

Katarzyna Cyganek¹, Alicja Hebda-Szydło¹, Barbara Kutra¹, Paweł Wołkow², Irena Kaim³, Jacek Sieradzki¹

¹Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Katedra Farmakologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

³Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Białko C ostrej fazy u kobiet w czasie ciąży powikłanej cukrzycą ciążową

The assessment of C-reactive protein during pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus

STRESZCZENIE

WSTĘP. Cukrzyca ciążowa (GDM) to każde zaburzenie gospodarki węglowodanowej rozpoznane podczas ciąży. Cukrzyca ciążowa stanowi czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy, zwłaszcza typu 2, w przyszłości. Cele niniejszej pracy to: ocena zaburzeń metabolicznych w czasie ciąży powikłanej GDM w porównaniu ze zdrowymi kobietami w ciąży; ocena hipotezy dotyczącej istnienia związku między cukrzycą ciążową a stężeniem białka C ostrej fazy (CRP) u kobiet w ciąży. **MATERIAŁ I METODY.** Do badania przekrojowego włączono 335 kobiet w ciąży, wszystkie rasy białej. Wykonano test doustnego obciążenia 75 g glukozy (OGTT) w późnym drugim trymestrze lub wczesnym trzecim trymestrze. Na podstawie testu OGTT pacjentki podzielono na grupy: z cukrzycą ciążową (GDM) (n = 260) i prawidłową gospodarką węglowodanową (NGT) (n = 75). Oceniano następujące parametry: masę ciała i wskaźnik masy ciała (BMI), stężenie HbA_{1c}, peptydu C i insuliny na czczo oraz białka CRP. **WYNIKI.** Badane grupy nie różniły się pod względem wieku oraz masy ciała zarówno przed ciążą, jak i w czasie ciąży. Grupy GDM i NGT nie różniły się pod względem stężenia HbA_{1c} (odpowiednio: 5,04 ± 0,5 vs. 4,96 ± 0,4%; p = 0,2) oraz peptydu C (2,5 ± 1,4

vs. 2,4 ± 1,2 ng/ml; p = 0,5). W obu grupach nie stwierdzono statystycznej różnicy w stężeniu białka CRP, chociaż w grupie GDM było ono wyższe (odpowiednio: 5,47 ± 7,1 vs. 4,0 ± 3,1 mg/l; p = 0,2). W grupie kobiet chorych na cukrzycę wykazano większą częstość nadwagi i otyłości w porównaniu z grupą kontrolną (p = 0,03). Po podziale obu grup pod względem BMI przed ciążą na grupy z prawidłową masą ciała (1), nadwagą (2) i otyłością (3) stwierdzono znamienne wzrost stężenia CRP wraz ze zwiększeniem wartości BMI w porównaniu z grupami z prawidłową masą ciała zarówno w grupie z cukrzycą (odpowiednio: 4,7 ± 8,1 vs. 5,9 ± 6,1 mg/l; p = 0,4 oraz 4,7 ± 8,1 vs. 7,7 ± 5,6 mg/l; p = 0,04), jak i kontrolnej (odpowiednio: 3,2 ± 2,8 vs. 4,2 ± 2,4 mg/l; p = 0,3 oraz 3,2 ± 2,8 vs. 5,4 ± 2,1 mg/l; p = 0,04). **WNIOSKI.** W powyższym badaniu obserwacyjnym wykazano, że stężenie białka CRP ma związek z otyłością, a nie z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży. (*Diabet. Prakt.* 2008; 9: 70–75)

Słowa kluczowe: cukrzyca ciążowa, białko C ostrej fazy, otyłość

ABSTRACT

INTRODUCTION. The aim of the article is to assess metabolic changes in pregnant women with gestational diabetes and compare to healthy women as well as to determine whether GDM is characterized by relative changes in C-reactive protein (CRP) level. **MATERIAL AND METHODS.** We performed a cross-sectional study that included 335 pregnant women, all of the Caucasian race. They underwent oral glu-

