

Elisabeth Krampfl, Nikolaos A. Kametas, Peter Nowotny, Michael Roden,
Kypros H. Nicolaides

Metabolizm glukozy u kobiet w ciąży zamieszkujących na dużych wysokościach nad poziomem morza

Glucose metabolism in pregnancy at high altitude

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem badania była ocena wrażliwości na insulinę oraz funkcji komórek β związanych z niższą glikemią na czczo u kobiet ciężarnych przebywających na dużych wysokościach w porównaniu z ciężarnymi mieszkającymi na poziomie morza.

MATERIAŁ I METODY. W badaniu uczestniczyło 215 kobiet w 8–42 tygodniu ciąży, mieszkających w Peru. Rekrutację przeprowadzono w miejscowościach Cerro de Pasco, która znajduje się 4370 m (14 340 stóp) nad poziomem morza, oraz w Limie, leżącej na wysokości poziomu morza. Grupę kontrolną stanowiły 53 kobiety, które nie były w ciąży (22 w Cerro de Pasco i 31 w Limie). Glikemię, insulinemię oraz stężenie C-peptydu i proinsuliny na czczo zmierzono w próbkach krwi uzyskanych z żyły odłokciowej w godzinach 8.00–10.00, wcześniej pacjentki nie przyjmowały pokarmów przez 10–14 godzin. Insulinooporność oraz funkcje komórek β obliczono z zastosowaniem modelu oceny homeostazy.

WYNIKI. Stężenie C-peptydu na czczo oraz funkcja komórek β były podobne, stężenie insuliny oraz proinsuliny na czczo były niższe, natomiast insulinooporność była wyższa u kobiet przebywających na większej wysokości.

WNIOSKI. Niższa glikemia na czczo u kobiet ciężarnych przebywających na obszarach położonych wyżej w porównaniu z ciężarnymi zamieszkującymi na poziomie morza przy podobnym wydzielaniu insuliny wiąże się z większą obwodową wrażliwością na insulinę. Zjawisko to może częściowo tłumaczyć niższą masę urodzeniową dzieci matek z obszarów położonych wysoko nad poziomem morza.

Słowa kluczowe: ciąża, glikemia, insulinooporność, przebywanie na dużych wysokościach nad poziomem morza, masa urodzeniowa dzieci

ABSTRACT

OBJECTIVE. To assess insulin sensitivity and β -cell function associated with lower maternal fasting plasma glucose levels at high altitude compared with sea level.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. We studied 215 pregnant women at 8–42 weeks of gestation in Peru. The women were recruited from Cerro de Pasco, which is situated 4,370 m (14,340 feet) above sea level, and Lima, which is at sea level. We also examined 53 nonpregnant control subjects (22 in Cerro de Pasco and 31 in Lima). Fasting plasma glucose, insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations were measured in samples obtained from the antecubital vein between 8:00 A.M. and 10:00 A.M. after an overnight period of fasting for 10–14 h. Insulin resistance and β -cell function were calculated using homeostasis model assessment.

RESULTS. Fasting C-peptide levels and β -cell function were similar, fasting concentrations of insulin

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24, 5, 817–822
Copyright © 1999 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 3, 219–227
Tłumaczenie: dr med. Anna Korzon-Burakowska
Wydanie polskie: Via Medica

and proinsulin were lower, and insulin sensitivity was higher at high altitude compared with sea level.

CONCLUSIONS. Maternal fasting plasma glucose that is lower at high altitude than at sea level in the presence of similar insulin secretion is associated with higher peripheral insulin sensitivity. This may partly explain the lower birth weights at high altitudes.

Key words: pregnancy, glycemia, insulin sensitivity, living at high altitude, birth weight

Ciąża jest stanem zwiększonej insulinooporności i większego wydzielania insuliny oraz zmniejszonego wychwytu insuliny przez wątrobę [1]. Glikemia na czczo jest niższa u kobiet ciężarnych niż u pacjentek, które nie są w ciąży, ale poposiłkowy wzrost glikemii oraz stężenia insuliny w surowicy krwi jest istotnie wyższy u kobiet w trzecim trymestrze ciąży w porównaniu z kobietami nieciążarnymi [2]. Ponieważ transport glukozy przez łożysko jest wprost proporcjonalny do wartości glikemii u matki [3], wyższa glikemia poposiłkowa u matek oznacza większą dostępność glukozy dla płodu.

U mężczyzn zaaklimatyzowanych do większych wysokości przez okres ponad 3 tygodni, insulinemia na czczo się nie zmienia, chociaż glikemia jest niższa niż na wysokości odpowiadającej poziomowi morza z powodu zwiększonego zużycia glukozy [4]. U kobiet, które przebadano w podobnych warunkach, wartości glikemii na czczo były również niższe na dużych wysokościach, chociaż utylizacja węglowodanów była zmniejszona [5]. W badaniu wykazano, że u kobiet stale przebywających na dużych wysokościach glikemia na czczo jest niższa niż na poziomie morza i że podczas ciąży te wartości ulegają dalszemu obniżeniu [6].

Celem przedstawianego badania było porównanie wrażliwości na insulinę i funkcji komórek β u kobiet ciężarnych oraz w grupie kontrolnej pacjen-

tek niebędących w ciąży, mieszkających na dużych wysokościach nad poziomem morza, oraz u kobiet mieszkających na poziomie morza. Analizy dokonano za pomocą pomiarów insulinemii, proinsuliny oraz stężenia C-peptydu na czczo w obwodowej krwi żyłnej, a następnie za pomocą modelu oceny homeostazy (HOMA, *homeostasis model assessment*) [7].

