Cukrzyca ciążowa – biomarkery jako diagnostyka przyszłości

Karolina Kaczmarek

Apteka szpitalna, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Adres do korespondencji: Karolina Kaczmarek, Mikołaja Reja 71, 41-400 Mysłowice, e-mail: kargo@interia.pl

Gestational diabetes mellitus – biomarkers as a diagnosis of the future

GDM – Gestational diabetes mellitus is a metabolic disease more and more often diagnosed during pregnancy, causing health complications for both the mother and the child. Despite the known risk factors, which are largely responsible for the emergence of GDM, in some women, gestational diabetes is diagnosed for no particular reason. In most cases, glycemic control is associated with the use of insulin therapy, the need for repeated glucose measurements during the day and the maintenance of physical activity and diet. The diagnostic criteria in force are based on a glucose load test, which is the only laboratory method available at the moment. There is no other universal diagnostic method that would detect the risk of GDM in the population. The complex mechanism of insulin resistance, in which many chemicals participate, remains under the influence of the developing fetus and genetic conditions of the woman. The interest of scientists in the topic of GDM sheds a new look at pathogenesis and creates the opportunity to find a universal biomarker.

Keywords: GDM, pregnant women, test OGTT, biomarkers, diagnosis.

© Farm Pol, 2019, 75 (6): 306–310

Cukrzyca ciążowa GDM (ang. *Gestational Diabetes Mellitus*) jest określana jako stan nietolerancji węglowodanów prowadzący do hiperglikemii o różnym stopniu nasilenia, który pojawia się lub zostaje po raz pierwszy rozpoznany w czasie ciąży [1]. GDM pojawia się, kiedy komórki beta trzustki nie są w stanie zapewnić wystarczającej produkcji insuliny w stosunku do zwiększających się potrzeb matki i dziecka w czasie ciąży. Dostępne dane pokazują, że istnieje co najmniej kilka niezależnych przyczyn dysfunkcji komórek β trzustki, tj. określony defekt genetyczny, ujawniający się proces autoimmunologiczny, nadwaga oraz insulinooporność [2].

Istnieje podział GDM w zależności od stopnia hiperglikemii i sposobu stosowanego leczenia, oznaczany jako G1 i G2. W grupie G1 znajdują się

kobiety, które z powodzeniem wyrównują glikemię stosowaną dietą oraz aktywnością fizyczną. Grupa G2 to kobiety z nasilonymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, gdzie zmiana sposobu odżywiania oraz włączanie aktywności fizycznej nie przynosi oczekiwanych rezultatów. U kobiet z G2 konieczne jest zastosowanie leczenia farmakologicznego rekomendowanego przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) i Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) i jest to insulinoterapia [3, 4].

W celu uniknięcia komplikacji zdrowotnych związanych z hiperglikemią zarówno dla płodu, jak i dla matki coraz większa grupa kobiet jest poddawana leczeniu. Kobiety, u których pojawia się GDM na przestrzeni kilku lat po porodzie mają zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, a u dzieci istnieje większe prawdopodobieństwo rozwoju otyłości oraz pojawienie się cukrzycy typu 2 w młodości. Jednym z istotnych powodów pojawienia się hiperglikemii w ciąży jest coraz powszechniejsze istnienie nadwagi i otyłości u kobiet w wieku rozrodczym [5]. Celem niniejszej pracy jest przegląd najnowszych badań wykorzystujących biologię molekularną, która może posłużyć do znalezienia uniwersalnego biomarkera ryzyka rozwoju GDM.

Whiteman i wsp. w retrospektywnym, kohortowym badaniu na przestrzeni 5 lat (2004–2009 r.) na Florydzie wykazał, że zwiększony wskaźnik BMI (ang. *Body Mass Index*) przed zajściem w ciążę zwiększał komplikacje zdrowotne zarówno matki, jak i dziecka. Ryzyko pojawienia się GDM u kobiet z nadwagą i otyłością wynosiło 38,1% (tabela 1) [6]. Gutaj i wsp. w retrospektywnym badaniu na grupie 209 ciężarnych z rozpoznaną przed ciążą nadwagą (BMI 25,0–29,9 kg/m²) oraz otyłością (BMI $\geq$ 30 kg/m²) potwierdzają wpływ podwyższonego wskaźnika BMI na ryzyko wystąpienia makrosomii,

nadciśnienia indukowanego ciążą oraz porodu operacyjnego, tzw. cesarskiego cięcia [7].

