standardowym. Hipotezę o normalności rozkładu parametru w grupie zweryfikowano testem Shapiro-Wilka. Parametry w podgrupach porównano z testem t-studenta, testem Manna-Whitney'a oraz testem f-Snedecora i Cochran-Coxa. Wyznaczono współczynniki korelacji liniowej Pearsona. Za istotne statystycznie przyjęto wartości  $p < 0,05$ .

#### Wyniki

Z całej populacji 657 kobiet, 306 (47%) włączono do:

- grupy niskiego wskaźnika insulinooporności
  - NW(HOMA-IR 0-2), 329 (50%),
- grupy umiarkowanie wysokiego wskaźnika
  - UW(HOMA-IR 2-10) i 22 (3%),
- grupy wysokiego wskaźnika
  - WW (HOMA-IR >10-43).

Charakterystykę kliniczną oraz oceniane parametry wraz z ich porównaniem przedstawia tabela I i II.

**Tabela I.** Porównanie ocenianych parametrów klinicznych, antropometrycznych oraz metabolicznych w zależności od nasilenia insulinooporności.

	Grupa NW	Grupa UW	Grupa WW
N = 657	306	329	22
Wiek (lata)	29,5±5,0	29,8±5,2	29,4±4,9
BMI przed ciążą (kg/m <sup>2</sup> )	21,87±3,41	25,02±5,17 <sup>a</sup>	26,15±6,80
Δ masy ciała w ciąży (kg)	8,7±4,3	9,5±5,2 <sup>b</sup>	8,3±5,2
Hbd rozpoznania GDM	28,7±4,6	28,8±4,3	27,8±4,6
Glikemia w 0 OGTT, (mmol/l)	4,82±0,79	5,18±0,89 <sup>a</sup>	5,31±0,77
Glikemia w 2h OGTT, (mmol/l)	156,0±17,0	156,8±21,8	169,2±32,5
Insulinemia w 0 OGTT (uU/ml)	7,6±2,3	17,3±6,8 <sup>a</sup>	60,01±24,7 <sup>c</sup>
HOMA – IR	1,33±0,38	3,51±1,44 <sup>a</sup>	16,58±8,1 <sup>c</sup>

a –  $p < 0,0001$  grupa UW vs NW

b –  $p < 0,005$  grupa UW vs NW

c –  $p < 0,001$  grupa WW vs UW

Grupę UW charakteryzował wyższy niż w grupie NW wskaźnik BMI przed ciążą, większy przyrost masy ciała przy rozpoznaniu GDM oraz wyższa insulinemia i glikemia na czczo. W grupie UW w porównaniu z grupą NW dobowe zapotrzebowanie na insulinę było wyższe w ocenie dawki minimalnej i maksymalnej w przebiegu leczenia. W grupie WW insulinemia była wyższa niż w grupie UW, insulinę włączono

**Tabela II.** Porównanie ocenianych parametrów w odniesieniu do metody leczenia GDM w zależności od nasilenia insulinooporności.

	Grupa NW	Grupa UW	Grupa WW
N = 476	268	186	22
Hbd włączenia insuliny	31,1±4,3	32,30±4,3	25,9±7,6 <sup>c</sup>
insulina - dawka minimalna (IU)	16,0±12,7	18,4±20,8 <sup>a</sup>	30,8±30,3 <sup>d</sup>
insulina - dawka maksymalna (IU)	39,0±32,4	50,9±42,4 <sup>a</sup>	70,3±30,3 <sup>d</sup>
(liczebność) G1	204	64 <sup>b</sup>	10
(liczebność) G2	64 (24%)	122 (42%) <sup>a</sup>	12 (54%)

a –  $p < 0,0001$  grupa UW vs NW

b –  $p < 0,05$  grupa UW vs NW

c –  $p < 0,001$  grupa WW vs UW

d –  $p < 0,05$  grupa WW vs UW

**Tabela III.** Wyniki badań korelacji wartości ocenianych parametrów z wielkością HOMA-IR w zależności od nasilenia insulinooporności.