Materiał i metody

Pobrano próbki krwi żyłnej od 215 kobiet ciężarnych mieszkających w Peru. Uczestniczki badania przychodziły na rutynową kontrolę w 8–42 tygodniu ciąży do rejonowego szpitala w Cerro de Pasco (położonego 14 340 stóp nad poziomem morza) oraz do Instytutu Materno-Perinatal w Limie (znajdującego się na poziomie morza). Próbki krwi pobrano również od 53 kobiet niebędących w ciąży, które stanowiły grupę kontrolną (22 w Cerro de Pasco i 31 w Limie). Od wszystkich kobiet uzyskano pisemną zgodę na udział w badaniu, które zaakceptowała Komisja ds. Etyki Badań Naukowych przy Ministerstwie Zdrowia w Peru. Do badania włączono jedynie kobiety *Mestizos*, których przodkowie byli rdzennymi *Quechuas* lub Hiszpanami, zamieszkiwały w wymienionych miejscowościach na stałe, a ich rodzice i dziadkowie urodzili się oraz zamieszkiwali na tej samej wysokości powyżej poziomu morza. U żadnej z uczestniczek badania w rodzinie nie występowała cukrzyca. Zaawansowanie ciąży ustalano na podstawie daty ostatniej miesiączki oraz ultrasonograficznych pomiarów płodu. Wiek matek, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), poziom wykształcenia oraz zaawansowanie ciąży porównano w tabeli 1.

U wszystkich pacjentek zmierzono PO_2 i pH za pomocą przenośnego analizatora (OPTI 1; AVL, Graz, Austria), stosując jednorazowe kasety optyczno-fluorescencyjne będące nośnikiem pamięci typu *solid-state*. Pełną 1-punktową kalibrację gazów dla PO_2 przeprowadzano automatycznie za każdym

Tabela 1. Charakterystyka badanych kobiet

	Poziom morza		Duże wysokości n.p.m.	
	Kobiety ciężarne	Kobiety nieciążarne	Kobiety ciężarne	Kobiety nieciążarne
n	123	31	92	22
Ciąża (tygodnie)	25,3 (8,3)	—	24,4 (7,5)	—
Wiek (lata)	25,5 (7,0)* ⁺	29,4 (6,2) ⁺	27,7 (5,8)*	30,1 (6,0)
BMI [kg/m ²]	24,3 (4,1)	23,0 (3,7)*	24,4 (3,0) ⁺	26,7 (3,3)**
Szkoła średnia	72,3	—	73	—

Dane przedstawiono w postaci: n, średnich (SD) lub %; *p < 0,05 dla różnicy między poziomem morza i dużymi wysokościami; ⁺p < 0,05 dla różnicy między grupą kobiet ciężarnych a grupą kobiet niebędących w ciąży; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

razem po włożeniu kasety. Dla niskich, średnich oraz wysokich poziomów dokonywano weryfikacji za pomocą kaset standardowych. Arterializowane próbki krwi włośniczkowej pobierano z płatka ucha. Wykazano, że w próbkach krwi uzyskanych w taki sposób zawartość gazów jest zbliżona do poziomów we krwi tętniczej. Hematokryt u matek określano metodą mikrokapilarną.

Stężenie glukozy we krwi badano bezpośrednio za pomocą metody oksydaza/peroksydaza (*Glucose Touch; LifeScan, Milpitas, CA*) w próbkach krwi uzyskanych z żyły odłokciowej w godzinach 8.00–10.00, przy czym pacjentki nie przyjmowały posiłku przez 10–14 godzin przed badaniem. Wykazano, że działanie stosowanego do oznaczania glikemii urządzenia jest niezależne od zmian następujących zmiennych: pH w zakresie 6,94–7,84 [8], hematokryt w zakresie 25–60% oraz PO_2 w zakresie 47–467 mm Hg [9]. Hematokryt, PO_2 oraz pH u wszystkich badanych pacjentek mieściły się w powyższych granicach. Średnie wartości hematokrytu w badanej populacji na poziomie morza oraz na dużej wysokości wynosiły odpowiednio 37% (zakres 29–42) oraz 45% (zakres 38–59); średnie pH wynosiło 7,45 (zakres 7,44–7,50), a średnia wartość PO_2 odpowiednio 99,8 mm Hg (80–115) oraz 52,8 mm Hg (47–63). Glikemii mierzone natychmiast, ponieważ przechowywanie próbek krwi wiąże się ze zmniejszeniem stężenia glukozy [10].

Próbki krwi do pomiaru stężenia insuliny oraz C-peptydu pobrano do probówek zawierających EDTA i umieszczono w lodzie. W ciągu 2 godzin próbki odwirowano z prędkością 3000 rpm przez 10 minut, a surowicę zamrożono w $-20^{\circ}C$, aż do czasu analizy przeprowadzonej na wysokości poziomu morza (Wiedeń, Austria). Stężenie insuliny, C-peptydu oraz proinsuliny zmierzono metodą radioimmunologiczną, wykorzystując sprzęt firm *Pharmacia-Upjohn* (Uppsala, Szwecja), *CIS (Gif-Sur-Yvette, Francja)* oraz *Linco* (St. Charles, MO) ze zmiennością wewnątrz i między pomiarami wynoszącą odpowiednio $\leq 8\%$, $\leq 9\%$ i $\leq 8\%$. Wrażliwość na insulinę oraz funkcję komórek β obliczono metodą HOMA [7], stosując wersję nieliniową, zawartą w programie komputerowym. Podstawą tego modelu jest założenie, że wartości stężeń glukozy i insuliny na czczo są cechą indywidualną i odzwierciedlają wzajemne oddziaływanie glukozy i insuliny w mechanizmie pętli zwrotnej. Porównanie wartości stężeń na czczo modelem HOMA pozwala na ilościową ocenę wrażliwości na insulinę oraz funkcji komórek β .

