# Dijabetes i metabolički sindrom nakon gestacijskoga dijabetesa

**Juras, Josip**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:799668

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-28**




*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Josip Juras

# Dijabetes i metabolički sindrom nakon gestacijskoga dijabetesa

DISERTACIJA

Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Josip Juras

# Dijabetes i metabolički sindrom nakon gestacijskoga dijabetesa

DISERTACIJA

Zagreb, 2015.

Disertacija je izrađena u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkoga bolničkog centra i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u sklopu projekta „Dijabetes i metabolički sindrom nakon prethodnoga gestacijskog dijabetesa“, Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske, vođenog pod brojem 108-10870401-0385.

Voditeljica rada je prof. dr. sc. Marina Ivanišević.

Zahvaljujem svojim profesorima Josipu Đelmišu i Marini Ivanišević.

SADRŽAJ

Popis oznaka i kratica

1. UVOD 1

1.1. Dijabetes tijekom povijesti 1

1.2. Epidemiologija dijabetesa 2

1.3. Endokrinološke promjene u trudnoći opterećenoj dijabetesom 6

1.4. Adipokini i utjecaj na metabolizam glukoze i masti 8

1.5. Leptin 9

1.6. Adiponektin 15

1.7. Inhibitor aktivacije plazminogena 1 (PAI-1) 18

1.8. Interleukin 6 21

1.9. Međusobno djelovanje pojedinih adipokina 23

1.10. Novije spoznaje o trudnoći opterećenoj dijabetesom 25

1.11. Homeostaza metabolizma trudnice i metabolizam lipida fetusa 27

1.12. Utjecaj metaboličke upale trudnice na metabolizam lipida fetusa 31

1.13. Gestacijski dijabetes i pretilost te utjecaj na život žene i djeteta 33

1.13.1. Utjecaj gestacijskog dijabetesa i pretilosti na život djeteta 33

1.13.2. Utjecaj gestacijskog dijabetesa na kardiometaboličke i endokrinološke posljedice za žene 34

2. HIPOTEZA 40

3. CILJEVI RADA 41

3.1. Opći cilj 41

3.2. Specifični ciljevi 41

4. ISPITANICI I METODE 42

4.1. Ispitanici 42

4.2. Metode 44

4.3. Statistička obrada 47

5. REZULTATI 49

5.1. Analiza ispitanica podijeljenih u skupine s obzirom na razdoblje od poroda do kontrolnog pregleda 51

5.2. Analiza s obzirom na indeks tjelesne mase ispitanica pri kontrolnom pregledu 74

5.3. Analiza ispitanica podijeljenih u skupine s obzirom na njihovu glikemiju pri kontrolnom pregledu 103
5.4. Analiza ispitanica podijeljenih u skupine s obzirom na metabolički sindrom pri kontrolnom pregledu 123
6. RASPRAVA 148
7. ZAKLJUČAK 158
8. SAŽETAK 160
9. SUMMARY 161
10. LITERATURA 162
11. ŽIVOTOPIS 185

Popis oznaka i kratica:

25. – 75. P. – 25. – 75. percentila (engl. *25.-75. Percentile*)
95%-tni IP – 95%-tni interval pouzdanosti (engl. *95% confidence interval*)
acetil-CoA – acetil koenzim A
adipoR1 – receptor 1 adipokina
AMPK – kinaza aktivirana adenozinmonofosfatom (engl. *Adenosine Monophosphate Activated Kinase*)
AgRP – peptid povezan s agoutijem (engl. *Agouty Related Peptide*)
CRP – C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)
DM 2 – dijabetes melitus tipa 2
ELISA – enzimski vezan imunoapsorpcijski esej (engl. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*)
F – vrijednost testa, univarijatna analiza varijance
GSK3β – β-podjedinice fosforilaza kinaze
GDM – gestacijski dijabetes melitus
$HbA_{1c}$ – glikirani hemoglobin
GLUT – prijenosnik glukoze (engl. *Glucose Transporter*)
gp130 – glikoprotein 130
H – vrijednost testa, Kruskall-Wallis
HAPO – hiperglikemija i štetan ishod trudnoće (engl. *Hyperglycemia And Adverse Pregnancy Outcome*)
HDL – lipoprotein velike gustoće (engl*. High Density Lipoprotein*)
HOMA IR2 – inzulinska rezistencija prema homeostatskom modelu 2 (engl. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance 2*)
α-MSH – hormon koji potiče melanocite (engl. *α-Melanocyte Stimulating Hormone*)
hPL – humani placentalni laktogen
IDF – Međunarodna udruga za dijabetes (engl. *International Diabetes Federation*)
IL-6 – interleukin 6
ITM – indeks tjelesne mase
LDL – lipoprotein male gustoće (engl. *Low Density Lipoprotein*)
LEPRb – leptinski receptor b (engl. *Leptin Receptor b*)
MC4R – melanokortinski receptor (engl. *Melanocortin 4 Receptor*)