Adres do korespondencji: dr med. Katarzyna Cyganek
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, CM UJ
ul. Kopernika 15, 31-511 Kraków
tel.: (012) 424 83 01
e-mail: kcyganek@poczta.onet.pl
Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 2, 70–75
Copyright © 2008 Via Medica
Nadesłano: 04.03.2008

Przyjęto do druku: 18.03.2008

cose tolerance test (OGTT) in the late second or early third trimester. Based on OGTT, the participants were stratified into GDM group (n = 260) and normal glucose tolerance (NGT) group (n = 75). Insulin, C-peptide, HbA_{1c} and CRP level were evaluated.

RESULTS. Those groups did not differ in age and body weight before and after pregnancy. We did not find any differences between GDM and NGT groups in respect to the level of HbA_{1c} (respectively: 5.04 ± 0.5 vs. $4.96 \pm 0.4\%$; $p = 0.2$) and C-peptide level (respectively: 2.5 ± 1.4 vs. 2.4 ± 1.2 ng/ml; $p = 0.5$). We did not find statistical differences between CRP level in both groups, however we observed a slightly higher level of CRP in GDM group (respectively: 5.47 ± 7.1 vs. 4.0 ± 3.1 mg/l; $p = 0.2$). There were differences in frequency of overweight and obesity favouring GDM group as compared to NGT ($p = 0.03$). We performed additional analysis based on prepregnancy body mass index (BMI). Participants were stratified into groups with normal body weight (1), overweight (2) and obesity (3). CRP level was statistically elevated in obese participants as compared to lean ones in both GDM (respectively: 4.7 ± 8.1 vs. 5.9 ± 6.1 mg/l; $p = 0.4$ and 4.7 ± 8.1 vs. 7.7 ± 5.6 mg/l; $p = 0.04$) and NGT groups (respectively: 3.2 ± 2.8 vs. 4.2 ± 2.4 mg/l; $p = 0.3$ and 3.2 ± 2.8 vs. 5.4 ± 2.1 mg/l; $p = 0.04$).

CONCLUSIONS. Our data suggest that inflammatory status is more associated with obesity than diabetes during pregnancy and obesity may play a key role in mediating insulin resistance in gestational diabetes. (Diabet. Prakt. 2008 9: 70–75)

Key words: gestational diabetes, C-reactive protein, obesity

Wstęp

Cukrzyca ciążyowa (GDM, *gestational diabetes mellitus*) to każde zaburzenie gospodarki węglowodanowej zdiagnozowane po raz pierwszy w czasie ciąży [1]. W istocie cukrzyca występująca podczas ciąży jest niejednorodnym zespołem i obejmuje wszystkie możliwe sytuacje zarówno rozpoczynającej się lub nowo ujawnionej cukrzycy typu 1, jak i cukrzycy typu 2 oraz cukrzycy typu 2, która istniała przed ciążą, lecz nie była wcześniej rozpoznana. Uważa się jednak, że cukrzyca ciążyowa najczęściej jest pierwszym symptomem rozwijającej się cukrzycy typu 2 [2–4].

Cukrzyca ciążyowa występuje w około 80% przypadków ciąż z zaburzeniami metabolizmu

węglowodanów. W pozostałych przypadkach cukrzyca jest zdiagnozowana jeszcze przed zajściem w ciążę, stanowiąc cukrzycę przedciążową [2].

