

Anna Zielińska-Maciulewska, Adam Krętowski, Małgorzata Szlachowska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych w Białymstoku

Insulinooporność i adaptacja komórek beta trzustki podczas ciąży

Insulin resistance and adaptation of pancreatic beta cells during pregnancy

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Zielińska-Maciulewska A, Krętowski A, Szlachowska M. Insulin resistance and adaptation of pancreatic beta cells during pregnancy. *Clin Diabetol* 2018; 7, 5: 222–229. DOI: 10.5603/DK.2018.0022.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Insulinooporność jest to zmniejszona wrażliwość tkanek na insulinę. U kobiet w trakcie ciąży w kolejnych trymestrach dochodzi do wzrostu insulinooporności pod wpływem hormonów produkowanych przez łożysko oraz wielu różnych nie do końca jeszcze poznanych czynników. W związku z narastającą insulinoopornością zwiększają się ilość i masa komórek beta oraz następuje wzrost wydzielania insuliny, dzięki czemu utrzymane zostają homeostaza glukozy i prawidłowy rozwój płodu. W przypadku, gdy dochodzi do zbyt dużego wzrostu insulinooporności, niewystarczającej kompensacji komórek beta trzustki lub obniżenia ich funkcji, zwiększa się glikemia i rozwija się cukrzyca ciążowa. Celem niniejszej pracy jest analiza czynników wpływających na insulinooporność i adaptację komórek beta trzustki podczas ciąży oraz metod oceny insulinooporności.

Słowa kluczowe: insulinooporność, ciąża, adipokiny, cukrzyca ciążowa, adaptacja komórek beta trzustki w ciąży

ABSTRACT

Insulin resistance is described as reduced sensitivity of the body tissues to insulin. In pregnant women insulin resistance increases during each trimester of pregnancy due to the hormones produced by the placenta and many other factors which are not yet fully recognised. Growing insulin resistance leads to an increase in beta cell mass and number and insulin secretion, which helps to maintain glucose homeostasis and normal foetal development. However, in cases of severe insulin resistance, insufficient compensation of pancreatic beta cells or reduced pancreatic beta-cell function, glycaemic levels are increased and gestational diabetes mellitus develops.

The aim of the present review is to analyse the factors affecting insulin resistance and the adaptation of pancreatic beta cells during pregnancy and methods of insulin resistance assessment.

Key words: insulin resistance, pregnancy, adipokines, gestational diabetes mellitus, adaptation of pancreatic beta cells in pregnancy

Wstęp

Insulinooporność jest to zmniejszona wrażliwość tkanek na działanie insuliny: głównie mięśni, tkanki tłuszczowej i wątroby, co w konsekwencji doprowadza do zaburzeń metabolizmu węglowodanów, lipidów i białek. Zwiększone stężenia insuliny u chorych z insulinoopornością mają ponadto działanie mitogenne. Zaburzenie to występuje u pacjentów z otyłością, cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, zespołem poli-

Adres do korespondencji:

lek. Anna Zielińska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok

Tel.: 85 831 82 39, faks: 85 744 76 11

e-mail: z.aneczka@buziaczek.pl

Nadesłano: 28.08.2018

Przyjęto do druku: 11.09.2018

cystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) oraz cukrzycą ciążową (GDM, *gestational diabetes mellitus*). U zdrowych kobiet w czasie trwania ciąży dochodzi do stopniowego wzrostu insulinooporności pod wpływem działania hormonów produkowanych przez łożysko: laktogenu łożyskowego (hPL, *human placental lactogen*), estrogenów, progesteronów, gonadotropiny kosmówkowej (hCG, *human chorionic gonadotropin*), hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), prolaktyny (PRL) i kortyzolu [1, 2]. Łožysko produkuje też znaczne ilości cytokin, które produkowane są również przez tkankę tłuszczową, czyli adipokin, jak np. leptyna i czynnik martwicy nowotworów α (TNF α , *tumor necrosis factor α*) [3]. Powoduje to liczne zmiany metaboliczne, które ułatwiają dostarczanie składników energetycznych dla rozwijającego się płodu.

W związku z narastającą insulinoopornością zwiększają się ilość i masa komórek beta trzustki oraz wydzielanie insuliny. Dzięki temu zachowana zostaje homeostaza stężenia glukozy, która jest podstawowym substratem energetycznym, co warunkuje prawidłowy rozwój płodu. Transport glukozy przez łożysko odbywa się przy pomocy dyfuzji ułatwionej, zgodnie z gradientem stężeń, dlatego ilość glukozy dostarczonej płodowi zależy od jej stężenia w surowicy krwi matki.

U zdrowych kobiet w III trymestrze ciąży stopień insulinooporności jest porównywalny do chorych na cukrzycę typu 2. W trakcie ciąży insulinooporność obniża się o ok. 50–60% [4]. W przypadku zbyt dużego wzrostu insulinooporności, niewystarczającej kompensacji komórek beta trzustki (niewystarczającego przyrostu wydzielania insuliny) lub obniżenia funkcji komórek beta trzustki dochodzi do wzrostu glikemii i rozwoju GDM [5].

Wiele badań na zwierzętach potwierdza wzrost ilości i wielkości komórek beta podczas ciąży. Nieliczne badania oceniają funkcję komórek beta i czynniki wpływające na mechanizmy kompensacyjne u kobiet w ciąży. W niniejszej pracy poglądowej autorzy skupiają się na metodach oceny insulinooporności, czynnikach wpływających na insulinooporność w okresie ciąży oraz adaptacji komórek beta trzustki podczas ciąży.