Analiza statystyczna

W tym przekrojowym badaniu stosowano test Kołmogorowa Smirnowa w celu oceny normalności

rozkładu. Glukoza, wiek matek oraz wartości BMI miały rozkład normalny. Stężenie insuliny, C-peptydu, wrażliwość na insulinę, funkcja komórek β oraz stosunek C-peptyd/insulina nie miały rozkładu normalnego i w związku z tym przeprowadzono transformację logarytmiczną do analizy regresji.

Grupy kobiet ciężarnych i kobiet niebędących w ciąży porównano oddzielnie na wysokości równej poziomowi morza oraz na większych wysokościach, stosując metodę wielokrotnej analizy regresji po skorygowaniu względem wieku matki, BMI oraz grupy (ciężarne = 1, nieciężarne = 0). Aby porównać grupę na poziomie morza z grupą na dużej wysokości, grupy kobiet ciężarnych i niebędących w ciąży analizowano osobno. Współczynnik wysokości (poziom morza = 0, duża wysokość = 1) określał różnicę pomiędzy dużą wysokością a poziomem morza. Przeprowadzając analizę regresji, dokonano również korekcy względem wieku matki, BMI oraz zaawansowania ciąży. Transformacja *anti-log* współczynników grup i wysokości utworzyła odpowiednio stosunek ciężarne/nieciężarne oraz duża wysokość/poziom morza. Obliczono zależność pomiędzy wiekiem populacji a wiekiem ciąży, dodając termin „grupa wieku ciążowego” do modelu regresji, aby ocenić, czy różnica pomiędzy grupami ulega zmianie wraz z wiekiem ciążowym. Podobne zależności w danych autorów wskazują, że różnica była niewielka we wczesnej ciąży i wzrastała wraz z zaawansowaniem ciąży.

Stężenia proinsuliny we krwi nie przekraczały najniższej wartości wykrywalnej wynoszącej 2 pmol/l w przypadku 26 kobiet ciężarnych (28,0%) i u 3 kobiet na poziomie morza (2,4%). Zastosowano więc test χ^2 w celu porównania stężenia proinsuliny. Aby porównać cechy matek, stosowano albo test t , albo test χ^2 . Analizę przeprowadzono za pomocą SPSS 8.0.0 dla Windows (SPSS, Chicago, IL).

Wyniki

W tabeli 2 przedstawiono porównanie glikemii na czczo, stężenia proinsuliny oraz C-peptydu, wrażliwości na insulinę, funkcji komórek β oraz stosunku C-peptyd/insulina na wysokości odpowiadającej poziomowi morza i na dużej wysokości u kobiet ciężarnych oraz w grupie kontrolnej kobiet niebędących w ciąży.

Glikemia na czczo

Glikemii na czczo opisano wcześniej [6]. W skrócie, wartości były niższe na dużych wysokościach niż na poziomie morza. W grupach kobiet ciężarnych stwierdzano istotną zależność pomiędzy grupą a wiekiem ciążowym ($p = 0,028$) — różnica pomiędzy

Tabela 2. Wartości mierzone oraz pochodne

	Poziom morza		Duże wysokości n.p.m.	
	Kobiety ciężarne	Kobiety nieciężarne	Kobiety ciężarne	Kobiety nieciężarne
n	123	31	92	22
Glukoza [mmol/l]	4,66** (0,44)	5,33** (0,61)	4,39** (0,56)	4,97** (0,56)
Insulina [pmol/l]	43,8 ** (34,80)	53,4** (29,4)	31,5* (16,35)	35,1* (28,8)
Proinsulina [pmol/l]	6,60* (5,30)	6,00 (7,60)	3,55** (4,88)	6,55+ (7,28)
C-peptyd [nmol/l]	0,43 (0,25)	0,40 (0,20)	0,40 [§] (0,18)	0,46+ (0,26)
Wrażliwość na insulinę (%)	121,0** (96,9)	97,4** (56,1)	166,9* (80,0)	148,5* (129,3)
Czynność komórek β (%)	97,3 (53,5)	84,5* (23,0)	90,2 [§] (38,7)	73,3** (39,4)
Stosunek C-peptyd-insulina	9,11** (4,27)	7,98** (1,70)	11,95** (5,45)	13,72** (6,76)

Dane przedstawiono jako medianę (zakres międzykwartylowy); * $p < 0,05$ dla różnicy między poziomem morza i dużymi wysokościami; + $p < 0,05$ dla różnicy między grupą kobiet ciężarnych a grupą kobiet niebędących w ciąży

dużą wysokością a poziomem morza była niewielka we wczesnej ciąży, natomiast zwiększała się wraz z zaawansowaniem ciąży.