Obecność zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest bardzo istotna dla przebiegu ciąży. Hiperglikemia stanowi zagrożenie dla rozwijającego się płodu i noworodka. Odnosi się to szczególnie do zakażeń wewnątrzmacicznych, przedwczesnego porodu, powikłań okresu okołoporodowego, makrosomii, rzadziej mikrosomii i zaburzeń metabolicznych u noworodka [5, 6]. Wobec stałego zwiększania się liczby przypadków cukrzycy ciążyowej, zagadnienie to jest szczegółowo omawiane, jednak nadal istnieją kontrowersje dotyczące zarówno jej rozpoznania, jak i leczenia [7–9]. Dyskusyjne są również zalety i wady poszczególnych testów oceniających gospodarkę węglowodanową w okresie ciąży oraz zagadnienie identyfikacji różnych czynników ryzyka wymagających interwencji terapeutycznych [10, 11]. Poszukuje się też prostego wskaźnika służącego do wcześniejszego rozpoznania tego zaburzenia. Badania epidemiologiczne dostarczają danych o wpływie na rozwój cukrzycy w okresie ciąży różnych czynników związanych z insulinoopornością, otyłością, stanem zapalnym [10, 11]. Z dotychczasowych badań doświadczalnych wynika też, że w trakcie ciąży powikłanej zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, w łożysku dochodzi do ekspresji genów związanych z procesami zapalnymi i insulinoopornością, a także wzrasta ekspresja genów dla cytokin — interleukiny 6 (IL-6, *interleukine-6*), czynnika martwicy nowotworów a (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*) oraz leptyny [12]. Na podstawie badań epidemiologicznych stwierdzono zwiększony udział procesów zapalnych w powstawaniu cukrzycy ciążyowej, nadal jednak nie zdefiniowano jednoznacznie czynników jej ryzyka.

Celami niniejszej pracy były ocena wyrównania metabolicznego u pacjentek w ciąży powikłanej cukrzycą ciążyową oraz ocena hipotezy dotyczącej istnienia związku między cukrzycą ciążyową a czułym markerem procesu zapalnego, jakim jest białko ostrej fazy C (CRP, *C-reactive protein*) u kobiet w ciąży.

Materiał i metody

Badaną populację stanowiły pacjentki leczone w Poradni Diabetologicznej dla Ciężarnych Kliniki Chorób Metabolicznych CM UJ w Krakowie w latach 2005–2008. Podczas wstępnej wizyty pacjentki wypełniały standardowy kwestionariusz związany z wywiadem chorobowym, wcześniejszymi ciążami i aktualnym leczeniem. Zadawano pytania dotyczące

nałogu palenia tytoniu, picia alkoholu, nawyków żywieniowych, aktywności fizycznej oraz wywiadu rodzinnego występowania cukrzycy. Ponadto wykonano pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała bez odzieży wierzchniej i obuwia przy użyciu standardowej wagi ze wzrostomierzem). Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) obliczano ze wzoru [kg/m²]. Prawidłową masę ciała określono jako BMI mniejszy lub równy 25 kg/m², nadwagę jako BMI powyżej 25 kg/m², a poniżej 30 kg/m², natomiast otyłość jako BMI równy lub wyższy od 30 kg/m². Ciśnienie tętnicze mierzono w pozycji siedzącej, po wcześniejszym 5-minutowym odpoczynku, na prawym ramieniu, z użyciem manometru rtęciowego ze skalą odczytu na wysokości serca.

Cukrzycę ciążową rozpoznawano zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) na podstawie glikemii na czczo powyżej 5,6 mmol/l lub glikemii powyżej 7,8 mmol/l w 2. godzinie doustnego testu obciążenia 75 g glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*), wykonanego u pacjentki bez stwierdzonych wcześniej zaburzeń gospodarki węglowodanowych [1]. Na podstawie testu kobiety podzielono na 2 grupy: z rozpoznaną cukrzycą ciążową (GDM) oraz z prawidłową tolerancją glikemii (NGT, *normal glucose tolerance*).

U wszystkich kobiet wykonano test OGTT w końcu drugiego lub na początku trzeciego trymestru. Oznaczano stężenie glukozy na czczo i w 120. minucie testu, a także stężenie insuliny i peptydu C na czczo oraz białka CRP. Wyrównanie metaboliczne oceniano na podstawie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}).