Metody oceny insulinooporności i insulinooporności

Metodę referencyjną służącą ocenie insulinooporności stanowi hiperinsulinemiczna euglikemiczna klamra metaboliczna, której wykonanie u kobiet w ciąży jest trudne ze względów etycznych [6]. Najłatwiejszym i najczęściej stosowanym wskaźnikiem insulinooporności jest wskaźnik HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*), wyliczany ze wzoru $HOMA-IR = (\text{stężenie glukozy na czczo [mg/dl]} \times \text{stężenie insuliny}$

na czczo [mjm./l])/405 [7]. Bardziej adekwatnym badaniem o udowodnionej bardzo dobrej korelacji z klamrą metaboliczną jest indeks insulinooporności (IS_{OGTT} , *insulin sensitivity oral glucose tolerance test*) Matsudy, oparty na wynikach doustnego testu obciążenia 75 g glukozy (OGTT) [8]. Wylicza się go ze wzoru: $IS_{OGTT} = 10,000/\sqrt{[(FPG \times FPI) \times (G \times I)]}$, gdzie FPG (*fasting plasma glucose*) — stężenie glukozy na czczo, FPI (*fasting plasma insulin*) — stężenie insuliny na czczo, G — średnie stężenie glukozy z OGTT, I — średnie stężenie insuliny z OGTT [9]. Najnowszy, proponowany przez Wagnera i wsp., wskaźnik insulinooporności stanowi indeks nieestryfikowanych kwasów tłuszczowych (*NEFA-index, non-esterified fatty acids-index*), w skład którego wchodzi: wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), stężenia insuliny z OGTT (0. min, 60. min i 120. min) i stężenie NEFA z OGTT (0. min i 120. min) [10]. Autorzy tego badania podkreślają, że stężenie NEFA jest ściśle związane z insulinoopornością. Wskaźnik *NEFA-index* został wyznaczony na podstawie porównania klamry metabolicznej i OGTT z użyciem stężenia insuliny oraz NEFA u osób zdrowych i niebędących w ciąży. Następnie obliczono, że jest on bardziej przydatny do wykazania zwiększonej insulinooporności u kobiet w ciąży niż inne dotychczas używane, np. indeks Matsudy.

Czynniki wpływające na insulinooporność w ciąży

Wyniki wielu prac potwierdziły, że insulinooporność w ciąży wiąże się z BMI, a więc również z ilością tkanki tłuszczowej przed ciążą i przyrostem masy ciała podczas ciąży [11–13]. Istnieją też dowody, że insulinooporność zależy od aktywności fizycznej sprzed ciąży i podczas ciąży [13]. Lacroix twierdzi, że jeżeli w okresie ciąży występują zaburzenia metabolizmu glukozy (GDM), świadczy to o istniejącej patologii dotyczącej insulinooporności lub wydzielania insuliny, co w przyszłości może doprowadzić do rozwoju cukrzycy, i dlatego ciąża jest „okienkiem” do identyfikacji kobiet ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 w przyszłości [2]. U kobiet w ciąży z nadwagą rozwój cukrzycy jest związany z insulinoopornością, która była większa już przed ciążą, a hormony i cytokiny wydzielane przez łożysko zwiększyły ją jeszcze bardziej i przyczyniły się do wystąpienia GDM. Natomiast u szczupłych kobiet, u których rozwija się cukrzyca GDM, oprócz narastającej insulinooporności pojawia się prawdopodobnie także defekt wydzielania insuliny [14].

W patogenezie GDM biorą udział dwa główne zaburzenia metaboliczne: insulinooporność i dysfunkcja komórek beta trzustki. Wyniki dotychczasowych badań klinicznych i eksperymentalnych wskazują, że dysfunkcja tkanki tłuszczowej prowadzi do zaburze-

nia produkcji cytokin będących istotnymi czynnikami rozwoju GDM. Do tej pory dobrze udokumentowane zostało znaczenie kilku hormonów produkowanych przez tkankę tłuszczową. Najdokładniej poznano rolę: leptyny, adiponektyny, rezystyny oraz cytokin prozapalnych (TNF α , interleukiny 6 oraz białka C-reaktywnego).

Leptyna reguluje ilość tkanki tłuszczowej i masę ciała poprzez hamowanie wydzielania neuropeptydu Y w podwzgórzu, ale również w tkance tłuszczowej, w wątrobie i innych narządach [15]. Produkowana jest głównie w tkance tłuszczowej, ale również przez łożysko [5, 16]. Stężenie leptyny zwiększa się wraz ze wzrostem ilości tkanki tłuszczowej, masy ciała i hiperinsulinemii [17]. Substancja ta hamuje wydzielanie insuliny z komórek beta trzustki. W okresie ciąży jej stężenie wzrasta w I i II trymestrze, osiągając szczyt w 28. tygodniu, i jest 2–3 krotnie wyższe niż u kobiet niebędących w ciąży. W III trymestrze stężenie leptyny się stabilizuje [17, 18]. Istnieją różne opinie na temat roli leptyny w rozwoju GDM, jednak większość wyników potwierdza, że hiperleptynemia w I trymestrze jest predyktorem GDM [5, 17, 19].

Rola adiponektyny również jest dość dobrze poznana. Jej stężenie jest odwrotnie proporcjonalne do ilości tkanki tłuszczowej, BMI i insulinooporności [16, 20]. Produkcja adiponektyny zachodzi głównie w adipocytach, ale też w syncytiotrofoblaście łożyska [5, 16]. Substancja ta zwiększa wrażliwość tkanek na działanie insuliny. W ciąży fizjologicznej w kolejnych trymestrach stężenie adiponektyny się zmniejsza [4, 21, 22]. Wiele badań wykazało, że u kobiet z GDM jest ono niższe niż w grupie kontrolnej [20, 23–25]. Wykazano także, że niskie stężenie tego związku w pierwszych tygodniach ciąży stanowi predyktor rozwoju GDM [19, 20, 26, 27].

Stężenie rezystyny w ciąży fizjologicznej wzrasta w III trymestrze. Przypuszcza się, że wpływa ona na gospodarkę węglowodanową i rozwój insulinooporności. Rezystyna jest związana z ilością tkanki tłuszczowej, wzrost jej stężenia w trakcie ciąży wiąże się prawdopodobnie z przyrostem masy ciała [17]. Rola tej substancji w insulinooporności oraz w rozwoju GDM nie jest jednak jasna i zdania na ten temat są podzielone [24, 28–34].

Czynnik TNF α to cytokina prozapalna, która zmniejsza wrażliwość na insulinę i hamuje jej wydzielanie z komórek beta trzustki. Wykazano pozytywną korelację TNF α z ilością tkanki tłuszczowej oraz spadek jego stężenia po odchudzaniu i zmniejszeniu masy ciała [5]. Substancja ta jest produkowana przez łożysko i stanowi potencjalny mediator insulinooporności w czasie ciąży [3]. Badania przeprowadzone u kobiet w ciąży wykazały, że stężenie tej cytokiny wzrasta w II i III trymestrze u pacjentek z GDM i w większości analiz stwierdzono

wyższe jej stężenia u pacjentek z GDM w porównaniu z grupą kontrolną [35–37]. Ponadto stwierdzono dodatnie korelacje z BMI i insulinoopornością oraz ujemne korelacje z insulinoopornością [3, 5].

