

Received: 2005.03.01
Accepted: 2005.09.12
Published: 2005.10.10

Wpływ zmian metabolicznych w ciąży prawidłowej i powikłanej cukrzycą na wewnątrzmaciczne wzrastanie płodu

The influence of metabolic changes on intrauterine fetal growth in normal gestation and gestation complicated by diabetes

Jacek Zamłyński¹, Anita Olejek¹, Andrzej Więcek², Grzegorz Mańka¹, Jerzy Chudek², Piotr Bodzek¹, Aleksandra Damasiewicz-Bodzek³

¹ Katedra i Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii w Bytomiu Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

² Katedra i Klinika Nefrologii Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

³ Katedra i Zakład Chemii w Zabrze Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Streszczenie

Na podstawie opublikowanych badań klinicznych, dokonano oceny wpływu zmian metabolicznych zachodzących w czasie ciąży na wzrastanie płodu. Przedstawione dane dotyczą zarówno metabolizmu podczas ciąży prawidłowej, jak i metabolizmu zaburzonego przez cukrzycę wklajającą ciążę. Przedstawiono zmiany hormonalne, które w sposób zasadniczy wpływają na metabolizm podczas ciąży. Omówiono problem insulinooporności ciążowej, metabolizm węglowodanów, lipidów, białek i aminokwasów, a także czynniki wpływające na masę i wzrastanie płodu, zwłaszcza mechanizmy metaboliczno-hormonalne oraz wpływ funkcjonowania bariery łożyskowej.

Słowa kluczowe:

ciąża prawidłowa • cukrzyca ciążowa • insulinooporność • metabolizm • masa ciała • masa urodzeniowa

Summary

Based on published clinical studies, this paper reviews the influence of metabolic changes during pregnancy on intrauterine fetal growth. Data are collected concerning the metabolic aspects of both normal pregnancies and those complicated by diabetes as well as hormonal changes having significant impact on metabolism during pregnancy. The issues of gestational insulin resistance and the metabolism of carbohydrates, lipids, proteins, and amino acids are discussed. Factors influencing birth weight and intrauterine fetal growth, including metabolic and hormonal mechanisms and the function of the placental barrier, are also considered.

Key words:

normal gestation • gestational diabetes • insulin resistance • metabolism • body mass • birth weight

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/8238.pdf

Word count: 1999

Tables: –

Figures: 1

References: 51

Adres autora: dr hab. med. Jacek Zamłyński, ul. Batorego 15, 41-902 Bytom; e-mail: zamlynski@go2.pl

Ciąża jest stanem znaczących zmian metabolizmu energetycznego, hormonalnego tkanki tłuszczowej, prowadzących początkowo do przyrostu, a następnie obniżania masy ciała ciężarnej [14,21,29,40]. Dane Narodowego Instytutu Badawczego USA [10,22] określają dodatkowe wymagania energetyczne kobiety ciężarnej na około 300 kcal dziennie lub 80 000 kcal dla całej ciąży o prawidłowym czasie trwania. Podstawowym celem tak wysokiego dodatkowego wydatku energetycznego w czasie ciąży jest utrzymanie prawidłowego funkcjonowania organizmu ciężarnej oraz zabezpieczenie płodu w składniki energetyczne niezbędne w procesie jego wzrostania [48]. Fizjologiczna hiperinsulinemia i insulinooporność jest podstawową przyczyną głębokich zmian metabolicznych stwierdzanych w ciąży o prawidłowym przebiegu [8,10,36].

U podstaw fizjologicznej insulinooporności ciążyowej, hiperinsulinizmu i wtórnych zmian gospodarki węglowodanowej jest: intensywne wydzielanie laktogenu łożyskowego oraz duże, w porównaniu do okresu przed ciążą, stężenia estrogenów, progesteronu i kortyzolu w surowicy [40,48]. Stężenia ludzkiego laktogenu łożyskowego (HPL) surowicy wzrastają stopniowo w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, a następnie osiągają plateau w ostatnich 4 jej tygodniach. Diabetogenne działanie HPL wynika z mobilizacji lipidów z tkanki tłuszczowej. Hormon ten aktywuje cyklazę adenylową i za jej pośrednictwem stymuluje lipolizę [28]. Wolne kwasy tłuszczowe są głównym matczynym źródłem energetycznym [4,5].