Insulina

Insulinemia na czczo u kobiet niebędących w ciąży (grupa kontrolna) była niższa na dużych wysokościach niż na poziomie morza (stosunek 0,57; $p = 0,001$). Na wysokości równej poziomowi morza insulinemia na czczo w grupie kobiet ciężarnych w 10. tygodniu ciąży była o około 45% niższa niż w grupie kontrolnej kobiet niebędących w ciąży i wzrastała wraz z zaawansowaniem ciąży ($\ln y = 3,2 + 0,024 \times \text{wiek ciąży}$; $r^2 = 0,208$; $p < 0,001$), zatem stężenie insuliny w 40. tygodniu ciąży było zbliżone do stężenia u kobiet nieciężarnych. Na dużych wysokościach nie stwierdzano istotnej różnicy pomiędzy pacjentkami w ciąży a kobietami z grupy kontrolnej (stosunek 1,07; $p = 0,56$) ani istotnej zmiany wraz z zaawansowaniem ciąży ($r^2 = 0,013$; $p = 0,28$). W grupach kobiet w ciąży obserwowano istotny związek między grupą a wiekiem ciąży ($p = 0,028$) (ryc. 1).

Insulinowrażliwość

Insulinowrażliwość w grupie kobiet niebędących w ciąży była wyższa na dużych wysokościach w porównaniu z jej wartościami na poziomie morza (stosunek 1,18; $p = 0,001$). Na poziomie morza wrażliwość na insulinę zmniejszała się wraz z wiekiem ciąży ($\ln y = 5,388 - 0,0235 \times \text{wiek ciąży}$; $r^2 = 0,122$; $p < 0,001$) po początkowym zwiększeniu o około 50%. Na dużych wysokościach między wrażliwością na insulinę u kobiet ciężarnych i nieciężarnych nie obserwowano istotnych różnic (stosunek 0,94; $p = 0,62$),

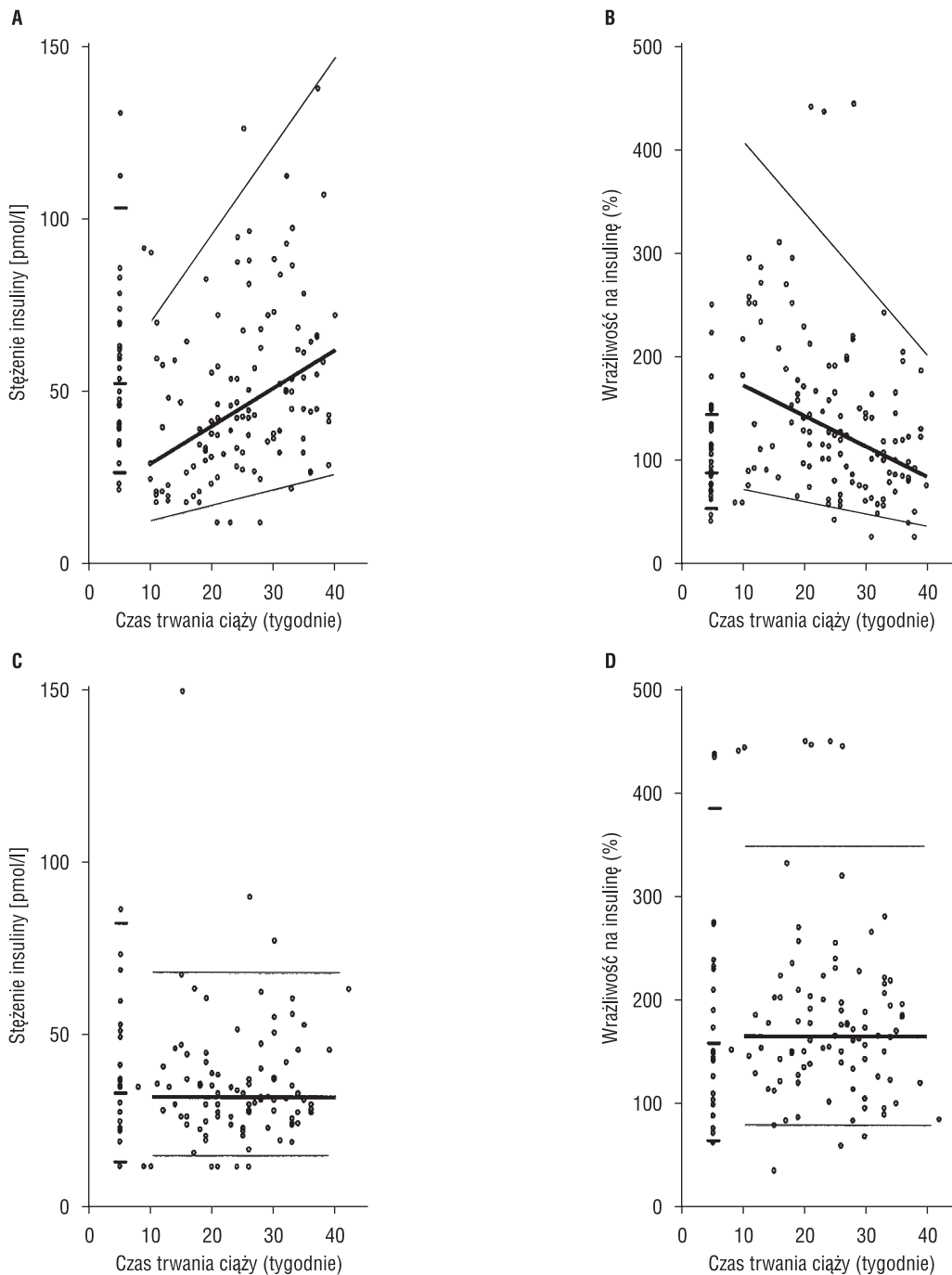
nie było także istotnych zmian w czasie trwania ciąży. W grupach kobiet ciężarnych obserwowano istotną zależność pomiędzy grupą a wiekiem ciążowym ($p = 0,044$) (ryc. 1).