Pacjentkom pobierano krew do badań laboratoryjnych, w pozycji siedzącej, rano na czczo, po nocnym poście, do próbek z EDTA. Osocze oddzielano za pomocą wirowania 2,000 g przez 10 min w temperaturze pokojowej. Stężenie HbA_{1c}

oznaczano wysokowydajną chromatografią cieczową (HPLC, *high-performance liquid chromatography*) za pomocą aparatu Variant, BioRad. Do oznaczenia stężenia insuliny i peptydu C zastosowano metodę immunoenzymatyczną (ELISA, R & D System). Zakres norm dla peptydu C wynosi 0,5–3,20 ng/ml, a dla insuliny: 2–25 μjg./ml. Białko ostrej fazy C oznaczono immunonefelometrycznie (*Nephelometr II, High Sensitivity CRP Reagent*).

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, używając programu STATISTICA oraz Microsoft Excel. Zastosowano test *t*-Studenta dla grup niezależnych. Obliczono średnie standardowe oraz odchylenia standardowe. Za poziom istotności przyjęto *p* poniżej 0,05.

Wyniki

W opisanym badaniu przekrojowym uczestniczyło 335 kobiet w ciąży z regionu małopolskiego, rasy białej. W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę badanych chorych z obu grup. Pacjentki zgłaszały się do badania średnio w 28,8. (± 0,5) tygodniu ciąży. Kobiety z obu grup nie różniły się pod względem wieku. Również masa ciała przed ciążą oraz w chwili badania, a także przyrost masy ciała w ciąży nie różniły się między obu grupami. Chore na cukrzycę zgłaszały nieznacznie częściej obecność cukrzycy w rodzinie (42,7%; *n* = 111 vs. 33,3%; *n* = 25; *p* = 0,08). Nie stwierdzono różnic między wszystkimi grupami w wartościach skurczowego i rozkurczowego ciśnienia.

W tabeli 2 przedstawiono parametry biochemiczne charakteryzujące pacjentki z cukrzycą i grupę kontrolną. Grupy istotnie różniły się stężeniem glukozy na czczo. Wyrównanie metaboliczne oceniane poprzez stężenie HbA_{1c} w momencie zgłoszenia się do badania nie różniło się pomiędzy grupami. W obu grupach nie stwierdzono także różnic

Tabela 1. Charakterystyka pacjentek w poszczególnych grupach

Cecha	Cukrzyca ciążowa (n = 260)	Grupa kontrolna (n = 75)	p
Wiek (lata)	30,6 (± 5,0)	30,1 (± 4,7)	0,7
Masa ciała przed ciążą [kg]	67,1 (± 1,6)	65,3 (± 13,1)	0,4
Masa ciała w chwili badania [kg]	76,4 (± 14,9)	76,1 (± 14,3)	0,9
Przyrost masy ciała w ciąży [kg]	12,2 (± 8,9)	12,7 (± 6,1)	0,3
Tydzień ciąży w chwili badania	28,4 (± 5,0)	29,1 (± 3,8)	0,3
Dodatni wywiad w kierunku cukrzycy (%)	42,7	33,3	0,09
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	122,4 (± 13,4)	120,2 (± 3,8)	0,2
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	77,0 (± 8,3)	76,3 (± 8,5)	0,6

*Różnica istotnie statystyczna *p* < 0,05

Tabela 2. Parametry kliniczne w poszczególnych grupach

Cecha	Cukrzyca ciążyowa (n = 260)	Grupa kontrolna (n = 75)	p
Glukoza na czczo [mmol/l]	4,75 (± 0,9)	4,3 (± 0,4)	0,00002
HbA _{1c} (%)	5,04 (± 0,5)	4,96 (± 0,4)	0,2
Peptyd C [ng/l]	2,5 (± 1,4)	2,4 (± 1,2)	0,4
Insulina [mjm./ml]	14,5 (± 11,9)	13,3 (± 6,7)	0,6
Białko C-reaktywne [mg/l]	5,47 (± 7,1)	4,0 (± 3,1)	0,2