Począwszy od 12 tygodnia ciąży wzrastają również stężenia kortyzolu w surowicy osiągając wartości 4-krotnie wyższe niż u kobiet nieciążarnych. Dotyczy to zwłaszcza frakcji związanej z transkortyną [23,32], gdyż stężenia aktywnej, wolnej frakcji kortyzolu w surowicy nie zmieniają się istotnie [9,44]. Kortyzol stymuluje endogenne wytwarzanie glukozy i magazynowanie glikogenu oraz obniża utylizację glukozy, przez co zmniejsza skuteczność działania insuliny. Stężenia ACTH w surowicy są małe i nie osiągają wartości sprzed ciąży z jednoczesnym zachowaniem dobowego rytmu wydzielania [9].

Stężenia prolaktyny w surowicy wzrastają 5–10-krotnie w późnym okresie ciąży [40]. Wysokie stężenia prolaktyny prowadzą do rozrostu komórek wysp Langerhansa oraz zwiększonego wydzielania insuliny [35,45]. Badania Amaral i wsp. wykazały, że pobudzenie receptora prolaktyny komórek wyspowych prowadzi do aktywacji szlaku wewnątrzkomórkowego JAK2/STAT5 drogą przemian enzymów IRS-1, IRS-2, PI 3-kinazy oraz MAPK [2]. Mimo że rola prolaktyny w indukowaniu hiperinsulinizmu oraz insulinooporności podczas ciąży została potwierdzona w wielu badaniach [9,35,40,44,45], to jednak związek pomiędzy fizjologiczną hiperprolaktynemią, a wystąpieniem cukrzycy ciążyowej nie został jednoznacznie potwierdzony [17].

W pracach wielu autorów udowodniono, że duże stężenia 17-beta estradiolu i progesteronu występujące w ciąży o prawidłowym przebiegu przyczyniają się do wzrostu insulinooporności [11,12,16,40,48]. Jednym z dowodów na diabetogenne działanie hormonów płciowych jest badanie przeprowadzone przez Branistenau i Mathieu [6], którzy w grupie zwierząt transgenicznych, pozbawionych receptora progesteronowego wykazali wzrost insulinooporności.

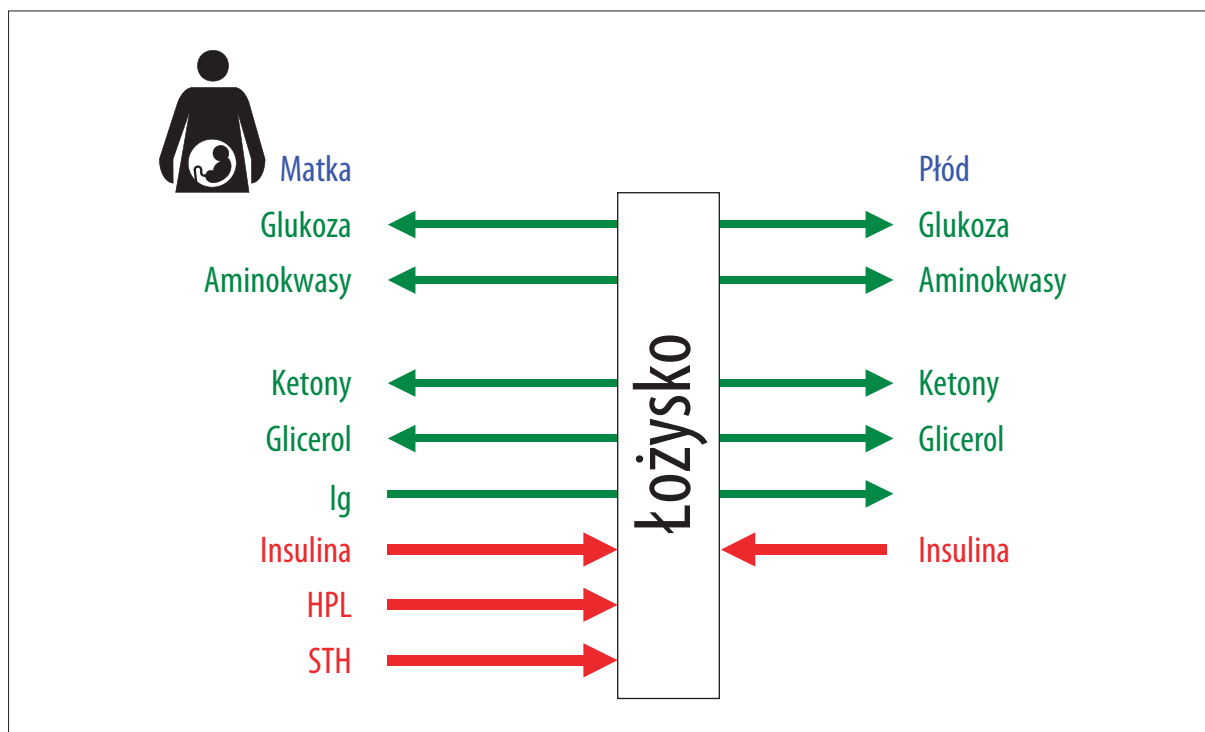
Ponadto udowodniono, że podawanie dużych dawek 17-beta estradiolu i progesteronu powoduje rozwój insulinooporności oraz uwalnianie glukozy przez wątrobę w następstwie stymulacji glukoneogenezy [3]. Tak więc wysokie stężenia progesteronu w surowicy kobiet ciężarnych mogą powodować przerost komórek wysp Langerhansa, zwiększoną ich wrażliwość na glukozę oraz wzmożone magazynowanie glikogenu, z jednoczesnym zahamowaniem glikogenolizy. Działanie tej grupy hormonów powoduje wiele następstw metabolicznych, co ostatecznie prowadzi do wystąpienia insulinooporności ciążyowej. Główną przyczyną tych zaburzeń jest obniżenie wrażliwości receptorów insulinowych oraz upośledzenie postreceptorowego działania insuliny w tkance mięśniowej i w innych komórkach docelowych.