Funkcja komórek β

Komórki β u nieciężarnych kobiet w grupie kontrolnej na dużych wysokościach były mniej aktywne niż na poziomie morza (stosunek 0,77; $p = 0,039$), ale nie różniły się istotnie od komórek β w grupie kobiet ciężarnych (0,98; $p = 0,77$). Obserwowano istotne zwiększenie aktywności wraz z zaawansowaniem ciąży ($\ln y = 4,189 + 0,01562 \times \text{wiek ciąży}$; $r^2 = 0,205$; $p < 0,001$). Na poziomie morza, po początkowym zmniejszeniu o około 10%, funkcja komórek β osiągała poziom około 30% wyższy niż poziomy obserwowane w grupie kontrolnej. Na dużych wysokościach powyżej poziomu morza aktywność komórek β w grupach kobiet ciężarnych w 10. tygodniu ciąży była zbliżona do aktywności w grupach kontrolnych kobiet nieciężarnych, ale zwiększała się wraz z zaawansowaniem ciąży, zatem w 40. tygodniu o około 40% przewyższała aktywność komórek β w grupie kobiet niebędących w ciąży (ryc. 2).

C-peptyd

Stężenie C-peptydu w surowicy krwi nie różniło się istotnie pomiędzy grupą kobiet mieszkających na dużych wysokościach a pacjentkami przebywającymi na poziomie morza zarówno w przypadku kobiet ciężarnych (stosunek 1,10; $p = 0,48$), jak i niebędących w ciąży (stosunek 0,96; $p = 0,525$). Obserwowano istotny wzrost wraz z zaawansowaniem ciąży ($\ln y = -1,355 + 0,01786 \times \text{wiek ciąży}$;

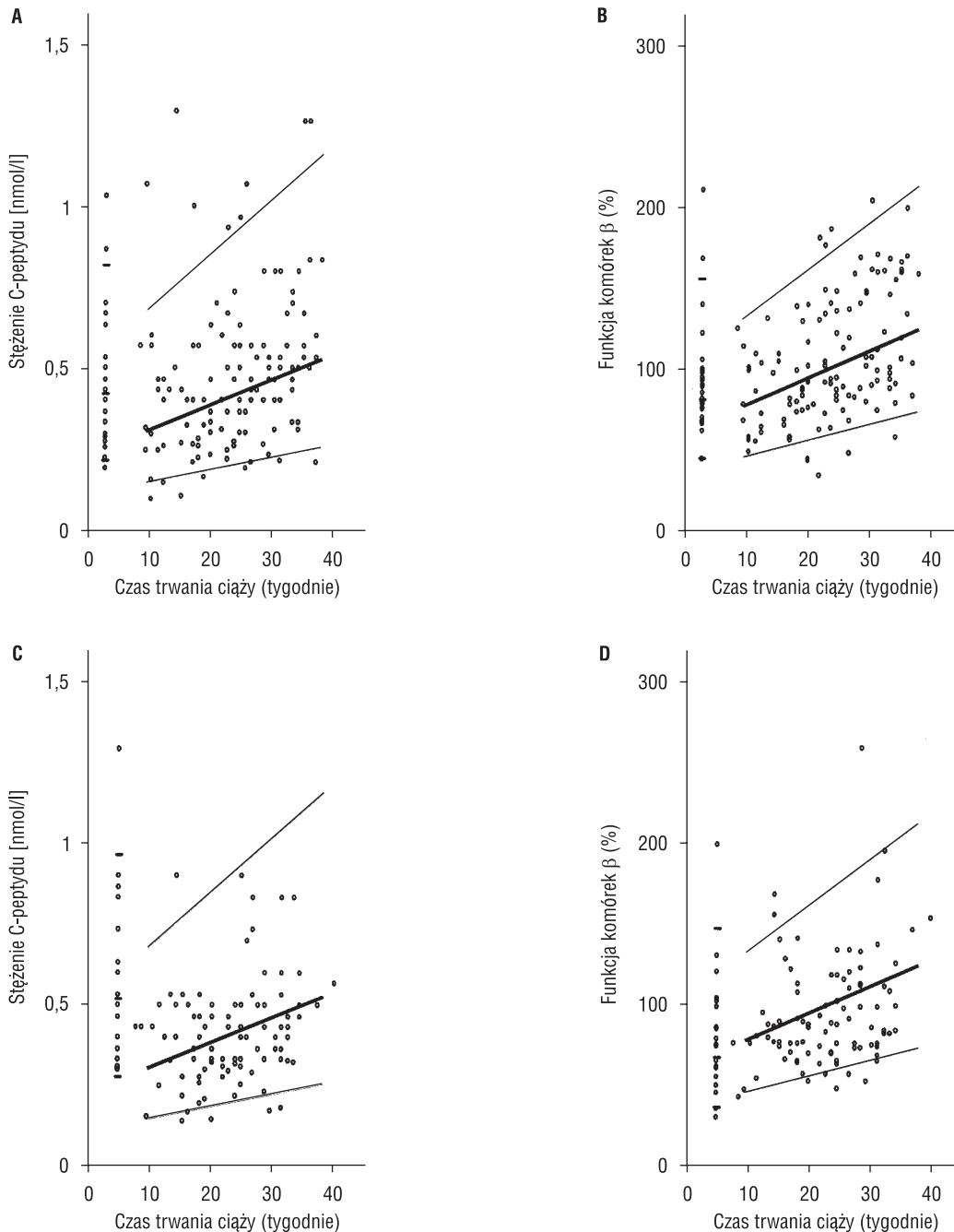


Rycina 1. Indywidualne wartości stężeń insuliny w osoczu na czczo oraz wrażliwość na insulinę na poziomie morza (A i B) oraz na dużych wysokościach (C i D). Poziome i skośne długie linie odpowiadają 5., 50. i 95. centylowi wartości uzyskanych u kobiet ciężarnych. Kółka na wykresie w miejscu odpowiadającym 5. tygodniowi ciąży odnoszą się do niebędących w ciąży kobiet z grupy kontrolnej, a krótkie linie poziome odpowiadają 5., 50. i 95. centylowi