Zarówno z medycznego, jak i społecznego punktu widzenia ważne jest jak najszybsze wykrywanie GDM i edukowanie kobiet, żeby ograniczać negatywne skutki zdrowotne dla matki i dziecka. Powinno się promować utrzymywanie aktywności fizycznej i zdrowego sposobu odżywiania w populacji kobiet w wieku rozrodczym, tak żeby utrzymywać BMI na prawidłowym poziomie.

Abbasi i wsp. w przekrojowych badaniach trzynastoletnich podjęli próbę wyodrębnienia grupy 10 czynników ryzyka rozwoju GDM, które pokrywają się w większości z wytycznymi PTD z 2018 r. Tymi czynnikami są: wiek powyżej 35 roku życia, nadwaga lub otyłość, zgon wewnątrzmaciczny, rzucałka, cukrzyca w rodzinie, wysoka masa urodzeniowa dziecka (powyżej 4000 g), cięcie cesarskie, wielorództwo oraz cukrzyca we wcześniejszych ciążach [8]. Cypryk i Wender-Ożegowska w latach 2011–2013 przebadali 2853 kobiet w 42 ośrodkach diabetologicznych w całej Polsce i wg. uzyskanych danych wskazano, że istotnymi czynnikami rozwoju GDM jest wielorództwo, rodzinne obciążenie cukrzycą, oraz nadwaga i otyłość. Przyjmuje się, że w Polsce problem GDM może dotyczyć ok 12% kobiet w ciąży, mniej więcej tyle ile wynosi średnia z prowadzonych badań na całym świecie [9].

W zależności od przyjętych kryteriów rozpoznawania szacuje się, że problem GDM dotyczy od 2 do 20% kobiet będących w ciąży [10], przy czym bardziej narażone na wystąpienie GDM są określone grupy etniczne, głównie azjatyckie w porównaniu do grupy kaukaskiej czy afroamerykańskiej [11]. Problem w identyfikacji GDM związany jest z brakiem jednolitych kryteriów diagnostycznych. Istotnym badaniem w aspekcie diagnostyki GDM, które zrodziło się z potrzeby ujednolicenia międzynarodowych kryteriów rozpoznawania cukrzycy ciążowej, było wieloośrodkowe kohortowe badanie HAPO (ang. *The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*) przeprowadzone w latach 2000–2006. Badanie to miało wykazać związek pomiędzy glikemią u matki a ryzykiem powikłań położniczych typu: hipoglikemia u noworodków, makrosomia, poród przed 37. tygodniem ciąży, hiperbilirubinaemia, pierwsze cesarskie cięcie czy stan przedrzucawkowy. W badaniu wzięło udział 25 tys. kobiet z różnych grup etnicznych z 9 krajów i polegało ono na wykonaniu testu doustnej tolerancji glukozy 75 g OGTT (ang. *Oral Glucose Tolerance Test*) pomiędzy 24 a 32 tygodniem ciąży (średnio 27,8). Stężenie glukozy we krwi żyłnej weryfikowano trzykrotnie: na czczo, po godzinie i po dwóch godzinach od podania roztworu glukozy. Badanie wykazało silny liniowy związek pomiędzy wartościami poziomu glukozy a częstością powikłań okołoporodowych

Tabela 1. Wyniki badania Whietman i wsp.

Table 1. Research results by Whietman et al.

	Wartość BMI	Ryzyko GDM
Waga prawidłowa	BMI >21,8 kg/m ²	3,0%
Nadwaga	BMI >27,1 kg/m ²	5,6%
Otyłość I	BMI >32,1 kg/m ²	8,4%
Otyłość II	BMI >37,1 kg/m ²	11,0%
Otyłość III	BMI >44,6 kg/m ²	13,1%

[12]. Badanie HAPO było punktem wyjściowym dla organizacji IADPSG (ang. *The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*), która w roku 2010 ustaliła jednolite kryteria rozpoznawania GDM, przyjmowane obecnie przez większość państw. W Polsce obowiązują wytyczne PTD i PTG, które są zgodne z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia WHO (ang. *World Health Organization*) oraz IADPSG. Cukrzycę ciążową diagnozujemy przy przekroczeniu przynajmniej jednej wartości oznaczenia stężenia glukozy w krwi żyłnej (tabela 2).