Mimo że wzrost insulinooporności związany ze zmianami hormonalnymi w ciąży jest zjawiskiem fizjologicznym, to jednak w sposób istotny zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążyowej. Podczas ciąży prawidłowej stężenia glukozy na czczo obniżają się stopniowo aż do około 12 tygodnia ciąży, a następnie pozostają na tym poziomie aż do czasu porodu [38,49]. Obniżeniu glikemii u ciężarnych po całonocnym głodzeniu o 15 mg/dl towarzyszy wzrost stężenia insuliny w surowicy z 5 do 8 μ U/l w okresie okołoporodowym. Niewielkie zmiany są obserwowane w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, kiedy stężenia glukozy w surowicy osiągają swoje minimum. Średnie dobowe stężenie glukozy w surowicy u zdrowych ciężarnych wynosi około 100 mg% [12,48].

Zjawisko fizjologicznej hipoglikemii jest spowodowane głównie ustawicznym poborem glukozy przez jednostkę płodowo-łożyskową przy zmniejszeniu obwodowego zużycia glukozy w następstwie insulinooporności tkanki mięśniowej i tłuszczowej [11,12]. Wyklucza to możliwość istnienia bezpośredniej zależności przyczynowo-skutkowej pomiędzy poziomami glukozy i insuliny na czczo. Stosunek stężenia insuliny do glukozy w surowicy w ciąży wzrasta znacząco w porównaniu do kobiet nieciążących w ciąży.

Catalano i wsp. [10] ocenili długotrwałe zmiany w wydzielaniu insuliny oraz wrażliwości na insulinę u nieotyłych, zdrowych kobiet ciężarnych. Badali oni 6 ciężarnych, u których przeprowadzili doustny i dożylny test obciążenia glukozą, analizę składu ciała oraz euglikemiczną klamrę metaboliczną przed ciążą, a także w 12–14 i 34–36 tygodniu ciąży. Stwierdzili znamienne wzrosty stosunku stężeń insulina/glukoza w surowicy w trakcie testu doustnego obciążenia glukozą wykonanego w ciąży. W przebiegu ciąży stwierdzili również znaczący (około 3-krotny) wzrost aktywności pierwszej i drugiej fazy uwalniania insuliny podczas dożylnego testu obciążenia glukozą oraz spadek wrażliwości na insulinę do 36 tygodnia ciąży. Na podstawie tych badań wykazano, że w okresie ciąży istnieje zmniejszona obwodowa wrażliwość na insulinę. Ocenia się, że średni przyrost zapotrzebowania na insulinę w czasie ciąży jest większy o około 140% w porównaniu do zapotrzebowania kobiet nieciążarnych z cukrzycą typu 1 [31,42].