	Grupa NW	Grupa UW	Grupa WW
N = 476	r p	r p	r p
Wiek	- 0,04 ns	0,00 ns	0,05 ns
BMI przed ciążą	0,14 ns	0,17 <0,03	0,28 ns
Hbd rozpoznania GDM	0,06 ns	- 0,06 ns	- 0,01 ns
Glikemia w 0 OGTT	- 0,02 ns	0,23 <0,0001	3,10 <0,002
Glikemia w 2h OGTT	0,29 ns	0,06 ns	- 0,34 ns
Hbd włączenia insuliny	0,03 ns	- 0,05 ns	- 0,30 ns
Insulina-dawka minimalna	0,16 ns	0,17 ns	- 0,25 ns
Insulina-dawka maksymalna	2,79 <0,006	0,18 ns	0,61 ns

wcześniej niż w grupie UW, minimalna oraz maksymalna dawka dobową insuliny była wyższa niż w grupie UW.

Leczenia insuliną wymagało 24% kobiet w grupie NW, 42% kobiet w grupie UW oraz 54% kobiet w grupie WW. W grupie NW, wartość wskaźnika HOMA-IR wykazywała związek z maksymalną dawką dobową insuliny w przebiegu leczenia, w grupie UW z BMI przed ciążą oraz z glikemią na czczo, w grupie WW z glikemią na czczo. Wyniki badań zależności HOMA-IR z wymienionymi parametrami przedstawia tabela III.

#### Dyskusja

Postępujące zmniejszanie się wrażliwości tkanek na insulinę oraz spadek czynności komórek beta trzustki u ciężarnych z GDM przebiegają równolegle z nasilaniem się zaburzeń gospodarki węglowodanowej od prawidłowej lub upośledzonej tolerancji glukozy do cukrzycy [12, 13].

Dotychczasowe badania [3] wykazały, że insulinooporność występuje przed ciążą, zmniejsza się w I trymestrze i jest jej główną determinantą w III trymestrze, w którym rośnie dodatkowo (około 50%) pod wpływem hormonów łożyska. W późnej ciąży, u kobiet z prawidłową tolerancją glukozy wrażliwość tkanek na insulinę spada o 66%. W GDM spadek wrażliwości tkanek na insulinę wynosi 40-84% w porównaniu z nieciążnymi, szczupłymi kobietami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej [6, 18].

W przeprowadzonym przez nas badaniu stwierdziliśmy, że prawie u połowy (47%) kobiet wskaźnik insulinooporności HOMA-IR, oceniany przy rozpoznaniu GDM mieścił się w zakresie niskich wartości (0-2, grupa NW), w 49% przypadkach w zakresie umiarkowanie wysokich wartości (2-10, grupa UW), w 4% w zakresie wysokich wartości (10-46, grupa WW). Należy podkreślić, że wskaźnik HOMA-IR  $<2$  odpowiada przyjętej w literaturze normie. Badania przeprowadzone u osób nieobciążonych rodzinnie cukrzycą, z prawidłową masą ciała, bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, w wieku 20-35 lat wskazują na występowanie tego zakresu HOMA-IR u 95% badanych kobiet w Województwie Kujawsko-Pomorskim [16].

W literaturze występują rozbieżności w ocenie nasilenia insulinooporności u kobiet z GDM [2, 5, 7, 14]. Badania [14] przeprowadzone u ciężarnych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej wykazały, że w upośledzonej tolerancji glukozy (w 1 godzinie OGTT) i w cukrzycy, insulinooporność jest umiarkowanie podwyższona w porównaniu z prawidłową tolerancją glukozy. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy [2, 5], którzy obserwowali występowanie w GDM łagodnej do umiarkowanej insulinooporności w porównaniu z grupą kontrolną oraz podobne jej zachowanie się w przebiegu ciąży niezależnie od stanu gospodarki węglowodanowej [2]. Pojedyncze doniesienia informują o występowaniu w GDM ciężkiej insulinooporności [7].

Umiarkowane nasilenie insulinooporności (HOMA-IR, 2-10) u połowy badanych jest zgodne z cytowanymi wcześniej doniesieniami [2, 5, 14]. Występowanie niskich wartości wskaźnika HOMA-IR w podobnym odsetku jest zaskakujące z uwagi na dowiedzione występowanie w GDM przewlekłej insulinooporności [4, 6]. Wydaje się, że wynik badania może być następstwem niskiej średniej wartości BMI przed ciążą (23,53 kg/m<sup>2</sup>) w badanej przez nas populacji, niższy w porównaniu z populacjami w cytowanych doniesieniach [4, 6].