Diagnostyka GDM we wczesnej ciąży może być oparta na pomiarach poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), która powstaje na skutek połączenia glukozy z cząsteczką hemoglobiny. Badanie to odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi na przestrzeni ostatnich 3 miesięcy od badania, ale ze względu na zwiększony obrót czerwonych krwinek w czasie ciąży posiada mniejszą wartość diagnostyczną. Oznaczenie HbA1c nie jest rutynowo zalecanym badaniem, ale może stanowić dodatkowy punkt oceny rozwoju GDM. Sweeting i wsp. w retrospektywnym, kohortowym badaniu na przestrzeni 20 lat wykazali, że wartość HbA1c >5,9% (41 mmol/mol) we wczesnej ciąży wiąże się ze zwiększoną możliwością powikłań okołoporodowych, takich jak ryzyko makrosomii, porodu operacyjnego czy rozwoju nadciśnienia [13]. Zarówno test OGTT, jak i pomiar HbA1c nie są uniwersalnymi metodami oceny pojawienia się GDM, dlatego

Tabela 2. Kryteria rozpoznania GDM na podstawie wyników 75 g OGTT¹ wg IADPSG² 2010, WHO³ 2013, PTD⁴ 2018 i PTG⁵ 2014.

Table 2. Criteria for diagnosis of GDM based on 75 g OGTT results according to IADPSG 2010, WHO 2013, PTD 2018 and PTG 2014.

Czas wykonania oznaczenia	Stężenie glukozy w osoczu [mg/dl]	Stężenie glukozy w osoczu [mmol/l]
na czczo	92–125	5,1–6,9
60 min	≥180	≥10,0
120 min	153–199	8,5–11,0

1. OGTT – ang. *Oral Glucose Tolerance Test*; 2. IADPSG – ang. *The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*; 3. WHO – ang. *World Health Organization*; 4. PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; 5. PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne.

poszukuje się nowych markerów, których oznaczenie w pierwszym trymestrze ciąży pozwoliłoby wskazać grupę kobiet z wysokim ryzykiem rozwoju GDM.

Ważnym aspektem rozwoju GDM są zmiany fizjologiczne kobiety ciężarnej, które powodują wzrastające wydzielanie hormonów łożyskowych, tj. m.in. laktogenu łożyskowego, progesteronu, estrogenów oraz kortyzolu. Wzrost wydzielania hormonów powoduje w organizmie kobiety narastającą fizjologicznie insulinooporność, która wynika również ze zwiększającej się rezerwy tkanki tłuszczowej. Wszystkie te czynniki powodują, że procesy nasilają się ok 20–24 tygodnia ciąży, natomiast po porodzie wracają do stanu wyjściowego. Istotne znaczenie powodujące kaskadę wielu reakcji chemicznych w organizmie posiadają cytokiny prozapalne wydzielane zarówno przez tkankę tłuszczową, jak i samo łożysko. Badania pokazują, że reakcja zapalna łączy się u kobiet z problemem nadwagi i otyłości, powodując pojawienie się insulinooporności. W prozapalnym środowisku zmienia się metabolizm komórek tkanki tłuszczowej, wątroby i trzustki – skutkuje to zmianą poziomu cytokin prozapalnych. Dobrze poznanymi czynnikami są TNF α (ang. *Tumour Necrosis Factor alpha*) IL-6 (Interleukina 6) oraz białko CRP (białko C-reaktywne) [14]. Laktogen łożyskowy jest głównym hormonem produkowanym przez łożysko. Jego poziom w organizmie zwiększa się w czasie trwania ciąży aż do porodu, powodując zwiększającą się obwodową oporność na insulinę. Laktogen łożyskowy indukuje komórki β trzustki do zwiększonej produkcji insuliny, wpływ ten jest wzmacniany przez krążącą glukozę we krwi [15].

Tkanka tłuszczowa wydziela wiele substancji bioaktywnych o charakterze hormonów, które mają budowę białkową lub peptydową i są to tak zwane adipocytokiny lub adipokiny. Wpływają one m.in. na działanie insuliny oraz metabolizm glukozy w organizmie. Wśród hormonów wydzielanych przez adipocyty dobrze opisane zostały: leptyna, adiponektyna, rezystyna [16]. W chwili obecnej trwają badania nad nowymi adipocytokinami, takimi jak: nesfatyna-1, chemeryna, ghrelina, waspina, wisfatyna, omentyna czy RPB-4 (ang. *Retinol Binding Protein 4*) [17, 18]. Najlepiej poznane do tej pory adipocytokiny (leptyna czy adiponektyna) powodują pojawienie się insulinooporności w prawidłowo rozwijającej się ciąży, jednak dokładny mechanizm ich działania nie został do końca wyjaśniony. Wraz z rosnącą liczbą prowadzonych badań wykazano związek między hiperleptynią a GDM.