W czasie ciąży dobrze udokumentowano przyspieszony metabolizm lipidów i tworzenie ciał ketonowych, zwłaszcza po długim okresie głodzenia. Knopp i wsp. [26] zapro-



Ryc. 1. Przenikanie substratów z organizmu matki do płodu [43]

ponowali model opisujący dwie fazy metabolizmu tkanki tłuszczowej u kobiet ciężarnych. W pierwszej połowie ciąży, obserwuje się wzrost magazynowania tkanki tłuszczowej, a następnie stopniowy jego spadek wraz z nasileniem mobilizacji. Podczas prawidłowej ciąży wzrasta stężenie w surowicy wszystkich trzech frakcji lipoproteinowych: lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL), małej gęstości (LDL) i dużej gęstości (HDL) [39]. Stężenia trójglicerydów w surowicy obniżają się w początkowym okresie ciąży, po czym stale wzrastają od 8 tygodnia, osiągając stężenia 2–3 mmol/l w terminie porodu. Stężenie VLDL cholesterolu w surowicy wzrasta nieznacznie, podczas gdy stężenie frakcji LDL w surowicy wzrasta gwałtownie w okresie ciąży. Stężenie HDL w surowicy osiąga swój szczyt podczas drugiego trymestru ciąży, a następnie obniża się blisko terminu porodu. Chociaż wzrost stężenia LDL-cholesterolu w surowicy można zmniejszyć przez stosowanie diety niskocholesterolowej, to jednak nie można całkowicie wyeliminować tego zjawiska. Wskazuje to na zwiększone wchłanianie lub endogenną syntezę cholesterolu podczas ciąży [4,13]. Reece i wsp. porównując grupy kobiet w ciąży fizjologicznej i powikłanej cukrzycą typu 1, udowodnili, że stężenia cholesterolu i trójglicerydów w surowicy w obu grupach wzrastają w przebiegu ciąży równolegle, bez istotnych różnic pomiędzy nimi [40].

Stężenie fosfolipidów w surowicy również rośnie podczas ciąży o 2,0–2,5 g/l. Ponadto, skład kwasów tłuszczowych w fosfolipidach także może ulegać zmianom, tj. dochodzi do wzrostu stężeń kwasu palmitynowego i oleinowego oraz obniżenia stężeń kwasów linolowego i arachidowego [40].

Złożone zmiany metaboliczne w czasie ciąży fizjologicznej powodujące znaczny (około 4-krotny) wzrost popo-

kowego wydzielania insuliny z towarzyszącą obecnością dużych stężeń trójglicerydów, wolnych kwasów tłuszczowych i cholesterolu w surowicy z preferencyjnym wykorzystaniem lipidów jako materiału energetycznego, określane są mianem „przyspieszonego głodzenia” [7,15,31,51].

Informacje dotyczące metabolizmu białek w okresie ciąży są nieliczne. Uważa się, że stężenia większości aminokwasów w surowicy matki są wówczas niższe niż w okresie poporodowym. Opisywano obniżenie poziomu azotu alfa-aminokwasowego w surowicy z 3,0 mmol/l u nieciążarnych do 2,3 mmol/l podczas ciąży. Wyniki badań wykazały, że podczas głodzenia u kobiet ciężarnych szczególnie obniża się stężenie aminokwasów glukogennych w surowicy (alanina, seryna, glutamina i kwas glutaminowy) [40]. Pomimo różnic w stężeniach insuliny w surowicy, podstawowe i poposiłkowe stężenia aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach w surowicy są podobne u kobiet z insulinozależną cukrzycą i kobiet bez cukrzycy podczas wszystkich trymestrów ciąży [31,40].

Metaboliczna odpowiedź na spożywanie pokarmów w okresie ciąży charakteryzuje się hiperinsulinemią, hiperglikemią i hipertrójglicydemią, którym towarzyszy obniżenie stężenia krążącego glukagonu w surowicy. Te zmiany adaptacyjne zostały nazwane przez Freinkela i wsp. [15] „ułatwionym anabolizmem”. Złożone efekty metaboliczne hiperinsulinizmu i insulinooporności ciąży oraz zmiany hormonalne w sposób heterogeny wpływają na zachowanie się składu, a także masy ciała ciężarnej i płodu [33,50].