Istotne dla uzyskanego wyniku może być także mniejsze występowanie w naszej populacji GDM i cukrzycy typu 2, świadczące o populacyjnym nasileniu insulinooporności [9].

W niniejszym badaniu zaobserwowano, że nasilenie insulinooporności oceniane wskaźnikiem HOMA-IR może wskazywać na zróżnicowanie patofizjologiczne wyróżnionych subpopulacji 0-2, 2-10 i  $>10$ . Należy zwrócić uwagę, że jedynie w grupie z umiarkowanie zwiększonym wskaźnikiem HOMA-IR (2-10), jego wartość zależała od BMI przed ciążą. W tej subpopulacji przyrost masy ciała przy rozpoznaniu GDM był wyższy niż w subpopulacji z niskim wskaźnikiem (0-10), w czasie ciąży pacjentki dwukrotnie częściej leczono insuliną a dawka insuliny, zarówno minimalna, jak i maksymalna zależały od wielkości wskaźnika HOMA-IR. Wydaje się więc, że w tej ostatniej subpopulacji GDM, ilość tkanki tłuszczowej jest szczególnie istotną determinantą insulinooporności.

W pozostałych subpopulacjach wielkość wskaźnika HOMA-IR musiała zależeć od innych niż tkanka tłuszczowa uwarunkowań. Ostatnio pojawiły się interesujące pod tym względem doniesienia dotyczące patofizjologii insulinooporności w GDM [2, 4, 11]. Badania Pal i wsp. [11] sugerują odmienność patofizjologii insulinooporności ocenianej poza III trymestrem ciąży u kobiet z wczesnym rozpoznaniem GDM oraz leczonych insuliną.

Obserwacje innych autorów [2, 4] podkreślają nasilenie się insulinooporności w II i III trymestrze ciąży niezależnie od masy ciała przed ciążą. Z naszego badania wynika także, że wartości HOMA-IR  $>2$  wpływają istotnie na patofizjologię GDM. W badanej populacji (korelacja wskaźnika HOMA-IR z glikemią na czczo, dwukrotnie częstsze leczenie insuliną niż w NW). Wydaje się więc prawdopodobne, że już HOMA-IR  $>2$  częściej dekompensuje czynność komórek beta niż HOMA-IR  $\leq 2$ , przy czym stopień dekompensacji jest większy (wskazuje na to zwiększanie się dawek insuliny w miarę wzrostu jego wartości). Nasze wcześniejsze obserwacje wskazują na powiązania patofizjologiczne insulinooporności ocenianej wskaźnikiem HOMA-IR ze spadkiem czynności komórek beta w GDM [17] oraz heterogenność jego uwarunkowań od BMI przed ciążą.

Etiopatogeneza insulinooporności w GDM pozostaje niewyjaśniona. Pod uwagę bierze się otyłość przed ciążą, hormony łożyska, udział leptyny, czynnika martwicy guzów alfa, białka C-reaktywnego, niskiego stężenia adiponektyny, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w wątrobie i mięśniach szkieletowych oraz uwarunkowanie genetyczne [3, 7, 8, 14, 15].

W podsumowaniu, w badanej populacji, wartości HOMA-IR  $>2$  towarzyszy istotny wzrost częstości leczenia insuliną GDM w porównaniu z wartością  $\leq 2$ .

Zwraca uwagę zależność nasilenia insulinooporności od wskaźnika masy ciała BMI przed ciążą w subpopulacji GDM ze wskaźnikiem HOMA-IR 2-10 w odróżnieniu od subpopulacji z mniejszym ( $<2$ ) wskaźnikiem oraz brak tej zależności przy dalszym nasileniu się insulinooporności ( $>10$ ).

Obserwacja ta może wskazywać na zróżnicowanie patofizjologiczne GDM, sugerując równocześnie relatywnie większe korzyści z leczenia dietą ze ścisłym monitorowaniem przyrostu masy ciała w przebiegu ciąży.