$r^2 = 0,241$; $p < 0,001$). Stężenia C-peptydu na czczo u kobiet ciężarnych w 10. tygodniu ciąży były zbliżone do stężeń u kobiet nieciążarnych, ale wzrastały w miarę zaawansowania ciąży — w 40. tygodniu były o około 30% wyższe (ryc. 2). Stwierdzano zależność pomiędzy stężeniem C-peptydu a funkcją komórek β ($r = 0,582$; $p < 0,001$).

Stosunek C-peptyd-insulina

Stosunek C-peptyd-insulina był istotnie wyższy na dużych wysokościach niż na poziomie morza zarówno u kobiet w ciąży ($1,26$; $p < 0,001$), jak i pacjentek nieciążarnych ($1,93$; $p < 0,001$). Na poziomie morza stosunek stężeń C-peptydu i insuliny był wyższy u kobiet ciężarnych niż u pacjen-



Rycina 2. Indywidualne wartości stężenia C-peptydu oraz funkcji komórek β na poziomie morza (A i B) oraz na dużych wysokościach (C i D). Skośne linie odpowiadają 5., 50. i 95. centyli wartości u kobiet ciężarnych. Kółka naniesione w miejscu odpowiadającym 5. tygodniowi ciąży odpowiadają wartościom uzyskanym u kobiet z grupy kontrolnej, a krótkie linie poziome odpowiadają 5., 50. i 95. centyli.

tek z grupy kontrolnej, niebędących w ciąży (stosunek 1,186; $p = 0,023$), jednak na dużej wysokości był on niższy u kobiet w ciąży niż u kobiet nieciążarnych (stosunek 0,74; $p = 0,001$). Nie stwierdzano istotnej różnicy w miarę zaawansowania ciąży ani na poziomie morza ($r^2 = 0,001$; $p = 0,691$), ani na dużej wysokości ($r^2 = 0,008$; $p = 0,406$).

Proinsulina

Stężenie proinsuliny w surowicy krwi nie różniło się istotnie pomiędzy grupą kobiet mieszkających na dużej wysokości a grupą pacjentek przebywających na poziomie morza ($z = -0,16$; $p = 0,87$). W grupach kobiet ciężarnych stężenia proinsuliny na czczo były niższe na dużych wysokościach niż na

poziomie morza ($z = -4,61$; $p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami kobiet w ciąży a pacjentkami nieciążnymi na poziomie morza ($z = -0,48$; $p = 0,63$). Na dużej wysokości stężenia proinsuliny były niższe u kobiet będących w ciąży niż u pacjentek nieciążnych ($z = -76$; $p = 0,006$).

Wnioski

Dane z przedstawionego badania wskazują, że stężenie C-peptydu oraz funkcja komórek β są podobne u kobiet ciężarnych przebywających na poziomie morza i u kobiet ciężarnych na stałe zamieszkujących na dużych wysokościach, natomiast w drugiej omawianej grupie stężenie glukozy na czczo, insuliny i proinsuliny jest niższe, zaś wrażliwość na insulinę oraz stosunek C-peptydu do insuliny — wyższe. Wskaźnik masy ciała oraz status socjoekonomiczny oceniany na podstawie poziomu wykształcenia, nie tłumaczyły tych różnic. Najprawdopodobniej nie odzwierciedlają one różnic w odżywianiu ani w poziomie aktywności pomiędzy tymi dwiema grupami. Na dużych wysokościach istnieje potencjalna możliwość wpływu zmian w hematokrycie, pH oraz PO_2 na glikemię. Jednak urządzenie do oznaczania glikemii stosowano w granicach parametrów zalecanych przez producenta. Badano szczególnie wpływ zmian pH (do ~ 8) i hematokrytu (wzrost z 41 do 48%) i nie stwierdzono istotnego wpływu na oznaczenia [6], dlatego zdaniem autorów dane dotyczące glikemii na dużych wysokościach są rzetelne i nie wynikają z błędów metodologicznych.

Na poziomie morza obserwowano opisywany wcześniej początkowy spadek glikemii w pierwszym trymestrze [6]. Potwierdza to inne doniesienia [2] i prawdopodobnie wiąże się z około 15-procentowym wzrostem objętości surowicy [11] oraz z wyższą wrażliwością na insulinę, co sugeruje niższe wartości insulinemii. Wrażliwość na insulinę zmniejszyła się, natomiast wydzielanie insuliny i stężenia C-peptydu zwiększyły się wraz z zaawansowaniem ciąży. Wiadomo, że podczas prawidłowej ciąży wydzielanie insuliny w odpowiedzi na glukozę zwiększa się, a hormony produkowane przez łożysko wzmagają odpowiedź wydzielniczą komórek wysp trzustkowych. Na przykład, podanie progesteronu nieciążnym szczurom wzmagają wydzielanie insuliny i stymuluje proliferację w obrębie wysp Langerhansa. Oporność na działanie insuliny nasila się pod wpływem progesteronu i innych substancji produkowanych przez łożysko, takich jak: ludzki laktogen łożyskowy, prolaktyna i kortyzol [12, 13].