Istotny wpływ na zmiany masy ciała ciężarnej ma metabolizm tkanki tłuszczowej [28,41]. Pierwsze dwa trymestry ciąży fizjologicznej są okresem przemian anabolicznych, prowadzących do wzmożonego łaknienia i intensywnego

odkładania tłuszczu w procesie lipogenezy [41]. W trzecim trymestrze ciąży intensywne wzrastanie płodu powoduje przejście do fazy katabolizmu tkanki tłuszczowej ciężarnej z nasilonym procesem lipolizy, wzrostem stężenia w surowicy wolnych kwasów tłuszczowych oraz lipoprotein VLDL [40].

Wewnątrzmaciczny wzrost płodu, określane powszechnie w piśmiennictwie jako „wzrastanie płodu”, jest wieloczynnikowym, złożonym etapem prokreacji człowieka [11,27,30,34,42,48]. Wyróżnia się trzy główne jego uwarunkowania:

- konstytucjonalno-genetyczne,
- metaboliczno-hormonalne ciężarnej, płodu i tkanki łożyskowej,
- wydolność hemodynamiczna jednostki maciczno-łożyskowo-płodowej.

Zasadniczym elementem wpływającym na wzrastanie płodu jest selektywna czynność transportowa, hormonalna i enzymatyczna łożyska. Łožysko ma zdolność do czynnego, niezależnego w znacznym stopniu od stężeń w surowicy krwi ciężarnej transportu substancji odżywczych, głównie glukozy, aminokwasów, kwasów tłuszczowych i trójglicerydów [31]. Dostępność składników odżywczych dla płodu jest zależna od stanu metabolicznego matki i wydolności jednostki maciczno-łożyskowo-płodowej [25]. Przedłożyskowy transport glukozy odbywa się za pośrednictwem systemu nośników transportowych. Stężenia glukozy w krążeniu płodowym są o 15–20% mniejsze niż u matki [31, 48], natomiast stężenie aminokwasów u płodu jest 3–4 razy większe niż w surowicy matki, a ich poziomy w łożysku większe, zarówno od poziomów u matki, jak i płodu. Łožysko ma zdolność glukoneogenezy (z aminokwasów), co ma na celu zapewnienie płodowi równowagi energetycznej. Odbywa się to jednak kosztem wzrostu płodu. Na modelach zwierzęcych wykazano, że ograniczony transfer glukozy z łożyska do płodu powoduje opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego [40]. Aktywny transport glukozy przez łożysko do krwi płodu stymuluje komórki beta wysp Langerhansa do wytwarzania endogennej insuliny płodowej, co – zgodnie z klasyczną teorią Pedersena – wywołuje efekt anaboliczny gromadzenia substancji zapasowych [37]. Działanie insuliny płodowej w procesie wzrastania płodu jest decydujące i polega na stymulacji odkładania glikogenu w tkance mięśniowej, gromadzeniu tłuszczu w adypocytach, pobudzaniu syntezy białek i hamowaniu glukoneogenezy [48].

Badania zależności pomiędzy stężeniem aminokwasów w surowicy matki, a masą urodzeniową noworodka zarówno matek cukrzycowych, jak i niecukrzycowych nie wykazały istnienia zależności pomiędzy stopniem kontroli glikemii a profilem aminokwasowym w surowicy. Jednakże łączne stężenie wszystkich aminokwasów w surowicy, a także 6 wyszczególnionych aminokwasów korelowało z masą urodzeniową noworodków. Pozwala to wysunąć hipotezę, że substraty inne niż glukoza, których stężenia są zależne od

insuliny, również wpływają na masę płodu. Udowodniono, że aminokwasy, będące podstawowym materiałem budulcowym płodu, są transportowane aktywnie w zależności od stanu hemodynamicznego łożyska [33]. Wykazano również, że normalizacja metabolizmu aminokwasów i lipidów może także wpływać na poprawę wyników perinatologicznych obserwowanych w warunkach rygorystycznej kontroli glikemii [24].

Masa tkanki tłuszczowej zdrowego noworodka stanowi około 18% masy jego ciała. W tej proporcji jest niezbędna do prawidłowego rozwoju układu nerwowego i utrzymania ciepłoty ciała po urodzeniu [1,47]. Transport lipidów do krwi płodu odbywa się w tkance łożyskowej za pośrednictwem hydrolizy lipoprotein, trójglicerydów i fosfolipidów oraz resyntezy tłuszczów złożonych uwalnianych do krwi pępowinowej [19,20].