W badaniach Chen i wsp. wykazali, że wysokie stężenia leptyny przed porodem były związane z GDM i znacząco obniżały się po porodzie

[19]. W prospektywnym badaniu Mosavat i wsp. obserwowali najwyższe stężenie leptyny u kobiet z GDM, w porównaniu z grupą kontrolną, między 24 a 28 tygodniem ciąży, przy czym poziom ten obniżał się z wiekiem ciąży i po porodzie [20]. W badaniach Ortega-Senovilla i wsp. na grupie 98 kobiet z GDM wykazali bezpośrednią korelację pomiędzy wartością wskaźnika BMI a stężeniem adiponektyny. Kobiety w ciąży z BMI z zakresu nadwagi (BMI 25,0–29,9 kg/m²) miały niższy poziom adiponektyny we krwi w porównaniu z grupą kontrolną [21]. Thagaard i wsp. w badaniach wykonanych w pierwszym trymestrze ciąży wykazują, że BMI < 35 kg/m² koreluje z niskim stężeniem w surowicy krwi adiponektyny oraz wysokim stężeniem leptyny. Białka te w przyszłości mogą zostać wykorzystane jako potencjalne biomarkery prognozowania rozwoju GDM u kobiet [22]. Badania Mierzwińskiego i wsp. na grupie 237 kobiet wykazały korelację z niskim stężeniem w surowicy krwi waspiny-serpiny A12 (ang. *Visceral Adipose Tissue-derived Serine Protease Inhibitor*) i niskim stężeniem adipokiny nesfatyny-1 a pojawieniem się GDM. Można przypuszczać, że odgrywają one ważną rolę w powstawaniu insulinooporności i w przyszłości mogą być również wykorzystane jako wczesne biomarkery rozwoju GDM [23].

Kuzmick i wsp. w badaniach wykazali, że zwiększające się stężenie glukozy we krwi stymuluje produkcję IL-6 i jest znacząco wyższe u kobiet z GDM [24]. Cytokina prozapalna TNF α jest produkowana przez łożysko i jest potencjalnym czynnikiem powodującym pojawienie się insulinooporności w ciąży.

Syngelaki i wsp. w badaniu klinicznym na grupie 1000 kobiet wykazali, że poziom TNF α w surowicy krwi kobiet między 11 a 13 tygodniem ciąży wiąże się z ryzykiem pojawienia kolejnego GDM. Natomiast oznaczanie stężenia białka CRP nie wiąże się z wcześniejszą wykrywalnością GDM u kobiet i nie jest przydatne do diagnostyki w pierwszym trymestrze ciąży [25]. Corcoran i wsp. w badaniu na grupie 248 kobiet wykazali, że SHBG, (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*) białko wiążące hormony płciowe, jest biomarkerem we wczesnej ciąży i jego poziom wiąże się z rozwojem GDM [26]. Niski poziom SHBG oznaczony w pierwszym trymestrze ciąży koreluje z pojawieniem się GDM [27].

Obiecujący kierunek w przewidywaniu zachorowania na GDM pojawia się dzięki odkrywaniu markerów genetycznych, których poznawanie związane jest z badaniem genomu GWAS (ang. *Genome Wide Association Studies*). Soo Heon Kwak i wsp. w przeprowadzonym badaniu na koreańskiej grupie 1714 kobiet wykazali silny związek pomiędzy wystąpieniem wariantów genów CDKAL1 oraz MTNR1B w połączeniu z występowaniem GDM [28]. Interesujący kierunek badań w celu wyjaśnienia