*Różnica istotnie statystyczna p < 0,05

Tabela 3. Stężenie białka CRP [mg/l] w zależności od wskaźnika masy ciała (BMI) przed ciążą w poszczególnych grupach

Grupa	Prawidłowa masa ciała (1) BMI ≤ 25 kg/m ²	Nadwaga (2) BMI 25–30	Otyłość (3) BMI > 30 kg/m ²	p
Cukrzyca ciążyowa	4,7 (± 8,1)	5,9 (± 6,1)	7,7 (± 5,6)*	0,04
Grupa kontrolna	3,2 (± 2,7)	4,2 (± 2,4)	5,4 (± 2,1)*	0,04

*Różnica istotnie statystyczna p < 0,05

dotyczących stężenia peptydu C oraz insuliny na czczo. Stężenie białka CRP było nieznamienne wyższe w grupie z cukrzycą.

W celu identyfikacji związku stężenia białka CRP z cukrzycą ciążyową dokonano stratyfikacji obu grup pod względem przedciążowego BMI. Stwierdzono większą częstość występowania nadwagi i otyłości u chorych na cukrzycę w porównaniu z grupą kontrolną (76,7% vs. 23,3%; p = 0,03). Zarówno w grupie pacjentek z cukrzycą, jak i w grupie kontrolnej porównano stężenie CRP w zależności od stopnia otyłości. Wyniki przedstawiono w tabeli 3. W obu badanych grupach, po podziale pod względem BMI przed ciążą na grupy z prawidłową masą ciała (1), nadwagą (2) i otyłością (3), stwierdzono znamienne wzrost stężenia CRP wraz z ze wzrostem BMI w porównaniu z grupami z prawidłową masą ciała — w grupie GDM odpowiednio: 4,7 ± 8,1 vs. 5,9 ± 6,1 mg/l; p = 0,4 oraz 4,7 ± 8,1 vs. 7,7 ± 5,6 mg/l; p = 0,04, a w NGT odpowiednio: 3,2 ± 2,8 vs. 4,2 ± 2,4 mg/l; p = 0,3 oraz 3,2 ± 2,8 vs. 5,4 ± 2,1 mg/l; p = 0,04. W grupie z cukrzycą stwierdzono dodatnią korelację stężenia białka CRP ze stężeniem HbA_{1c} (r = 0,16; p < 0,05) i peptydu C (r = 0,17; p < 0,05).

Dyskusja

Rezultaty powyższego badania obserwacyjnego nie wykazały bezpośredniego związku białka CRP z cukrzycą ciążyową. Dopiero po stratyfikacji grupy

pod względem masy ciała stwierdzono wyraźny związek białka CRP z otyłością w badanej grupie kobiet w ciąży, bez względu na stan tolerancji gospodarki węglowodanowej.

Badania te wykazały, jak trudno jest zidentyfikować czynnik odpowiedzialny za wystąpienie zaburzenia gospodarki węglowodanowej w ciąży. Należy podkreślić, że obie grupy — zarówno z cukrzycą, jak i z prawidłową gospodarką węglowodanową — były bardzo jednorodne i nie różniły się w chwili badania ani charakterystyką kliniczną (wiek i masa ciała przed ciążą, masa ciała w czasie badania), ani też przyrostem masy ciała w czasie całej ciąży, co umożliwia dokładną ocenę i porównanie cech cukrzycy ciążyowej.