Nadal trwają badania na temat wielu innych, nie do końca dobrze poznanych cytokin i adipokin mogących brać udział w rozwoju GDM, których stężenie zmienia się w ciąży, jak np. betatrofina, omentyna-1, chemeryna, fetuina-A, fetuina-B, czynników wzrostu fibroblastów 19 i 21 (FGF19, *fibroblast growth factor* 19, FGF21, *fibroblast growth factor* 21), białek wiążących kwasy tłuszczowe (FABP4, *fatty acid-binding protein* 4) oraz białek wiążących retinol (RBP-4, *retinol-binding protein*).

Niedawno odkrytym hormonem jest betatrofina, produkowana w wątrobie i tkance tłuszczowej [38]. Bierze ona udział w metabolizmie lipidów i jest związana z insulinoopornością [39, 40]. Wykazano również, że jej stężenie jest podwyższone w przypadku cukrzycy typu 2, otyłości i cukrzycy ciążowej [41–46]. W pierwszym prospektywnym badaniu zdrowych kobiet w ciąży i po porodzie wykazano, że pomimo narastającej insulinooporności i wzrastającego stężenia triglicerydów stężenie betatrofiny u kobiet w trakcie ciąży znacząco się obniża i rośnie 3 miesiące po porodzie, osiągając wartość jak w grupie kontrolnej zdrowych kobiet niebędących w ciąży [47].

Białko wiążące kwasy tłuszczowe — FABP4 — jest ważnym nośnikiem wewnątrzkomórkowych kwasów tłuszczowych [48]. Jego rola w rozwoju zaburzeń metabolicznych, cukrzycy typu 2 oraz insulinooporności w okresie ciąży i GDM stanowi przedmiot zainteresowania wielu naukowców. Związek ten prawdopodobnie jest ważny w utrzymaniu homeostazy glukozy, jego zwiększone stężenie powoduje mniejszy wychwyt i utylizację glukozy przez komórki mięśni i wątroby [49]. W jednej z prac wykazano, że wyższe stężenie FABP4 wiąże się z większą insulinoopornością u chorych z GDM, co może być jednym z patomechanizmów rozwoju GDM [48]. W kolejnych badaniach obejmujących większe grupy pacjentek potwierdzono, że FABP4 ma związek z insulinoopornością w okresie ciąży, jego wyższe stężenie w I trymestrze wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju GDM i może być wczesnym markerem GDM [49–51].

Kolejnymi ważnymi cytokinami w patogenezie GDM są czynniki wzrostu fibroblastów 19 i 21 (FGF19, FGF21). Czynnik FGF19 jest wydzielany głównie w jelicie cienkim i ma działanie podobne do insuliny [52]. Czynnik FGF21 jest wydzielany przez tkankę tłuszczową, trzustkę i wątrobę, ma działanie podobne do glukagonu, jednak obie te cząsteczki stymulują wychwyt glukozy przez adipocyty, przez co wiążą się one z poprawą tolerancji glukozy [52, 53]. Obserwacja

stężenia tych adipokiny u kobiet w II trymestrze ciąży wykazała obniżone stężenie FGF19 i podwyższone stężenie FGF21 u chorych z GDM [52]. W III trymestrze stężenie FGF21 w surowicy nie różni się istotnie u kobiet z GDM i u zdrowych, jest natomiast istotnie wyższe w łożysku u kobiet z GDM [54]. Obie adipokiny są znacząco związane z insulinoopornością [52, 53]. Być może zmniejszone stężenie FGF19 ma znaczenie w rozwoju GDM, podczas gdy wzrost stężenia FGF21 jest prawdopodobnie mechanizmem kompensującym to zaburzenie. Megia i wsp. wykazali, że stężenie FGF21 w krwi pępowinowej istotnie koreluje z BMI noworodka, a jego wartość w surowicy matki jest zbliżona do tej, jaka występuje w krwi pępowinowej [55]. W innej pracy wykazano, że stężenie FGF21 w surowicy kobiet w ciąży istotnie koreluje ze stężeniami insuliny na czczo, triglicerydów i wartością HOMA-IR, ale u chorych z GDM nie stwierdzono wyższego stężenia tej cytokiny [53].

Białko wiążące retinol — RBP-4 — jest wydzielane w wątrobie i tkance tłuszczowej. Wpływa na glukoneogenezę wątrobową i poprzez kinazę PEPCCK (*phosphoenolpyruvate carboxykinase*) osłabia działanie insuliny w mięśniach, przez co powoduje zwiększenie insulinooporności i bierze udział w patogenezie cukrzycy typu 2 [56, 57]. Tę adipokinę bada się też jako marker insulinooporności i rozwoju GDM, jednak wyniki badań w tym zakresie u kobiet w ciąży są sprzeczne [58–64]. W metaanalizie Hu i wsp. obejmującej ponad 1200 pacjentek oraz w metaanalizie, którą przeprowadzili Huang i wsp., stwierdzono, że RBP4 jest związane z GDM [65, 66], dlatego potrzebne są pogłębione badania nad zachowaniem się jego stężeń podczas poszczególnych trymestrów ciąży i po porodzie.

Omentyna-1 również jest adipokiną produkowaną w tkance tłuszczowej i łożysku. Wykazuje korzystny wpływ na insulinowrażliwość. Jej niższe stężenia stwierdzono u osób z insulinoopornością: otyłych, z cukrzycą typu 2, PCOS oraz GDM [67–69]. Najwyższe stężenia w okresie ciąży odnotowywano w I trymestrze, a niższe w II trymestrze [70]. Barker i wsp. wykazali, że u otyłych kobiet stężenia omentyny-1 są wyższe w łożysku niż w tkance tłuszczowej [71]. Autorzy tego badania wykazali również, że stężenie tej substancji jest znacząco niższe u nieotyłych kobiet z GDM w porównaniu z nieotyłymi kobietami w ciąży z prawidłową tolerancją glukozy, ale nie stwierdzili różnicy między kobietami otyłymi z GDM i z prawidłową tolerancją glukozy [71]. Wykazano, że stężenie omentyny-1 poniżej 38 ng/ml wiąże się z 4-krotnie większym ryzykiem rozwoju GDM [67]. W badaniu prospektywnym obejmującym kobiety w II i III trymestrze ciąży nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu omentyny-1 w osoczu kobiet zdrowych i z GDM, wykazano natomiast istotnie niższe stężenie

omentyny-1 we krwi pępowinowej noworodków i matek z GDM [72]. Istnieją tylko pojedyncze doniesienia na temat zachowania się stężenia omentyny-1 u kobiet w ciąży, ale większość z nich potwierdza, że niższe stężenia występują u chorych z GDM i są prawdopodobnie związane z insulinoopornością w czasie ciąży.