Na dużych wysokościach glikemia na czczo, insulinemia oraz proinsulinemia były niższe, a wrażliwość na insulinę wyższa niż na poziomie morza.

Glikemia na czczo u kobiet niebędących w ciąży, stanowiących grupę kontrolną, była niższa na dużych wysokościach niż na poziomie morza, ale jej zmniejszenie we wczesnym okresie ciąży było znacznie mniej wyraźne niż u kobiet mieszkających na poziomie morza. Zjawisko to może odzwierciedlać mniejszy stopień rozcieńczenia krwi, obserwowany podczas ciąży na dużych wysokościach [14]. Dalszy spadek glikemii na czczo przy braku podwyższonego stężenia insuliny może być spowodowany niezależnym od insuliny wzrostem utylizacji glukozy. Wiadomo, że każde ćwiczenie fizyczne na dużej wysokości wykonuje się kosztem większego wysiłku niż na poziomie morza, jest więc możliwe, że ciąża w takich warunkach również wiąże się ze zwiększeniem wydatku energetycznego. Ze względu na mniejszą maksymalną pojemność tlenową na dużych wysokościach względny wzrost przemiany metabolicznej podczas ciąży może być większy na dużej wysokości niż na poziomie morza. Dlatego utlenianie węglowodanów byłoby preferowanym szlakiem metabolicznym podczas wysiłku tlenowego, ponieważ dostarcza największej ilości ATP na mol O_2 [15]. Na dużych wysokościach pobór glukozy przez mięśnie kończyn dolnych u osób płci męskiej jest większy niż na poziomie morza [4]. Nie można było jednak wykazać tego zjawiska u kobiet niebędących w ciąży, badanych w podobnych warunkach [5]. Być może też wątrobowa produkcja glukozy, która nasila się w miarę zaawansowania ciąży u kobiet mieszkających na poziomie morza [16], nie zwiększa się na dużych wysokościach.

Insulinemia na czczo była niższa na dużych wysokościach niż na poziomie morza i nie zwiększała się wraz z zaawansowaniem ciąży. Wyniki autorów sugerują, że wiąże się to raczej z większą wrażliwością na insulinę niż z gorszą funkcją komórek β . Model HOMA stosowany przez autorów jest porównywalny z licznymi testami oceniającymi wrażliwość na insulinę i funkcję komórek β , łącznie z testem tolerancji insuliny i hiperglikemiczną klamrą metaboliczną [17, 18]. Dodatkowo zabserwowano wysoce znamiennej zależności pomiędzy stężeniem C-peptydu a funkcją komórek β i podobnie jak wyznaczona funkcja komórek β , stężenia C-peptydu nie różniły się znamienne na dużych wysokościach i na poziomie morza. Komórki β wydzielają C-peptyd i insulinę w równomolowych ilościach, ale ponieważ nie ma wątrobowej eliminacji C-peptydu z krwi obwodowej, jego stężenia lepiej odzwierciedlają funkcję wydzielniczą komórek β [19].

Stężenia proinsuliny były niższe na dużych wysokościach niż na poziomie morza. W warunkach prawidłowych około 3% proinsuliny nie ulega prze-

mianie (poprzez odszczepienie fragmentu łańcucha) do insuliny i C-peptydu, dlatego jej obecność można stwierdzić w krążeniu wrotnym. W cukrzycy stężenia proinsuliny wzrastają, odzwierciedlając uszkodzenie komórek β [20]. W badanej populacji zamieszkującej na dużych wysokościach stwierdzono zjawisko odwrotne, co sugeruje, że funkcja komórek β jest dobra.

Pomimo podobnego wydzielania insuliny, insulinemia na czczo była niższa u kobiet przebywających na dużych wysokościach w porównaniu z wartościami stwierdzanymi u pacjentek mieszkających na poziomie morza. Może się to wiązać ze zwiększonym usuwaniem insuliny przez wątrobę lub łożysko. Na dużych wysokościach stosunek C-peptyd-insulina był istotnie wyższy niż na poziomie morza zarówno u kobiet ciężarnych, jak i niebędących w ciąży. Może to sugerować, że większa część wydzielonej insuliny jest wychwytywana przez wątrobę. Przy nagłym przeniesieniu na dużą wysokość zwiększa się przepływ krwi przez wątrobę [21], ale w żadnym badaniu nie oceniano wątrobowego klirensu insuliny podczas ciąży u kobiet przebywających na dużych wysokościach. Z kolei alternatywna w takich warunkach eliminacja insuliny przez łożysko może być zwiększona. Łožysko i powierzchnia kosmków łożyskowych, które zawierają czynne komórki łożyskowe u kobiet ciężarnych mieszkających na dużych wysokościach, są większe niż u ciężarnych mieszkających na poziomie morza [22]. Istnieją pewne dane pozwalające sądzić, że u kobiet w ciąży mieszkających na poziomie morza ten zwiększony obrót może być skutkiem rozkładu insuliny przez łożysko [23], ale liczne badania sugerują, że wychwyt insuliny przez łożysko u gatunków rodzących jeden płód (takich jak człowiek) może nie być na tyle duży, aby zwiększyć przemianę matczynej insuliny w wykrywalnym stopniu [24].

Urodzeniowa masa ciała zależy od dostępności zarówno tlenu, jak i glukozy. Spadek urodzeniowej masy ciała wraz z wysokością nad poziomem morza ogólnie wiąże się z hipoksją hipoksemiczną [25–27]. W wielu pracach opisano związek pomiędzy urodzeniową masą ciała a metabolizmem glukozy u matki oraz ujemną korelację pomiędzy wrażliwością na insulinę a urodzeniową masą ciała na poziomie morza [28]. Dlatego obserwacje autorów wykazujące niską glikemię na czczo, związaną z wysoką obwodową wrażliwością na insulinę na dużych wysokościach, mogą częściowo tłumaczyć niższą urodzeniową masę ciała dzieci matek mieszkających na dużych wysokościach.