MAPK – protein kinaza aktivirana mitogenom (engl. *Mitogen Activated Protein Kinase*)

P – vjerojatnost (engl. *Probability*)

PAI-1 – inhibitor aktivacije plazminogena 1 (engl. *Plasminogen Activation Inhibitor 1*)

SD – standardna devijacija

SOCS-3 – supresor signalizacije citokina 3 (engl. *Suppressor of Cytokine Signaling 3*)

STAT-3 – signalni prijenosnik i aktivator transkripcije 3 (engl. *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*)

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

TAG – triacilglicerol

TGF-β – čimbenik rasta tumora β (engl. *Tumor Growth Factor-β*)

TNF-α – čimbenik nekroze tumora α (engl. *Tumor Necrosis Factor-α*)

TRH – hormon koji oslobađa tirotropin (engl. *Thyrotropin Releasing Hormone*)

TSH – hormon koji stimulira tirotropin (engl. *Thyrotropin Stimulating Hormone*)

$\overline{x}$ – aritmetička sredina

Z – vrijednost testa, Mann-Whitney

# 1. UVOD

## 1.1. Dijabetes tijekom povijesti

Opis bolesti za koju mnogi stručnjaci i povjesničari medicine smatraju da odgovara simptomima dijabetesa potječe iz 1552. godine prije Krista (1). Jedan od najranijih i tada ujedno najdetaljnijih i današnjem opisu najsličniji zapis o dijabetesu jest onaj Aretejev, koji bolest naziva dijabetesom, tj. grčkom riječi koja označava protjecanje. Uočio je simptome poliurije i polidipsije, kroničnu narav te brz tijek bolesti i skoru smrt (2). Avicena je opisao i kronični tijek bolesti, mentalnu iscrpljenost, slabljenje seksualne funkcije – simptome koji su naknadno proučavani u 20. stoljeću (2).

Pridjev „mellitus“, u prijevodu s latinskoga „meden“, dijabetesu su dodali tzv. „kušači“, ljudi koji su temeljem glikozurije došli do zaključka o dijagnozi. Ipak, nekih većih pomaka u liječenju nije bilo sve dok europski liječnici i znanstvenici nisu počeli povezivati gušteraču i bolest. Godine 1898. Joseph von Mering i Oskar Minkovski pokazali su da uklanjanje gušterače u pasa dovodi do obolijevanja od dijabetesa (3). Dvadesetak godina nakon njihova otkrića, točnije 1910. godine, Edward Albert Sharpey-Shafner, edinburški liječnik, objavljuje zaključak da osobe oboljele od dijabetesa oskudijevaju jednom tvari koja se izlučuje u gušterači, a tu tvar naziva inzulin, kao izvedenicu iz latinske riječi „insula“ (otok) (2).

Konačno, u liječenju dijabetesa svijet i medicinu najdalje su odveli Frederick Grant Banting i Charles Herbert Best koji su 1921. godine istim psima nakon prethodnog odstranjivanja gušterače ubrizgali ekstrakt gušterače dobiven iz Langerhansovih otočića (4). Potom su izolirali inzulin iz goveđih gušterača i započeli novu epohu u liječenju dijabetesa i borbi s tom bolešću. Prvi pacijent bio je četrnaestogodišnji dječak Leonard Thompson kojemu je dr. Ed Jeffrey u općoj bolnici u Torontu ubrizgao 7,5 mL ekstrakta u mišić. Banting i suradnici (vlasnik laboratorija) dobili su Nobelovu nagradu za medicinu 1923. godine, ali ne i Best koji je još bio student medicine i tada nije ispunjavao uvjete za prestižnu nagradu (no dobitnici su s njim podijelili novac od nagrade).