Chemeryna jest adipokiną produkowaną przez różne tkanki, a w szczególności przez tkankę tłuszczową [73]. Jest również wydzielana przez łożysko [74]. W badaniu obejmującym bardzo małą grupę kobiet (9 chorych z GDM i 8 zdrowych kobiet w ciąży) wykazano, że stężenia chemeryny w III trymestrze ciąży i 3 miesiące po porodzie istotnie się różnią w obu grupach. U kobiet z GDM są istotnie niższe i nie zmieniają się po porodzie, u zdrowych kobiet natomiast znacznie się obniżają po porodzie [75]. Kolejne badania tego nie potwierdziły, lecz wykazały istotnie statystycznie wyższe stężenia chemeryny u chorych z GDM w porównaniu ze zdrowymi kobietami [76–78]. Jednak w badaniu Pfau D. i wsp. nie stwierdzono tych różnic [79]. W badaniu obejmującym największą grupę pacjentek (208 chorych z GDM i 300 kobiet stanowiących grupę kontrolną) odnotowano znacząco (7-krotnie) wyższe stężenia chemeryny u pacjentek z GDM oraz jej silną korelację z HOMA-IR, glikemią na czczo i masą urodzeniową noworodka [80]. W kilku badaniach również wykazano dodatnie korelacje chemeryny z HOMA-IR [77, 79]. W trakcie ciąży stężenie chemeryny wzrasta zarówno u zdrowych kobiet, jak i u kobiet z GDM [78]. W III trymestrze u pacjentek z GDM stężenie chemeryny jest istotnie wyższe we krwi obwodowej, krwi pępowinowej, tkance tłuszczowej oraz w łożysku [79, 81]. Wahania stężeń chemeryny podczas ciąży i jej istotne korelacje ze wskaźnikiem insulinooporności mogą wskazywać na istotne znaczenie tego związku w rozwoju GDM.

Pojedyncze badania wykazały, że stężenia fetuiny-A i fetuiny-B u kobiet w ciąży z GDM są wyższe niż u kobiet w ciąży bez zaburzeń węglowodanowych. Stężenia fetuiny-A i fetuiny-B obniżają się znacząco po porodzie [82, 83]. Wykazano istotne korelacje stężenia fetuiny-A z wartością HbA1c, stężeniami cholesterolu i triglicerydów [82]. Natomiast stężenie fetuiny-B istotnie koreluje z HOMA-IR, stężeniami insuliny na czczo i wolnych kwasów tłuszczowych [83]. Adipokiny te mogą też odgrywać znaczącą rolę w nasilaniu insulinooporności i rozwoju zmian metabolicznych w GDM [82, 83].

Kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na insulinooporność są hormony tarczycy, odpowiedzialne przede wszystkim za regulację bilansu energetycznego i metabolizm. Pojawiły się sugestie, że mogą one wpływać na rozwój insulinooporności w czasie ciąży [84]. Niskie stężenie wolnej tyroksyny (fT4) we wczesnym okresie ciąży jest związane ze zwiększonym ryzykiem

wystąpienia GDM [85]. Wykazano również, że kobiety z GDM cechują się wyższym ryzykiem wystąpienia choroby tarczycy i poporodowego zapalenia tarczycy [86].

Podsumowując, można stwierdzić, że adipokiny i hormony tarczycy są prawdopodobnie istotnymi czynnikami w patofizjologii insulinooporności i rozwoju GDM. W związku z małą liczebnością badań dotyczących niektórych cytokin i hormonów tarczycy w czasie ciąży, często obejmujących małe grupy kobiet, konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

Adaptacja komórek beta trzustki do wzrastającej insulinooporności podczas ciąży

Od I trymestru ciąży zwiększa się ilość komórek beta trzustki oraz nasila się ich funkcja, ponieważ w kolejnych okresach ciąży występuje zwiększone zapotrzebowanie na insulinę [87]. U myszy masa komórek beta trzustki podczas ciąży wzrasta 2–5-krotnie [88–90]. Van Assche i wsp. zbadali grupę 5 kobiet i stwierdzili, że obszar komórek beta w trzustce w okresie ciąży wzrósł 2,4-krotnie w porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży [91]. Butler i wsp. porównali morfologię komórek beta trzustki w większej grupie, obejmującej 18 pacjentek, które zmarły podczas ciąży, 6, które zmarły po porodzie, oraz 20 kobiet, które nie były w ciąży, i wykazali, że obszar komórek beta trzustki podczas ciąży wzrasta 1,4-krotnie, bez zmian w ich rozmiarze, w porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży [92]. Pacjentki w ciąży cechowały się większą liczbą mniejszych komórek beta trzustki i większą liczbą nowych wysepek z nowymi komórkami beta trzustki. Pojedyncze komórki produkujące insulinę występowały w części zewnątrzwydzielniczej trzustki u kobiet w ciąży i po porodzie częściej niż u kobiet niebędących w ciąży [92]. Różnice w wielkości i liczbie komórek beta u myszy i kobiet mogą wynikać z długości trwania ciąży (3 tygodnie vs. 9 miesięcy) [90]. W proliferacji komórek beta w czasie ciąży u myszy kluczową rolę odgrywa laktogen łożyskowy, który działa przez receptor dla prolaktyny (PRLR) w komórkach beta trzustki, powodując wzrost ekspresji HTR2B — receptora dla serotoniny [89, 93–95]. Następnie bezpośrednio przed porodem i w okresie poporodowym, kiedy obniża się stężenie laktogenu łożyskowego, a rośnie stężenie PRL, komórki beta wracają do stanu sprzed ciąży, ponieważ pod wpływem PRL wzrasta ekspresja HTR1D, a obniża się ekspresja HTR2B. Serotonina jako neurotransmitter i hormon działający parakrynnie jest produkowana przez komórki beta trzustki podczas ciąży u myszy i działając na wyżej opisane receptory, bierze udział w regulacji proliferacji komórek beta. Takie działanie serotoniny potwierdzono, podając ją z zewnątrz do komórek beta

trzustki *in vitro*, co spowodowało indukcję proliferacji komórek beta [95]. Serotonina produkowana przez komórki beta trzustki ciężarnej myszy zwiększa również wydzielanie insuliny po posiłkach poprzez aktywację receptora HTR3A [96]. Blokada tego receptora ma wpływ na sekrecję insuliny i glikemię tylko u ciężarnych myszy, nie wywiera zaś takiego efektu u myszy nieciążarnych [96]. Kolejnym mechanizmem regulującym proliferację komórek beta u myszy jest autonomiczny układ nerwowy, na który wpływają centralne ośrodki regulacji przyjmowania pokarmów i metabolizmu [97].