Z dotychczasowych danych wiadomo, że fizjologicznie w drugim i trzecim trymestrze ciąży narażają cechy insulinooporności, czyli zmniejszonej zdolności działania insuliny na tkanki obwodowe, takie jak mięśnie, tkanka tłuszczowa, wątroba. W drugiej połowie i pod koniec ciąży wzrasta stężenie hormonów działających antagonistycznie do insuliny (np. kortyzolu). Samo łożysko produkuje także insuliny, wobec czego zwiększają się niedobór insuliny oraz insulinooporność [2, 13]. Zjawisko insulinooporności ma więc w ciąży charakter złożony. Skutkuje to zwiększonym wydzielaniem insuliny w prawidłowej ciąży przy niezmienionej wrażliwości na insulinę. W zależności od czasu trwania ciąży zmienia się nasilenie tych zjawisk. W cukrzycy

ciążowej obserwuje się zaburzenia dotyczące wydzielania insuliny z opóźnieniem i osłabieniem wczesnej fazy wydzielania insuliny przez komórki β , a także istotnie większe wydzielanie peptydu C, zaburzenia wrażliwości tkanek na działanie insuliny oraz zaburzenia jej produkcji, redukcję translokacji transportera glukozy GLUT 4 i zmniejszenie zużycia glukozy, w porównaniu z prawidłową ciążą [14, 15]. Pośrednich dowodów na zwiększony udział procesów zapalnych w powstawaniu cukrzycy ciężarnych, dostarczają badania, które przeprowadzili Wolf i wsp. [16]. Stwierdzili oni liniowy związek wzrostu liczby białych ciałek krwi w populacji kobiet w ciąży wraz z rozwojem cukrzycy ciężarnej. Także w badaniach epidemiologicznych populacji meksykańskiej stwierdzono, że białko CRP, będące markerem trwającej reakcji zapalnej, jest znaczącym czynnikiem wpływającym na rozwój cukrzycy typu 2 i zaburzeń metabolicznych u kobiet [17]. Z kolei Radaelli i wsp. [12] w swoich badaniach wykazali w łożysku kobiet z cukrzycą ciążową nasiloną transkrypcję genów białek związanych z odpowiedzią na stres i procesem zapalnym, jak białka CRP, czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) czy interleukiny 1 (IL-1).

Niemniej wydaje się, że ten subkliniczny proces zapalny w cukrzycy ciążowej ma związek z tkanką tłuszczową. Podobnie jak w przedstawionym badaniu, Retnakaran i wsp. [18] wykazali związek podwyższonego stężenia białka CRP z otyłością kobiet w ciąży i przedciążowym BMI. Z kolei w badaniach japońskich wykazano różnice w insulinowrażliwości, w zależności od masy ciała kobiety w ciąży [19]. Także badania obejmujące kobiety rok po ciąży powikłanej cukrzycą ciążową wykazały nadmiar brzusznej tkanki tłuszczowej i upośledzoną odpowiedź insuliny na glukozę [20]. Próby wyjaśnienia wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie ciąży podjęli badacze Wejers i Bekedam [21], według których pierwotnym zaburzeniem jest dysfunkcja mitochondriów, co powoduje zmniejszenie fosforylacji oksydatywnej i oksydacji lipidów oraz ich akumulację. Ten pierwotny efekt to prawdopodobnie zmniejszenie liczby mitochondriów w mięśniach szkieletowych, co może także prowadzić do nadmiernego przyrostu masy ciała w okresie ciąży i nadmiernego odkładania tłuszczu. Nadmiar tkanki tłuszczowej i uwalnianych z niej adipocytokin przyczynia się do powstania subklinicznego procesu zapalnego i nasilenia insulinoooporności [14, 22]

Na uwagę zasługuje także stwierdzony w niniejszym badaniu brak różnicy w stężeniu białka CRP między grupą z cukrzycą ciążową a grupą z prawid-

łową tolerancją glukozy. Wytłumaczeniem może być wykonanie pomiaru stężenia białka CRP w zbyt wczesnym okresie ciąży. Leipold i wsp. [23] w swoich badaniach nie stwierdzili różnic w stężeniu CRP w drugim trymestrze ciąży, a dopiero pod koniec trzeciego trymestru. Niemniej obserwacja związku białka CRP z tkanką tłuszczową, niezależnie od tolerancji węglowodanów, potwierdza główną rolę tkanki tłuszczowej w rozwoju insulinoooporności w okresie ciąży.