Badania stężeń krążących insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF) i ich wpływu na masę płodu podczas ciąży u matek zdrowych oraz z cukrzycą insulinozależną dostarczyły sprzecznych wyników [18,27,46,48]. Stężenia IGF-1 w surowicy ciężarnych z cukrzycą insulinozależną było znacząco niższe niż u zdrowych kobiet ciężarnych. Jednak fizjologiczne zmiany stężeń IGF-1 w surowicy matek cukrzycowych nie wydają się związane z makrosomią płodu. Jednak Guan i wsp. dowodzą, że hiperglikemia i hiperinsulinemia płodowa powodują wzrost stężeń IGF-1, co może prowadzić do nadmiernego wzrostu płodu [18]. Działanie IGF-1 jest zależne od grupy siedmiu białek wiążących insulinopodobne czynniki wzrostu – IGFBP. Zasadniczą rolę we wzrastaniu płodu odgrywa IGFBP-1, którego stężenie we krwi matki wykazuje ujemną korelację z masą płodu i łożyska [48].

PODSUMOWANIE

Zmiany metaboliczne w ciąży są następstwem wysokich stężeń hormonów: 17-beta estradiolu, progesteronu, prolaktyny, laktogenu łożyskowego oraz przyrostu masy tkanki tłuszczowej. Diabetogenne działanie wymienionych hormonów prowadzi do rozwoju insulinooporności ciążyowej poprzez nasilenie oporności tkanek docelowych na działanie insuliny oraz bezpośredniej stymulacji komórek beta wysp trzustkowych. Do wzrostu insulinooporności prowadzi również przyrost masy tkanki tłuszczowej. Występująca cukrzyca u kobiet ciężarnych wydaje się mieć podłoże wieloczynnikowe.

Wewnątrzmaciczny wzrost płodu jest uwarunkowany czynnikami: konstytucjonalno-genetycznymi, wydolnością jednostki łożyskowo-płodowej oraz zmianami metaboliczno-hormonalnymi zachodzącymi u kobiety ciężarnej. Podstawowymi substancjami budulcowymi dla rozwijającego się płodu są: aminokwasy, kwasy tłuszczowe oraz glukoza. Hiperglikemia ciężarnej oraz hiperinsulinizm płodowy są głównymi czynnikami warunkującymi nadmierną masę urodzeniową noworodka.