U žena na našim područjima dijabetes je tijekom ne tako davne prošlosti bio nerješiv problem. U opisima iz 1937. godine u Hrvatskoj se brak s dijabetičnom osobom ne

preporučuje, a reprodukcija i dojenje su i zabranjeni na osnovi medicinskih stajališta. Muškarce su opisivali kao impotentne, žene kao frigidne, a djecu *a priori* bolesnom jer su smatrali da se bolest nasljeđuje kao dominantna. Heinrich Offergeld, njemački liječnik iz Frankfurta u svojem je izvješću 1908. godine pokazao da je među 55 trudnica sa šećernom bolesti smrtnost 55%, 45% umire tijekom godine dana poslije porođaja, a smrtnost djece je oko 66% (5).

Dijabetes i trudnoća bili su nespojivi dugi niz godina, a veći iskoraci postignuti su tek uvođenjem inzulina u liječenje oboljelih od dijabetesa. Početkom 20. stoljeća od deset dijabetičnih žena šest ih je umiralo zbog akutnih komplikacija dijabetesa. Četrdesetih godina 20. stoljeća maternalna smrtnost iznosila je oko 5%, a tek poslije pedesetih godina prošlog stoljeća smanjuje se na 1 – 3%. Istodobno je smrtnost djece također bila vrlo velika i iznosila je oko 40%, a tek osamdesetih godina pala je ispod 5%. Zanimljivi su opisi da su tek blaži oblici dijabetesa spojivi s trudnoćom, oni koji nastanu tijekom trudnoće i nestanu nakon nje, što je danas poznato kao gestacijski oblik dijabetesa melitusa (GDM-a).

Tijekom povijesti brojna su velika imena obilježila nastojanja da se dijabetičnim ženama pomogne prije, tijekom i nakon trudnoće. Jedno od njih koje svakako valja spomenuti jest Priscila White, dijabetologinja koja je svojedobno klasificirala dijabetes. Neki autori poput Karlsona i Kjellmera pokazali su međusobnu povezanost perinatalnog pomora i koncentracije glukoze majke. Jednom od važnijih godina u dijabetologiji trudnoće smatra se 1965. godina zbog nastanka hipoteze Pedersena i Molsted-Pedersena koji su shvatili da majčina glukoza prelazi fetusu, a tada se djetetu povisuje koncentracija vlastitog inzulina, što dovodi do ulaska glukoze u fetalne stanice, glikogenogeneze i lipogeneze pa nastaje makrosomija fetusa (6).

## 1.2. Epidemiologija dijabetesa

U 2007. godini IDF (engl. *International Diabetes Federation*) procijenio je da oko 6% svjetske populacije boluje od dijabetesa (7). Pojavnost bolesti opisuju prevalencija – broj oboljelih u određenom trenutku i incidencija – broj novooboljelih na određenom području, najčešće u godini dana. Epidemiologija dijabetesa vrlo je složena zadaća

svjetskih stručnjaka, ponajprije zbog neujednačenih kriterija za dijagnozu, teškoća u tumačenju rezultata pojedinih istraživanja, u etnicitetu i slično.

U poremećaju metabolizma glukoze susrećemo se s tri pojma: poremećenom glikemijom natašte, poremećenom tolerancijom glukoze i dijabetesom. Za postavljanje dijagnoze poremećaja tolerancije glukoze i dijabetesa rabi se oralni test opterećenja glukozom (8). U oko trećine svih osoba s oštećenom tolerancijom glukoze razvit će se dijabetes. Radi se uglavnom o dijabetesu tipa 2, ali osobe s razvojem dijabetesa tipa 1 također prolaze fazu poremećene tolerancije glukoze. Ovaj tip poremećaja nešto je češći u žena i povezan je s dobi.

Poremećena glikemija natašte označava poremećaj metabolizma glukoze koja je iznad gornje granice normale (≥ 6,1 mmol/L), ali i dalje < 7 mmol/L jer bi inače označavala dijabetes. Povišena koncentracija glukoze natašte donekle je drugačiji poremećaj metabolizma glukoze te je nešto rjeđi u žena. Za sada istraživanja pokazuju da to ne znači rizik od kardiovaskularnih bolesti (9).