PIŚMIENNICTWO

1. Kautzky-Willer A., Prager R., Waldhausl W., Pacini G., Thomaeseth K., Wagner O.F., Ulm M., Strelci C., Ludvik B.: Pronounced insulin resistance and inadequate b-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care* 1997; 20: 1717–1723.
2. Mills J.L., Jovanovic L., Knopp R., Aarons J., Conley M., Park E., Lee Y.J., Holmes L., Simpson J.L., Metzger B.: Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. *Metabolism* 1998; 47: 1140–1144.
3. Economides D.L., Nicolaides K.H.: Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestational-age fetuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 160: 385–389.
4. Brooks G.A., Butterfield G.E., Wolfe R.R., Groves B.M., Mazzeo R.S., Sutton J.R., Wolfel E.E., Reeves J.T.: Increased dependence on blood glucose after acclimatization to 4,300 m. *J. Appl. Physiol.* 1991; 70: 919–927.
5. Braun B., Mawson J.T., Muza S.R., Dominick S.B., Brooks G.A., Horning M.A., Rock P.B., Moore L.G., Mazzeo R.S., Ezeji-Okoye S.C., Butterfield G.E.: Women at altitude: carbo-hydrate utilization during exercise at 4,300 m. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 246–256.
6. Krampel E., Kametas N., Cacho Zegarra A., Roden M., Nicolaides K.H.: Maternal blood glucose at high altitude. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2001. In press.
7. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
8. Tang Z., Du X., Louie R.F., Kost G.J.: Effects of pH on glucose measurements with hand held glucose meters and a portable glucose analyzer for point-of-care testing. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2000; 124: 577–582.
9. Louie R.F., Tang Z., Sutton D.V., Lee J.H., Kost G.J.: Point-of-care glucose testing: effects of critical care variables, influence of reference instruments, and a modular glucose meter design. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2000; 124: 257–266.
10. Clark M.L., Humphreys S.M., Frayn K.N.: Stability of plasma glucose during storage. *Ann. Clin. Biochem.* 1990; 27: 373–377.
11. Clapp J.F.: Maternal physiologic adaptations to early human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159: 1456–1460.
12. Kalkhoff R.K., Richardson B.L., Beck P.: Relative effects of pregnancy, human placental lactogen and prednisolone on carbohydrate tolerance in normal and subclinical diabetic subjects. *Diabetes* 1969; 18: 153–163.
13. Freinkel N.: Banting Lecture 1980: Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980; 29: 1023–1035.
14. Zamudio S., Palmer S.K., Dahms T.E., Berman J.C., McCullough R.G., McCullough R.E., Moore L.G.: Blood volume expansion, preeclampsia, and infant birth weight at high altitude. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75: 1566–1573.
15. McClelland G.B., Hochachka P.W., Weber J.M.: Carbohydrate utilization during exercise after high-altitude acclimation: a new perspective. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 10288–10293.
16. Catalano P.M., Tyzbir E.D., Wolfe R.R., Roman N.M., Amiri S.B., Sims E.A.: Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 913–919.
17. Hermans M.P., Levy J.C., Morris R.J., Turner R.C.: Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia* 1999; 42: 678–687.
18. Levy J., Manley S., Sutton P., Camps I.: β -cell function assessed by the hyperglycaemic clamp: reproducibility compared with HOMA analysis from fasting values, and factors influencing variability (Abstract). *Diabetes* 1995; 44: 89A.

19. Bonser A.M., Garcia-Webb P.: C-peptide measurement: methods and clinical utility. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1984; 19: 297–352.
20. Kahn S.E., Halban P.A.: Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1725–1732.
21. Ramsoe K., Jarnum S., Preisig R., Tauber J., Tygstrup N., Westergaard H.: Liver function and blood flow at high altitude. *J. Appl. Physiol.* 1970; 28: 725–727.
22. Ali K.Z.: Stereological study of the effect of altitude on the trophoblast cell populations of human term placental villi. *Placenta* 1997; 18: 447–450.
23. Freinkel N., Goodner C.J.: Carbohydrate metabolism in pregnancy. I. The metabolism of insulin by human placental tissue. *J. Clin. Invest.* 1960; 39: 116–131.
24. Metzger B.E., Rodeck C., Freinkel N., Price J., Young M.: Transplacental arteriovenous gradients for glucose, insulin, glucagon and placental lactogen during normoglycaemia in human pregnancy at term. *Placenta* 1985; 6: 347–354.
25. Jensen G.M., Moore L.G.: The effect of high altitude and other risk factors on birth weight: independent or interactive effects? *Am. J. Pub. Health* 1997; 87: 1003–1007.
26. Moore L.G., Brodeur P., Chumbe O., J.D.B., Hofmeister S., Monge C.: Maternal hypoxic ventilatory response, ventilation, and infant birth weight at 4,300 m. *J. Appl. Physiol.* 1986; 60: 1401–1406.
27. Krampł E., Lees C., Bland J.M., Espinoza Dorado J., Moscoso G., Campbell S.: Fetal biometry at 4,300 m compared to sea level in Peru. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2000; 16: 9–18.
28. Catalano P.M., Drago N.M., Amini S.B.: Maternal carbohydrate metabolism and its relationship to fetal growth and body composition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172: 1464–1470.