patogenezy GDM daje epigenetyka łącząca ze sobą wpływy genetyki z czynnikami środowiskowymi. Epigenetyczne mechanizmy mogą kontrolować insulinooporność u matki w czasie ciąży z GDM, ale również prowadzić do rozwoju cukrzycy typu 2 u potomstwa w młodym wieku. Zwiększające się zapotrzebowanie na insulinę w czasie ciąży z GDM i wysoki poziom glukozy to potencjalne czynniki, które mogą przełączać zmiany epigenetyczne powiązane z kluczowymi genami dla funkcjonowania komórek β trzustki, insulinooporności i dla wychwytu glukozy przez tkanki [29]. Mechanizmy epigenetyczne, z którymi bezpośrednio związane są czynniki środowiska, to w dużej mierze sposób odżywiania. W metaanalizie Silva-Zolezzi i wsp. opisują związek pomiędzy składnikami pożywienia a ryzykiem pojawienia się GDM. Zgodnie z aktualnymi danymi interwencje żywieniowe u matek w ciąży, takie jak suplementacja witaminą D czy długolłańcuchowymi wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi LCPUFA (ang. *Long Chain Poly-Unsaturated Fatty Acids*), mogą przełamać ryzyko pojawienia się GDM. Zrozumienie korzyści płynących z poznania wpływu określonych suplementów, porad dotyczących diety oraz wskazanie grupy kobiet jako odbiorców może przynieść strategię do minimalizowania ryzyka pojawienia się GDM. Potrzebne są dalsze randomizowane badania w populacji z udziałem zdrowych kobiet predysponujących do rozwoju GDM, aby ocenić skuteczność suplementacji mikroelementów [30].

W ostatnich latach bardzo dynamicznie rozwija się dziedzina nauki zwana metabolomiką, a uzyskane dzięki jej metodzie zbiory cząsteczek chemicznych pozwalają spojrzeć w głąb profilu metabolicznego osoby i stworzyć „chemiczny odcisk palca” GDM.

W badaniach wykorzystywane są zaawansowane techniki pomiarów, takie jak spektroskopia NMR, (MS) spektrometria mas, (LC-MS) chromatografia cieczowa ze spektrometrem masowym, (GC-MS) chromatografia gazowa ze spektrometrem masowym oraz (CE-MS) elektroforeza kapilarna ze spektrometrem masowym. Metabolomika to badanie metabolitów (związków o masie cząsteczkowej $<1,5\text{kDa}$), które powstają w procesach chemicznych zachodzących w komórkach i tkankach. Przedmiotem analizy jest metabolom, który składa się z ogromnych liczby cząsteczek, takich jak hormony, lipidy, węglowodany czy kwasy organiczne i ulega bardzo szybkiej przemianie, jest bardzo dynamiczny [31].

W badaniu Dudzik i wsp. z udziałem 20 kobiet z GDM w drugim trymestrze ciąży, w badanych próbkach osocza i moczu, zidentyfikowali zestaw metabolitów, których występowanie wiązało się z kontrolą glikemii. Znaczące różnice stężenia

metabolitów dotyczyły głównie fosfolipidów, ale również kwasów taurynowo-żółciowych i pochodnych LCPUFA. Zmniejszenie stężenia lizoglicerofosfolipidów pozytywnie korelowało z istnieniem GDM. Wykryte związki poprzez wpływ na szlaki metaboliczne indukują powstawanie procesów zapalnych, wpływając na dysfunkcję komórek β trzustki. Rola metabolitów w patogeniezie GDM może dostarczyć informacji o molekularnym podłożu choroby [32]. W innym badaniu Dudzik i wsp. wykazali, że w 2. i 3. trymestrze ciąży w surowicy krwi pojawiają się metabolity: 2-hydroksybutyrat i 3-hydroksybutyrat. Wykrywane są one u kobiet, które po przebyciu GDM rozwinęły cukrzycę typu 2 w dwa lata po porodzie [33].

Pomimo braku uniwersalnej metody wczesnego wykrywania ryzyka rozwoju GDM, dzięki rozwijaniu nowych technologii i metod badawczych, być może w niedalekiej przyszłości zmieni się podejście do sposobu diagnostyki już na etapie planowania albo wczesnej ciąży. W zależności od przyjętych kryteriów, te różnią się między sobą na świecie, częstotliwość wykrywania cukrzycy w ciąży będzie się zwiększała na przestrzeni kilkudziesięciu kolejnych lat, co jest związane z ogólnym problemem szybko rosnącej populacji, obecnie jest już przeszło 7,7 miliarda osób na świecie. Problem cukrzycy wiąże się ze stylem życia i związaną z tym konsumpcją wysoko przetworzonej żywności, która sprzyja powstawaniu nadwagi u ponad 1,6 mld ludzi na całym świecie i otyłości u ponad 700 milionów [34]. Znalezienie istotnych biomarkerów GDM pozwoli rozwinąć szeroko zakrojoną profilaktykę oraz indywidualizować terapię, aby zminimalizować ryzyko zdrowotne dla matki i dziecka. Ponadto leczenie GDM generuje znaczne koszty związane z wydatkowaniem pieniędzy na leczenie i ochronę zdrowia, dlatego znalezienie nowych biomarkerów jest istotne w aspekcie czysto ekonomicznym. Potrzebne są dodatkowe kohortowe badania, które będą obejmowały szeroką populację kobiet.