Niestety nie jest dostępna odpowiednia liczba badań wśród ludzi i nie są znane dokładne mechanizmy, które odpowiadają za zwiększenie liczby komórek beta u ludzi. W badaniu *in vitro* na hodowlach komórkowych ludzkich komórek beta trzustki wykazano, że podanie zarówno PRL, laktogenu łożyskowego, jak i hormonu wzrostu powoduje zwiększenie wydzielania insuliny [98]. Komórki beta u ludzi mają inny potencjał proliferacyjny i prawdopodobnie nowe komórki beta powstają z komórek macierzystych, a nie z proliferacji istniejących komórek beta, jak u myszy [92]. Mechanizmy odpowiedzialne za proliferację komórek beta u ludzi nie są dobrze poznane, a ciąża jest dodatkowym czynnikiem utrudniającym pod względem etycznym przeprowadzenie takich badań, dlatego potrzebne są dalsze badania na hodowlach komórkowych, które być może pozwolą nam lepiej poznać czynniki wpływające na proliferację komórek beta u ludzi.

Wnioski

Biorąc pod uwagę wciąż narastający problem współczesnego świata, jakim jest epidemia otyłości i cukrzycy — zarówno GDM, jak i cukrzyca typu 2 — musimy dążyć do pogłębienia wiedzy na temat insulinooporności. Jest to konieczne, aby przybliżyć nas do znalezienia nowych rozwiązań terapeutycznych, które pozwolą na zmniejszenie powikłań związanych z insulinoopornością. Wiadomo, że z otyłością wiążą się zaburzenia produkcji adipokin, a u otyłych kobiet częściej występuje GDM, która niekorzystnie wpływa na rozwój płodu i zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 zarówno u matki, jak i u dziecka. Dlatego ważne są badania nad patogenezą GDM i szukanie nowych czynników mających znaczenie predykcyjne i pozwalających na prowadzenie badań przesiewowych u kobiet zagrożonych, które należałoby objąć opieką specjalistyczną już przed koncepcją, tak aby uniknąć rozwoju GDM. Adipokiny są takimi potencjalnymi czynnikami, a najdokładniej zbadane zostały leptyna, adiponektyna, rezystyna i cytokiny prozapalne, których rolę opisano w niniejszym artykule. Jednak równie interesujące są pierwsze doniesienia na temat roli kolejnych czynników, takich jak: betatrofina,

omentyna-1, chemeryna, fetuina, FGF19, FGF21, FABP4 i RBP-4. Potrzebne są dalsze perspektywne badania, obejmujące większą liczbę kobiet, w celu ustalenia znaczenia tych czynników w rozwoju insulinooporności, nie tylko u kobiet w ciąży, ale także w populacji ogólnej.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67(2): 341–347, doi: 10.1210/jcem-67-2-341, indexed in Pubmed: 3292560.
- Lacroix M, Kina E, Hivert MF. Maternal/fetal determinants of insulin resistance in women during pregnancy and in offspring over life. *Curr Diab Rep.* 2013; 13(2): 238–244, doi: 10.1007/s11892-012-0360-x, indexed in Pubmed: 23307191.
- Kirwan JP, Hauquiel-De Mouzon S, Lepercq J, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes.* 2002; 51(7): 2207–2213, doi: 10.2337/diabetes.51.7.2207, indexed in Pubmed: 12086951.
- Catalano PM, Hoegh M, Minium J, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia.* 2006; 49(7): 1677–1685, doi: 10.1007/s00125-006-0264-x, indexed in Pubmed: 16752186.
- Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 488–499, doi: 10.1016/S2213-8587(13)70176-1.
- Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev.* 1985; 6(1): 45–86, doi: 10.1210/edrv-6-1-45, indexed in Pubmed: 3884329.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28(7): 412–419, doi: 10.1007/bf00280883, indexed in Pubmed: 3899825.
- Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan SC, et al. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2001; 24(9): 1602–1607, doi: 10.2337/diacare.24.9.1602, indexed in Pubmed: 11522706.
- Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999; 22(9): 1462–1470, doi: 10.2337/diacare.22.9.1462, indexed in Pubmed: 10480510.
- Wagner R, Fritsche L, Heni M, et al. A novel insulin sensitivity index particularly suitable to measure insulin sensitivity during gestation. *Acta Diabetol.* 2016; 53(6): 1037–1044, doi: 10.1007/s00592-016-0930-5, indexed in Pubmed: 27771766.
- Catalano PM, Roman-Drago NM, Amini SB, et al. Longitudinal changes in body composition and energy balance in lean women with normal and abnormal glucose tolerance during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179(1): 156–165, doi: 10.1016/s0002-9378(98)70267-4, indexed in Pubmed: 9704782.