Należy wspomnieć, że wadą opisanego badania jest brak kilku pomiarów stężenia białka CRP. Należy przyznać, że niniejsza praca zyskałaby też na wartości, gdyby do oceny związku białka CRP z GDM można porównać stężenie tego białka w każdym trymestrze ciąży w obu grupach. Jednak oznaczenia te ze względów organizacyjnych były niedostępne. Niemniej uzyskane dane pokazujące wzrost stężenia markera stanu zapalnego, jakim jest CRP, w zależności od BMI stanowią kolejny głos w dyskusji dotyczącej patogenezy cukrzycy ciążowej.

Niniejsza praca powstała dzięki funduszom uzyskanym z grantu Ministerstwa Nauki i Informatyzacji nr 2P05E 033 29.

PIŚMIENNICTWO

1. Report of a WHO Consultation: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO Geneva 1999.
2. Jovanovic L., Pettitt D. Gestational diabetes mellitus. *JAMA*, 2001; 286: 2516–2518.
3. Cypryk K. Etiologia i patogeneza cukrzycy ciążowej. *Diabetol. Pol.* 2002; 9: 151–154.
4. Kim C., Newton K., Knopp R. Gestational Diabetes and the incidence of type 2 diabetes. A systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862–1868.
5. Boden G. Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. *Obst. Gynecol. Clin. North America* 1996; 23: 1–9.
6. Schaefer-Graf U., Kjos S., Kilavuz O. i wsp. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003; 26: 193–198.
7. Ferrara A., Hedderston M., Quesenberry C., Selby J. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan plasma thresholds. *Diabetes Care* 2002; 25: 1625–1630.
8. Albareda M., Caballero A., Badell G. i wsp. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1199–1205.
9. Hod M., Yogeve Y. Goals of metabolic management of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (supl. 2): S180–S187.
10. Lee A., Hiscock R., Wein P., Walker S., Permezel M. Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes. A retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care* 2007; 30: 878–883.
11. Weijers R., Bekedam D., Smulders Y. Determinants of mild gestational hyperglycaemia and gestational diabetes mellitus in a large Dutch Multiethnic Cohort. *Diabetes Care* 2002; 25: 72–77.

12. Radaelli T., Varastehpour A., Catalano P., Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003; 52: 2951–2958.
13. Krampel E., Kametas N., Nowotny P., Roden M., Nicolaides K. Glucose metabolism in pregnancy at high altitude. *Diabetes Care* 2001; 24: 817–822.
14. Barbour L., McCurdy C., Hernandez T., Kirwan J., Catalano P., Friedman J. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (supl. 2): S112–S119.
15. Buchanan T. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2001; 86: 989–993.
16. Wolf M., Sauk J., Shah A. i wsp. Inflammation and glucose intolerance. A prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 21–27.
17. Han T., Sattar N., Williams K., Gonzalez-Villalpando C., Lean M., Haffner S. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 2016–2021.
18. Retnakaran R., Hanley A., Raif N., Connelly P., Sermer M., Zinman B. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2003; 88: 3507–3512.
19. Endo S., Maeda K., Suto M. i wsp. Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. *Gynecol. Endocrinol.* 2006; 22: 343–349.
20. Lim S., Choi S., Park J. i wsp. Visceral fatness and insulin sensitivity in women with a previous history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 348–357.
21. Weijers R., Bekedam D. Relationship between gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes: evidence of mitochondrial dysfunction. *Clinic. Chemistry* 2007; 53: 377–383.
22. Lapolla A., Dalfra G., Mello G. i wsp. Early detection of insulin sensitivity and b-cell function with simple test indicates future derangements in late pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2008; 93: 876–880.
23. Leipold H., Worda C., Gruber C., Prikoszovich T., Wagner O., Kautzky-Willer A. Gestational diabetes mellitus is associated with increased C-reactive protein concentrations in the third but not second trimester. *Europ. J. Clin. Invest.* 2005; 35: 752–757.