Otrzymano: 2019.07.10 · Zaakceptowano: 2019.07.12

Piśmiennictwo

1. Baz B., Riveline J.P., Gautier J.F.: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur. J. Endocrinol.* 2016, 174(2): 43–51.
2. Buchanan T.A., Xiang A.H., Page K.A.: Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012, 8(11): 639–649.
3. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą. *Ginekol. Pol.* 2011, 82: 474–479.
4. Standardy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2018, tom 4, nr 1
5. Kampmann U., Madsen L.R., Skajaa G.O., Iversen D.S., Moeller N., Ovesen P.: Gestational diabetes-updates. *World J. Diabetes* 2015, 6(8): 1065–1072.
6. Whiteman V.E., Salemi J.L., Mejia De Grubb M.C., Ashley Cain M., Mogos M.F., Zoorob R.J., Salihu H.M.: Additive effects of

- pre-pregnancy body mass index and gestational diabetes on health outcomes and costs. *Obesity* (Silver Spring) 2015, 23(11): 2299–2308.
7. Gutaj P., Wender-Ożegowska E., Mantaj U., Zawiejska A., Brązert J.: Maternal body mass index and gestational weight gain and their association with perinatal outcome in women with gestational diabetes. *Ginekolog Pol.* 2011, 82: 827–833.
 8. Abbasi M., Mazloum Khorasani Z., Etminani K., Rahmanvand R.: Determination of the most important risk factors of gestational diabetes in Iran by group analytical hierarchy process. *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd)* 2017, 15(2): 109–114.
 9. Cypriak K., Wender-Ożegowska E., Kosiński M., Bartyzel Ł., Olejniczak D., Czajkowski K., Kramarczuk E., Chowaniec M., Żurawska-Kliś M.: grupa badaczy „Dbamy o Mamy” – Analiza czynników matczynych i wyników położniczych u kobiet z cukrzycą ciążową. Wyniki programu naukowo-edukacyjnego „Dbamy o Mamy”. *Diabetologia Kliniczna* 2014, tom 3, 4, 144–156.
 10. Galtier F.: Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes Metab.* Dec. 2010, V.36(I.6 Pt 2): 628–651 (abstrakt).
 11. Yuen L., Wong V.W.: Gestational diabetes mellitus: Challenges for different ethnic groups. *World J. Diabetes.* 2015, 6(8): 1024–1032.
 12. Coustan D.R., Lowe L.P., Metzger B.E., Dyer A.R.: The HAPO Study: Paving the way for new diagnostic criteria for GDM. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Jun. 2010, 202(6): 654.e1–654.e6.
 13. Sweeting A.N., Ross G.P., Hyett J., Molyneux L., Tan K., Constantino M., Harding A.J., Wong J.: Baseline HbA1c to identify high-risk gestational diabetes: utility in early vs standard gestational diabetes. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2017, 102(1): 150–156.
 14. Rodrigo N., Glastras S.J.: The Emerging Role of Biomarkers in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *J. Clin. Med.* 2018, 7(6): 120.
 15. Newbern N., Freeman M.: Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2011, 18(6): 409–411 (abstrakt).
 16. Murawska-Ciałowicz E.: Tkanka tłuszczowa – charakterystyka morfologiczna i biochemiczna różnych depozytów. *Postępy Hig. Med. Dosw. (online)* 2017, 71: 466–484.
 17. Mierzyński R., Poniedziałek-Czajkowska E., Dłuski D., Leszczyńska-Gorzelak B.: The role of new adipokines in gestational diabetes mellitus pathogenesis. *Ginekologia Polska* 2018, 89(4): 210–215.
 18. Hu S., Liu Q., Huang X., Tan H.: Serum level and polymorphisms of retinol-binding protein-4 and risk for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016, 14(3): 16–52.
 19. Chen D., Xia G., Xu P., Dong M.: Peripartum serum leptin and soluble leptin receptor levels in women with gestational diabetes. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010, 89: 1595–1599.