- McIntyre HD, Chang AM, Callaway LK, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hormonal and metabolic factors associated with variations in insulin sensitivity in human pregnancy. *Diabetes Care.* 2010; 33(2): 356–360, doi: 10.2337/dc09-1196, indexed in Pubmed: 19880583.
- Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, et al. Pre-gravid physical activity and reduced risk of glucose intolerance in pregnancy: the role of insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70(4): 615–622, doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03393.x, indexed in Pubmed: 18793347.
- Catalano PM. Carbohydrate metabolism and gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37: 25–38.
- Triantafyllou GA, Paschou SA, Mantzoros CS. Leptin and Hormones: Energy Homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016; 45(3): 633–645, doi: 10.1016/j.ecl.2016.04.012, indexed in Pubmed: 27519135.
- Powe CE. Early Pregnancy Biochemical Predictors of Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2017; 17(2): 12, doi: 10.1007/s11892-017-0834-y, indexed in Pubmed: 28229385.
- Brink HS, van der Lely AJ, van der Linden J. The potential role of biomarkers in predicting gestational diabetes. *Endocr Connect.* 2016; 5(5): R26–R34, doi: 10.1530/EC-16-0033, indexed in Pubmed: 27492245.
- Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci.* 2009; 16(10): 921–937, doi: 10.1177/1933719109336614, indexed in Pubmed: 19474287.
- Wójcik M, Chmielewska-Kassassir M, Grzywnowicz K, et al. The relationship between adipose tissue-derived hormones and gestational diabetes mellitus (GDM). *Endokrynol Pol.* 2014; 65(2): 134–142, doi: 10.5603/EP.2014.0019, indexed in Pubmed: 24802737.
- Lacroix M, Battista MC, Doyon M, et al. Lower adiponectin levels at first trimester of pregnancy are associated with increased insulin resistance and higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013; 36(6): 1577–1583, doi: 10.2337/dc12-1731, indexed in Pubmed: 23300287.
- Paradisi G, Ianniello F, Tomei C, et al. Longitudinal changes of adiponectin, carbohydrate and lipid metabolism in pregnant women at high risk for gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol.* 2010; 26(7): 539–545, doi: 10.3109/09513591003632084, indexed in Pubmed: 20170346.
- Fuglsang J, Skjaerbaek C, Frystyk J, et al. A longitudinal study of serum adiponectin during normal pregnancy. *BJOG.* 2006; 113(1): 110–113, doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00792.x, indexed in Pubmed: 16398779.
- Ferreira AF, Rezende JC, Vaikousi E, et al. Maternal serum visfatin at 11–13 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2011; 57(4): 609–613, doi: 10.1373/clinchem.2010.159806, indexed in Pubmed: 21325104.
- Lain KY, Daftary AR, Ness RB, et al. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69(3): 407–411, doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03198.x, indexed in Pubmed: 18284645.
- Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, et al. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(5): 2306–2311, doi: 10.1210/jc.2003-031201, indexed in Pubmed: 15126557.
- Iliodromiti S, Sassarini J, Kelsey TW, et al. Accuracy of circulating adiponectin for predicting gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2016; 59(4): 692–699, doi: 10.1007/s00125-015-3855-6, indexed in Pubmed: 26768001.
- Thagaard IN, Krebs L, Holm JC, et al. Adiponectin and leptin as first trimester markers for gestational diabetes mellitus: a cohort study. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55(11): 1805–1812, doi: 10.1515/cclm-2017-0427, indexed in Pubmed: 28763297.
- Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66(3): 447–453, doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02761.x, indexed in Pubmed: 17302882.
- Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, et al. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2009; 25(4): 258–263, doi: 10.1080/09513590802653825, indexed in Pubmed: 19408175.
- Georgiou HM, Lappas M, Georgiou GM, et al. Screening for biomarkers predictive of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2008; 45(3): 157–165, doi: 10.1007/s00592-008-0037-8, indexed in Pubmed: 18496643.
- Palik E, Baranyi E, Melczer 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(3): 351–357, doi: 10.1016/j.diabres.2006.09.005, indexed in Pubmed: 17010469.
- Lowe LP, Metzger BE, Lowe WL, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Inflammatory mediators and glucose in preg-