## Wnioski

1. U około połowy badanych kobiet wskaźnik insulinooporności HOMA-IR przy rozpoznaniu cukrzycy ciężarnych jest niski ( $\leq 2$ ). W podobnym odsetku mieści się w zakresie od 2 do 10 w kilku procentach osiąga wyższe wartości.
2. Ciężarne z HOMA-IR  $>2$  są dwukrotnie częściej leczone insuliną w czasie ciąży w porównaniu z ciężarnymi z niższymi wartościami wskaźnika.
3. Dobowe zapotrzebowanie na insulinę rośnie w miarę zwiększania się wskaźnika HOMA-IR przy rozpoznaniu cukrzycy ciężarnych.
4. Ciężarne z umiarkowanym nasileniem insulinooporności (HOMA-IR 2-10) reprezentują subpopulację o szczególnie istotnym uwarunkowaniu tego parametru od ilości tkanki tłuszczowej, co może okazać się pomocne w strategii leczenia GDM.



## Zróżnicowanie nasilenia insulinooporności w cukrzycy ciężarnych. Implikacje terapeutyczne.

## Piśmiennictwo

1. Buchanan T, Xiang A, Kjos S, [et al.]. Gestational diabetes ante partum characteristics that predict postpartum glucose intolerance and type 2 diabetes in Latino women. *Diabetes*. 1998, 47, 1302-1310.
2. Catalano P, Drago N, Amini S, [et al.]. Longitudinal changes in pancreatic beta-cell function and metabolic clearance rate of insulin pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance. *Diabetes Care*. 1998, 21, 403-408.
3. Catalano P, Kirwan J, Haugel de Mouzon S, [et al.]. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implication for mother and fetus. *J Nutr*. 2003, 133, 5, suppl 2, 1674S-1683S.
4. Catalano P, Tyzbir E, Wolfe R, [et al.]. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol*. 1993, 264, E60-E67.
5. Ergin T, Lambert A, Duran H, [et al.]. Does insulin secretion in patients with one abnormal glucose tolerance test value mimic gestational diabetes mellitus? *Am J Obstet Gynecol*. 2002, 186, 204-209.
6. 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, 1717-1723.
7. Kautzky-Willer A, Krssak M, Winzer C, [et al.]. Increased intramyocellular lipid concentration identifies impaired glucose metabolism in women with previous gestational diabetes. *Diabetes*. 2003, 52, 244-251.
8. Kinalski M, Kuźmicki M, Śledziewski A. Patomechanizm insulinooporności u kobiet ciężarnych. Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności. Pod red. Kinalska I. Warszawa: WIG-Press, 2005, 199-206.
9. Martin B, Warram J, Krolewski A, [et al.]. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow up study. *Lancet*. 1992, 340, 925-929.
10. Mathews D, Hosker I. Homeostasis model assessment, insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985, 28, 412-419.
11. Palmer J, Peters R. Gestational diabetes: antepartum characteristics that predict postpartum glucose intolerance and type 2 diabetes in Latino women. *Diabetes*. 1998, 47, 1302-1310.
12. Retnakaran R, Hanley A, Raif N, [et al.]. Adiponectin and beta cell dysfunction in gestational diabetes pathophysiological implications. *Diabetologia*. 2005, 48, 993-1001.
13. Retnakaran R, Hanley A, Sermer M, [et al.]. The impact of insulin resistance on proinsulin secretion in pregnancy. Hyperproinsulinemia is not a feature of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2005, 28, 2710-2715.
14. Retnakaran R, Zinman B, Connelly P, [et al.]. Impaired glucose tolerance of pregnancy is a heterogeneous metabolic disorder as defined by the glycemic response to the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2006, 29, 57-62.
15. Retnakaran R, Hanley A, Raif N, [et al.]. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003, 88, 3507-3512.
16. Sokup A, Świątkowski M, Rość D. Insulinooporność, hiperinsulinemia, hipertriglicerydemia, hiperuricemia i otyłość u krewnych pierwszego stopnia chorych na cukrzycę typu 2 bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej w wieku od 20 do 35 lat. *Diabetol Pol*. 2005, 12, 245-250.
17. Sokup A, Świątkowski M, Tyloch M, [i wsp.]. Sekrecja insuliny przy rozpoznaniu cukrzycy ciężarnych jest mniejsza u wieloródek niż u pierwiastek. *Ginekol Pol*. 2006, 77, 4-9.
18. Xiang A, Petres R, Trigo E, [et al.]. Multiple metabolic defects during late pregnancy in woman at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999, 48, 848-854.