 20. Mosavat M., Omar S.Z., Tan P.C., Razif M.F.M., Sthaneshwar P.: Leptin and soluble leptin receptor in association with gestational diabetes: a prospective case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2018, 297(3): 797–803 (abstrakt).
 21. Ortega-Senovilla H., Schaefer-Graf U., Meitzner K., Abou-Dakn M., Graf K., Kintscher U., Herrera E.: Gestational Diabetes Mellitus Causes Changes in the Concentrations of Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein and Other Adipocytokines in Cord Blood. *Diabetes Care.* 2011, 34(9): 2061–2066.
 22. Thagaard I.N., Krebs L., Holm J.C., Lange T., Larsen T., Christiansen M.: Adiponectin and leptin as first trimester markers for gestational diabetes mellitus: a cohort study. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017, 55(11): 1805–1812 (abstrakt).
 23. Mierzyński R., Poniedziałek-Czajkowska E., Dłuski D., Patro-Małysza J., Kimber-Trojan Z., Majsterek M., Leszczyńska-Gorzelak B.: Nesfatin-1 and Vaspin as potential novel biomarkers for the prediction and early diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(1): 159.
 24. Kuzmicki M., Telejko B., Zonenberg A., Szamatowicz J., Kretowski A., Nikolajuk A., Laudanski P., Gorska M.: Circulating pro- and anti-inflammatory cytokines in Polish women with gestational diabetes. *Horm. Metab. Res.* 2008, 40(8): 556–60 (abstrakt).
 25. Syngelaki A., Visser G.H., Krithinakis K., Wright A., Nicolaides K.H.: First trimester screening for gestational diabetes mellitus by maternal factors and markers of inflammation. *Metabolism.* 2016, 65(3): 131–137.
 26. Corcoran S.M., Achamallah N., Loughlin J.O., Stafford P., Dicker P., Malone F.D., Breathnach F.: First trimester serum biomarkers to predict gestational diabetes in a high-risk cohort: Striving for clinically useful thresholds. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018, 222: 7–12 (abstrakt).
 27. Zhang T., Du T., Li W., Yang S., Liang W.: Sex hormone-binding globulin levels during the first trimester may predict gestational diabetes mellitus development. *Biomark. Med.* 2018, 12(3): 239–244.
 28. Kwak S.H., Kim S.H., Cho Y.M., Go M.J., Cho Y.S., Choi S.H., Moon M.K., Jung H.S., Shin H.D., Kang H.M., Cho N.H., Lee I.K., Kim S.Y., Han B.G., Jang H.C., Park K.S.: A Genome-Wide Association Study of Gestational Diabetes Mellitus in Korean Women. *Diabetes.* 2012, 61(2): 531–534.
 29. Fernández-Morera J.L., Rodríguez-Rodero S., Menéndez-Torre E., Fraga M.F.: The Possible Role of Epigenetics in Gestational Diabetes: Cause, Consequence, or Both. *Obstet Gynecol Int.* 2010, 2010, 605163 (abstrakt).
 30. Silva-Zolezzi I., Samuel T.M., Spalden J.: Maternal nutrition: opportunities in the prevention of gestational diabetes. *Nutr. Rev.* 2017, 75(suppl 1): 32–50.
 31. Słowikowska A., Toczyłowska B., Cichoń R., Hendzel P.: Metabolika –chemiczny „odcisk palca” i istotny element medycyny spersonalizowanej. *Folia Cardiologica* 2016, 11(4): 353–358.
 32. Dudzik D., Zorawski M., Skotnicki M., Zarzycki W., Kozłowska G., Bibik-Malinowska K., Vallejo M., García A., Barbas C., Ramos M.P.: Metabolic fingerprint of gestational diabetes mellitus. *J. Proteomics.* 2014, 103: 57–71.
 33. Dudzik D., Zorawski M., Skotnicki M., Zarzycki W., García A., Angulo S., Lorenzo M.P., Barbas C., Ramos M.P.: GC-MS based Gestational Diabetes Mellitus longitudinal study: Identification of 2- and 3-hydroxybutyrate as potential prognostic biomarkers. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2017, 144(10): 90–98 (abstrakt).
 34. <https://www.worldometers.info/pl/> (dostęp: 10.07.2019).