- nancy: results from a subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(12): 5427–5434, doi: 10.1210/jc.2010-1662, indexed in Pubmed: 20843942.
33. 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(2): 173–178, doi: 10.1530/EJE-07-0671, indexed in Pubmed: 18230823.
 34. Lobo TF, Torloni MR, Gueuvoghlian-Silva BY, et al. Resistin concentration and gestational diabetes: a systematic review of the literature. *J Reprod Immunol.* 2013; 97(1): 120–127, doi: 10.1016/j.jri.2012.10.004, indexed in Pubmed: 23432878.
 35. Gao Xi, Yang Hx, Zhao Yi. Variations of tumor necrosis factor- α , leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl).* 2008; 121(8): 701–705, indexed in Pubmed: 18701022.
 36. López-Tinoco C, Roca M, Fernández-Deudero A, et al. Cytokine profile, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in women with late-onset gestational diabetes mellitus. *Cytokine.* 2012; 58(1): 14–19, doi: 10.1016/j.cyto.2011.12.004, indexed in Pubmed: 22200508.
 37. Atégbo JM, Grissa O, Yessoufou A, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(10): 4137–4143, doi: 10.1210/jc.2006-0980, indexed in Pubmed: 16849405.
 38. Zhang R, Abou-Samra AB. A dual role of lipasin (betatrophin) in lipid metabolism and glucose homeostasis: consensus and controversy. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13: 133, doi: 10.1186/s12933-014-0133-8, indexed in Pubmed: 25212743.
 39. Chen Xi, Lu P, He W, et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(1): E96–E100, doi: 10.1210/jc.2014-2300, indexed in Pubmed: 25303484.
 40. Zhang R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking. *Open Biol.* 2016; 6(4): 150272, doi: 10.1098/rsob.150272, indexed in Pubmed: 27053679.
 41. Wawrusiewicz-Kurylonek N, Telejko B, Kuzmicki M, et al. Increased Maternal and Cord Blood Betatrophin in Gestational Diabetes. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0131171, doi: 10.1371/journal.pone.0131171, indexed in Pubmed: 26115519.
 42. Abu-Farha M, Abubaker J, Noronha F, et al. Higher plasma betatrophin/ANGPTL8 level in Type 2 Diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance. *Sci Rep.* 2015; 5: 10949, doi: 10.1038/srep10949, indexed in Pubmed: 26077345.
 43. Ebert T, Kralisch S, Wurst U, et al. Betatrophin levels are increased in women with gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173(1): 1–7, doi: 10.1530/EJE-14-0815, indexed in Pubmed: 25850828.
 44. Espes D, Martinell M, Carlsson PO. Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 323407, doi: 10.1155/2014/323407, indexed in Pubmed: 24963292.
 45. Fu Z, Berhane F, Fite A, et al. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Scientific Reports.* 2014; 4(1), doi: 10.1038/srep05013.
 46. Hu H, Sun W, Yu S, et al. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2014; 37(10): 2718–2722, doi: 10.2337/dc14-0602, indexed in Pubmed: 25024395.
 47. Zielińska A, Maciulewski R, Siewko K, et al. Levels of betatrophin decrease during pregnancy despite increased insulin resistance, beta-cell function and triglyceride levels. *Diabetes Metab.* 2016; 42(6): 409–415, doi: 10.1016/j.diabet.2016.07.029, indexed in Pubmed: 27555469.
 48. Li Yy, Xiao R, Li Cp, et al. Increased plasma levels of FABP4 and PTEN is associated with more severe insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 426–431, doi: 10.12659/MSM.892431, indexed in Pubmed: 25659997.
 49. Zhang Y, Zhang HH, Lu JH, et al. Changes in serum adipocyte fatty acid-binding protein in women with gestational diabetes mellitus and normal pregnant women during mid- and late pregnancy. *J Diabetes Investig.* 2016; 7(5): 797–804, doi: 10.1111/jdi.12484, indexed in Pubmed: 27181269.
 50. Ning H, Tao H, Weng Z, et al. Plasma fatty acid-binding protein 4 (FABP4) as a novel biomarker to predict gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2016; 53(6): 891–898, doi: 10.1007/s00592-016-0867-8, indexed in Pubmed: 27147422.
 51. Tu WJ, Guo M, Shi XD, et al. First-Trimester Serum Fatty Acid-Binding Protein 4 and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(5): 1011–1016, doi: 10.1097/AOG.0000000000002310, indexed in Pubmed: 29016489.
 52. Wang D, Zhu W, Li J, et al. Serum concentrations of fibroblast growth factors 19 and 21 in women with gestational diabetes mellitus: association with insulin resistance, adiponectin, and polycystic ovary syndrome history. *PLoS One.* 2013; 8(11): e81190, doi: 10.1371/journal.pone.0081190, indexed in Pubmed: 24260557.
 53. Stein S, Stepan H, Kratzsch J, et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus in relation to insulin resistance and dyslipidemia. *Metabolism.* 2010; 59(1): 33–37, doi: 10.1016/j.metabol.2009.07.003, indexed in Pubmed: 19699495.
 54. Dekker Nitert M, Barrett HL, Kubala MH, et al. Increased placental expression of fibroblast growth factor 21 in gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(4): E591–E598, doi: 10.1210/jc.2013-2581, indexed in Pubmed: 24432989.
 55. Megia A, Gil-Lluis P, Náf S, et al. Cord blood FGF21 in gestational diabetes and its relationship with postnatal growth. *Acta Diabetol.* 2015; 52(4): 693–700, doi: 10.1007/s00592-014-0705-9, indexed in Pubmed: 25604041.
 56. Abetew DF, Qiu C, Fida NG, et al. Association of retinol binding protein 4 with risk of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 99(1): 48–53, doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.023, indexed in Pubmed: 23153527.
 57. Zhaoxia L, Mengkai Du, Qin F, et al. Significance of RBP4 in patients with gestational diabetes mellitus: a case-control study of Han Chinese women. *Gynecol Endocrinol.* 2014; 30(2): 161–164, doi: 10.3109/09513590.2013.871515, indexed in Pubmed: 24397358.
 58. Chan TF, Chen HS, Chen YC, et al. Increased serum retinol-binding protein 4 concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Reprod Sci.* 2007; 14(2): 169–174, doi: 10.1177/1933719106298407, indexed in Pubmed: 17636228.
 59. Krzyzanowska K, Zeman L, Krugluger W, et al. Serum concentrations of retinol-binding protein 4 in women with and without gestational diabetes. *Diabetologia.* 2008; 51(7): 1115–1122, doi: 10.1007/s00125-008-1009-9, indexed in Pubmed: 18437353.
 60. Choi SH, Kwak SH, Youn BS, et al. High plasma retinol binding protein-4 and low plasma adiponectin concentrations are associated with severity of glucose intolerance in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(8): 3142–3148, doi: 10.1210/jc.2007-1755, indexed in Pubmed: 18492757.
 61. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Mirzaei K, et al. Association between retinol-binding protein 4 concentrations and gestational diabetes mellitus and risk of developing metabolic syndrome after pregnancy. *Reprod Sci.* 2010; 17(2): 196–201, doi: 10.1177/1933719109351097, indexed in Pubmed: 19897788.
 62. Klein K, Bancher-Todesca D, Leipold H, et al. Retinol-binding protein 4 in patients with gestational diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt).* 2010; 19(3): 517–521, doi: 10.1089/jwh.2009.1615, indexed in Pubmed: 20156079.
 63. Su YX, Hong J, Yan Q, et al. Increased serum retinol-binding protein-4 levels in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2010; 36(6 Pt 1): 470–475, doi: 10.1016/j.diabet.2010.06.006, indexed in Pubmed: 21109476.
 64. Khovidhunkit W, Pruksakorn P, Plengpanich W, et al. Retinol-binding protein 4 is not associated with insulin resistance in pregnancy. *Metabolism.* 2012; 61(1): 65–69, doi: 10.1016/j.metabol.2011.05.019, indexed in Pubmed: 21741059.
 65. Hu S, Liu Q, Huang X, et al. Serum level and polymorphisms of retinol-binding protein-4 and risk for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16: 1–11, doi: 10.1186/s12884-016-0838-7, indexed in Pubmed: 26975349.
 66. Huang QT, Huang Q, Luo W, et al. Circulating retinol-binding protein 4 levels in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(5): 337–344, doi: 10.3109/09513590.2015.1005594, indexed in Pubmed: 25703255.