PIŚMIENICTWO

- [1] Allen S.R.: Gestational diabetes: a review of the treatment options. *Treat. Endocrinol.*, 2003; 2: 357–365
- [2] Amaral M.E., Ueno M., Carvalho J.B., Carneiro E.M., Velloso L.A., Saad M.J., Boschero A.C.: Prolactin-signal transduction in neonatal rat pancreatic islets and interaction with the insulin-signaling pathway. *Horm. Metab. Res.*, 2003; 35: 282–289
- [3] Batista M.R., Smith M.S., Snead W.L., Connolly C.C., Lacy D.B., Moore M.C.: Chronic estradiol and progesterone treatment in the conscious dog: effects on insulin sensitivity and the response to hypoglycemia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2005; 16 (in press)
- [4] Bodzek P., Olejek A., Zamłyński J.: Stężenie utlenowanych pochodnych cholesterolu u kobiet ciężarnych z cukrzycą. *Ginekol. Pol.*, 2000; 71: 879–882
- [5] Bodzek P., Rzempoluch J., Zamłyński J., Bodzek A., Mańka G.: Concentration of epoxycholesterols (5a,6a and 5b,6b) in blood serum of pregnant women with hypertension and state of their newborns. *Prenat. Neonat. Med.*, 2000; 5: 59 (F 54)
- [6] Branisteanu D.D., Mathieu C.: Progesterone in gestational diabetes mellitus: guilty or not guilty? *Trends Endocrinol. Metab.*, 2003; 14: 54–56
- [7] Buchanan T.A., Metzger B.E., Freinkel N.: Accelerated starvation in late pregnancy: a comparison between obese women with and without gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990; 162: 1015–1020
- [8] Buchanan T.A., Xiang A.H.: Gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 485–491
- [9] Carr B.R., Parker C.R.Jr., Madden J.D., MacDonald P.C., Porter J.C.: Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981; 139: 416–422
- [10] Catalano P.M., Tyzbir E.D., Roman N.M., Amini S.B., Sims E.A.: Longitudinal changes in insulin release in nonobese pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991; 165: 1667–1672
- [11] Czeszyńska M.B., Celewicz Z., Ogonowski J.: Stężenie insuliny we krwi pepowinowej, a stopień wyrównania gospodarki węglowodanowej u ciężarnych z cukrzycą, czas trwania ciąży i masa ciała noworodków. *Ginekol. Pol.*, 1999; 70: 776–781
- [12] Dashe J.S., Nathan L., McIntire D.D., Leveno K.J.: Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000; 182: 901–904
- [13] Dunger D.B., Ong K.K., Huxtable S.J., Sherriff A., Woods K.A., Ahmed M.L., Golding J., Pembrey M.E., Ring S., Bennett S.T., Todd J.A.: Association on the INS VNTR with size at birth. ALSPAC Study Team. Avon longitudinal study of pregnancy and childhood. *Nat. Genet.*, 1998; 19: 98–100
- [14] Forsum E., Sadurskis A., Wager J.: Estimation of body fat in healthy Swedish women during pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1989; 50: 465–473
- [15] Freinkel N.: Banting lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes*, 1980; 29: 1023–1035
- [16] Gonzales C., Alonso A., Alvarez N., Diaz F., Martinez M., Fernandes S., Patterson A.M.: Role of 17beta-estradiol and/or progesterone on insulin sensitivity in the rat: implications during pregnancy. *J. Endocrinol.*, 2000; 166: 183–291
- [17] Grigorakis S.I., Alevizaki M., Beis C., Anastasiou E., Alevizaki C.C., Souvatzoglou A.: Hormonal parameters in gestational diabetes mellitus during the third trimester: high glucagon levels. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2000; 49: 106–109
- [18] Guan J., Bennet T.L., George S., Waldvogel H.J., Faull R.L., Gluckman P.D., Keunen H., Gunn A.J.: Selective neuroprotective effects with insulin-like growth factor-1 in phenotypic striatal neurons following ischemic brain injury in fetal sheep. *Neuroscience*, 2000; 95: 831–839
- [19] Herrera E.: Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development – a review. *Placenta*, 2002; 23 Suppl. A: 9–19
- [20] Hod M., Langer O.: Fuel metabolism in deviant fetal growth in offspring of diabetic women. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 1996; 23: 259–277
- [21] Hopkinson J.M., Butte N.F., Ellis K.J., Wong W.W., Puyau M.R., Smith E.O.: Body fat estimation in late pregnancy and early postpartum: comparison of two-, three-, and four-component models. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997; 65: 432–438
- [22] Hytten F.E.: Weight gain in pregnancy. W: Hytten F., Camberlain G.V.: *Clinical Physiology in Obstetrics*, Second Ed., Blackwell Scientific Publications, 1991; 173–203
- [23] Johansson Å., Ahrén B., Näsman B., Carlstrom K., Olsson T.: Cortisol axis abnormalities early after stroke – relationships to cytokines and leptin. *J. Intern. Med.*, 2000; 247: 179–187
- [24] Kinalski M., Śledziewski A., Telejko B., Kowalska I., Kretowski A., Zarzycki W., Kinalska I.: Lipid peroxidation, antioxidant defence and acid-base status in cord blood at birth: the influence of diabetes. *Horm. Metab. Res.*, 2001; 33: 227–231