67. Abell SK, Shorakae S, Harrison CL, et al. The association between dysregulated adipocytokines in early pregnancy and development of gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017; 33(8): e2926, doi: 10.1002/dmrr.2926, indexed in Pubmed: 28806491.
68. Lis I, Pilariski Ł, Bogdański P. Omentin — a newly-discovered adipocytokine in insulin resistance pathogenesis. *Pol Merkur Lekarski*. 2015; 39(229): 56–60, indexed in Pubmed: 26277181.
69. Aktas G, Alcelik A, Ozlu T, et al. Association between omentin levels and insulin resistance in pregnancy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014; 122(3): 163–166, doi: 10.1055/s-0034-1370917, indexed in Pubmed: 24643693.
70. Abell SK, De Courten B, Boyle JA, et al. Inflammatory and Other Biomarkers: Role in Pathophysiology and Prediction of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(6): 13442–13473, doi: 10.3390/ijms160613442, indexed in Pubmed: 261110385.
71. Barker G, Lim R, Georgiou HM, et al. Omentin-1 is decreased in maternal plasma, placenta and adipose tissue of women with pre-existing obesity. *PLoS One*. 2012; 7(8): e42943, doi: 10.1371/journal.pone.0042943, indexed in Pubmed: 22952622.
72. Franz M, Polterauer M, Springer S, et al. Maternal and neonatal omentin-1 levels in gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 297(4): 885–889, doi: 10.1007/s00404-018-4652-5, indexed in Pubmed: 29335783.
73. Görkem Ü, Küçükler FK, Toğrul C, et al. Are adipokines associated with gestational diabetes mellitus? *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016; 17(4): 186–190, doi: 10.5152/jtgga.2016.16112, indexed in Pubmed: 27990086.
74. van Poppel MNM, Zeck W, Ulrich D, et al. Cord blood chemerin: differential effects of gestational diabetes mellitus and maternal obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80(1): 65–72, doi: 10.1111/cen.12140, indexed in Pubmed: 23286837.
75. Hare KJ, Bonde L, Svare JA, et al. Decreased plasma chemerin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2014; 31(8): 936–940, doi: 10.1111/dme.12436, indexed in Pubmed: 24628007.
76. Zhang J, Chi H, Xiao H, et al. Interleukin 6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), Inflammation and Metabolism in Gestational Diabetes Mellitus in Inner Mongolia. *Med Sci Monit*. 2017; 23: 4149–4157, doi: 10.12659/msm.903565, indexed in Pubmed: 28846666.
77. Li XM, Ji H, Li CJ, et al. Chemerin expression in Chinese pregnant women with and without gestational diabetes mellitus. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015; 76(1): 19–24, doi: 10.1016/j.ando.2014.10.001, indexed in Pubmed: 25627894.
78. Yang X, Quan X, Lan Y, et al. Serum chemerin level during the first trimester of pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33(10): 770–773, doi: 10.1080/09513590.2017.1320382, indexed in Pubmed: 28454507.
79. Pfau D, Stepan H, Kratzsch J, et al. Circulating levels of the adipokine chemerin in gestational diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr*. 2010; 74(1): 56–61, doi: 10.1159/000282114, indexed in Pubmed: 20424419.
80. Fatima SS, Alam F, Chaudhry B, et al. Elevated levels of chemerin, leptin, and interleukin-18 in gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30(9): 1023–1028, doi: 10.1080/14767058.2016.1199671, indexed in Pubmed: 27278709.
81. Liang Z, Zhou M, Xu XK, et al. Is Chemerin associated with gestational diabetes mellitus? An evidence-based clinical research from Chinese women. *J Obstet Gynaecol*. 2018; 38(4): 482–487, doi: 10.1080/01443615.2017.1385596, indexed in Pubmed: 29430984.
82. Iyidir OT, Degertekin CK, Yilmaz BA, et al. Serum levels of fetuin A are increased in women with gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 291(4): 933–937, doi: 10.1007/s00404-014-3490-3, indexed in Pubmed: 25260988.
83. Kralisch S, Hoffmann A, Lössner U, et al. Regulation of the novel adipokines/hepatokines fetuin A and fetuin B in gestational diabetes mellitus. *Metabolism*. 2017; 68: 88–94, doi: 10.1016/j.metabol.2016.11.017, indexed in Pubmed: 28183456.
84. Gu Y, Li H, Bao X, et al. The relationship between thyroid function and the prevalence of type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(2): 434–442, doi: 10.1210/jc.2016-2965, indexed in Pubmed: 27906594.
85. Yang S, Shi FT, Leung PCK, et al. Low Thyroid Hormone in Early Pregnancy Is Associated With an Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(11): 4237–4243, doi: 10.1210/jc.2016-1506, indexed in Pubmed: 27583471.
86. Maleki N, Tavosi Z. Evaluation of thyroid dysfunction and autoimmunity in gestational diabetes mellitus and its relationship with postpartum thyroiditis. *Diabet Med*. 2015; 32(2): 206–212, doi: 10.1111/dme.12580, indexed in Pubmed: 25186500.
87. Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, et al. β -cell adaptation in pregnancy. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(Suppl 1): 63–70, doi: 10.1111/dom.12716, indexed in Pubmed: 27615133.
88. Parsons JA, Brelje TC, Sorenson RL. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. *Endocrinology*. 1992; 130(3): 1459–1466, doi: 10.1210/endo.130.3.1537300, indexed in Pubmed: 1537300.
89. Scaglia L, Smith FE, Bonner-Weir S. Apoptosis contributes to the involution of beta cell mass in the post partum rat pancreas. *Endocrinology*. 1995; 136(12): 5461–5468, doi: 10.1210/endo.136.12.7588296, indexed in Pubmed: 7588296.
90. Karnik SK, Chen H, McLean GW, et al. Menin controls growth of pancreatic beta-cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes mellitus. *Science*. 2007; 318(5851): 806–809, doi: 10.1126/science.1146812, indexed in Pubmed: 17975067.
91. Van Assche FA, Aerts L, De Prins F. A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1978; 85(11): 818–820, doi: 10.1111/j.1471-0528.1978.tb15835.x, indexed in Pubmed: 363135.
92. Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia*. 2010; 53(10): 2167–2176, doi: 10.1007/s00125-010-1809-6, indexed in Pubmed: 20523966.
93. Huang C, Snider F, Cross JC. Prolactin receptor is required for normal glucose homeostasis and modulation of beta-cell mass during pregnancy. *Endocrinology*. 2009; 150(4): 1618–1626, doi: 10.1210/en.2008-1003, indexed in Pubmed: 19036882.
94. Goyvaerts L, Lemaire K, Arijis I, et al. Prolactin receptors and placental lactogen drive male mouse pancreatic islets to pregnancy-related mRNA changes. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0121868, doi: 10.1371/journal.pone.0121868, indexed in Pubmed: 25816302.
95. Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med*. 2010; 16(7): 804–808, doi: 10.1038/nm.2173, indexed in Pubmed: 20581837.
96. Ohara-Imaizumi M, Kim H, Yoshida M, et al. Serotonin regulates glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic β cells during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(48): 19420–19425, doi: 10.1073/pnas.1310953110, indexed in Pubmed: 24218571.
97. Berger M, Scheel DW, Macias H, et al. *G α i/o*-coupled receptor signaling restricts pancreatic β -cell expansion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(9): 2888–2893, doi: 10.1073/pnas.1319378112, indexed in Pubmed: 25695968.
98. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE, et al. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology*. 1993; 132(2): 879–887, doi: 10.1210/endo.132.2.8425500, indexed in Pubmed: 8425500.