- [25] King R.G., Osmond D.T., Brennecke S.P., Gude N.M.: Effect of fetal macrosomia on human placental glucose transport and utilization in insulin-treated gestational diabetes. *J. Perinat. Med.*, 2003; 31: 475–483
- [26] Knopp H.R., Montes A., Childs M., Li J.R., Mabuchi H.: Metabolic adjustments in normal and diabetic pregnancies. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1981; 24: 21–48
- [27] Lauszus F.F., Klebe J.G., Flyvbjerg A.: Macrosomia associated with maternal serum insulin-like growth factor-I and -II in diabetic pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2001; 97: 734–741
- [28] Lewandowski K., Horn R., O'Callaghan C.J., Dunlop D., Medley G.F., O'Hare P., Brabant G.: Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 300–306
- [29] Lindsay C.A., Huston L., Amini S.B., Catalano P.M.: Longitudinal changes in the relationship between body mass index and percent body fat in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1997; 89: 377–382
- [30] Lindsay R.S., Hamilton B.A., Calder A.A., Johnstone F.D., Walker J.D.: The relation of insulin, leptin and IGF-1 to birthweight in offspring of women with type 1 diabetes. *Clin. Endocrinol.*, 2004; 61: 353–359
- [31] Martin M.C., Taylor R.N., Kitzmiller J.L.: The endocrinology of pregnancy. W: *Basic & Clinical Endocrinology*. Red.: Greenspan F., Baxter J.D. East Norwalk C.T., Appelton & Lange, 1994; 525–550
- [32] Mc Donald P.C., Grant N.F., Leveno K.J.: *Maternal adaptations to pregnancy*. W: Williams Obstetrics. Red.: F. Gary Cunningham. Prentice-Hall International. Inc. USA, 1989; 8: 316–320
- [33] Mc Fadyen I.R. *Maternal physiology in pregnancy*. W: Turngull's Obstetrics. Second edition. Red.: Geoffrey Chamberlain. Churchill Livingstone, Edinburgh, Hong Kong, London, Melbourne, New York, Tokyo, 1995; 130: 117–122
- [34] Mikulska M., Wolnicka B., Zamłyński J.: Występowanie powikłań w okresie adaptacji u noworodków matek chorych na cukrzycę urodzonych w latach 1993–1998. *Ginekol. Pol.*, 1999; 10: 789–794
- [35] Nielsen J.H., Svensson C., Galsgaard E.D., Moldrup A., Billestrup N.: Beta cell proliferation and growth factors. *J. Mol. Med.*, 1999; 77: 62–66
- [36] Ong K.K., Dunger D.B.: Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004; 151: U131–U139
- [37] Pedersen J.: Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol.*, 1954; 16: 330–342
- [38] Persson B.: Prevention of fetal malformation with antioxidants in diabetic pregnancy. *Pediatr. Res.*, 2001; 49: 742–743
- [39] Peterson C.M., Jovanovic-Peterson L., Mills J.L., Conley M.R., Knopp R.H., Reed G.F., Aarons J.H., Holmes L.B., Brown Z., Van Allen M.: The diabetes in early pregnancy study: changes in cholesterol, triglycerides, body weight, and blood pressure. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992; 166: 513–518
- [40] Reece E.A., Homko C., Wiznitzer A.: Metabolic changes in diabetic and nondiabetic subjects during pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1994; 49: 64–71
- [41] Sattar N., Greer I.A., Pirwani I., Gibson J., Wallace A.M.: Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1998; 77: 278–283
- [42] Stocker C.J., Arch J.R., Cawthorne M.A.: Fetal origins of insulin resistance and obesity. *Proc. Nutr. Soc.*, 2005; 64: 143–151
- [43] Tatoń J.: Insulinoterapia u kobiet chorych na insulinozależną cukrzycę w okresie ciąży, przesłanki patofizjologiczne i praktyka. *Klin. Perinat. Ginekol.*, 1993; 9: 38–56
- [44] Trainer P. J.: Corticosteroids and pregnancy. *Semin. Reprod. Med.*, 2002; 20: 375–380
- [45] Tuzcu A., Bahceci M., Dursun M., Turgut C., Bahceci S.: Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J. Endocrinol. Invest.*, 2003; 26: 341–346

-
- [46] Vatten L.J., Nielsen S.T., Odegard R.A., Romundstad P.R., Austgulen R.: Insulin-like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics*, 2002; 109: 1131–1135
- [47] Verma A., Boney C. M., Tucker R., Vohr B. R.: Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 3227–3235
- [48] Wender-OWender-OE., Wróblewska K., Zawiejska A., Pietryga M., Szczapa J., Biczysko R.: Threshold values of maternal blood glucose in early diabetic pregnancy prediction of fetal malformations. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2005; 84: 17–25
- [50] Wolf H.J., Ebenbichler C.F., Huter O., Bodner J., Lechleitner M., Foger B., Patsch J.R., Desoye G.: Fetal leptin and insulin levels only correlate in large-for-gestational age infants. *Eur. J. Endocrinol.*, 2000; 142: 623–629
- [51] Wolthers T., Grøfte T., Nørrelund H., Poulsen P.L., Andreasen F., Christiansen J.S., Jørgensen J.O.: Differential effects of growth hormone and prednisolone on energy metabolism and leptin levels in humans. *Metabolism*, 1998; 41: 83–88