Danas je u svijetu dijabetes tipa 2 najčešći poremećaj metabolizma glukoze. Njegov je udio u ukupnom poremećaju metabolizma glukoze oko 85% u Bijelaca, dok u pojedinim rasama iznosi i do 95%. Pojavnost dijabetesa tipa 2 povećava se s povećanjem životne dobi, a praćenjem oboljelih uočena je i pojavnost povezana s debljinom. Stoga su pandemijski razmjeri debljine praćeni sve učestalijom pojavom dijabetesa u mlađih osoba. Incidencija ipak prestaje rasti u dobi većoj od 75 godina, vjerojatno zbog utjecaja mortaliteta. Uočena je obiteljska crta vezana uz dijabetes tipa 2. Ako netko od roditelja ima dijabetes, rizik od nastanka dijabetesa u potomaka je veći. U općoj populaciji pozitivna obiteljska anamneza pridonosi s oko 31% razvoju dijabetesa (10).

Dijabetes tipa 1 uzrokovan je autoimunosnom reakcijom, obrambeni sustav napada beta-stanice gušterače koje proizvode inzulin. Zbog toga tijelo više ne proizvodi inzulin u količinama potrebnim za neometano djelovanje. Uzroci dijabetesa tipa 1 nisu posve jasni. Bolest se može pojaviti u bilo kojoj dobi, ali obično se pojavljuje u dječjoj i mlađoj odrasloj dobi. Broj ljudi u kojih se razvija dijabetes tipa 1 u porastu je. Razlozi za to još su nejasni, a stručnjaci spominju promjene u rizičnim čimbenicima iz okoliša, rana događanja u maternici, prehranu u ranoj dobi te virusne infekcije.

Također, postoje žene u kojih se razvija otpornost na inzulin i posljedično im se povisuje koncentracija glukoze u krvi za vrijeme trudnoće. GDM je bilo koji stupanj intolerancije glukoze s početkom ili prvi put prepoznat tijekom trudnoće. Odnos osjetljivosti i specifičnosti dijagnostičkih testova te pojave GDM-a, ali i terapijskog djelovanja najviše je vezan uz 24 – 28 tjedana gestacije, kada je i preporučen test opterećenja glukozom. Stanje nastaje zbog smanjenog djelovanja inzulina, vjerojatno zbog hormona koje proizvodi posteljica. Premda se GDM obično razvija kasnije u trudnoći, fetus još raste. Neposredna opasnost za dijete nije tako velika kao u majke s dijabetesom tipa 1 ili tipa 2, no ipak nekontrolirani GDM može imati teške posljedice za majku i dijete. Osim povećanog rizika od razvoja hipertenzivnih poremećaja tijekom trudnoće, makrosomije djeteta, češćeg operativnog načina dovršenja trudnoće, hipoglikemije novorođenčeta, posljedice se mogu pojaviti i kasnije u životu (11). Naime, GDM obično nestaje nakon trudnoće, ali žene s GDM-om u anamnezi imaju rizik od nastanka GDM-a u sljedećoj trudnoći te dijabetesa tipa 2 kasnije u životu. Djeca rođena iz trudnoća opterećenih GDM-om imaju veći rizik od razvoja dijabetesa tipa 2 i pretilosti kasnije u životu nego djeca iz zdravih trudnoća.

Zbog porasta prevalencije dijabetesa i pretilosti, ali i pooštravanja kriterija za postavljanje dijagnoze GDM-a može se očekivati sve veći broj novooboljelih trudnica. IDF procjenjuje da je oko 21,4 milijuna trudnica tijekom 2013. godine bilo izloženo nekom obliku hiperglikemije tijekom trudnoće, što je oko 16,8% živorođene djece iz spomenutih trudnoća. Kao i u drugim oblicima dijabetesa incidencija tijekom trudnoće također je povezana s dobi. Gotovo svakoj drugoj trudnici s navršenih 45 ili više godina života trudnoća bude opterećena GDM-om, a u žena starijih od 35 godina taj je udio oko 23%. Prevalencija varira s obzirom na podneblje, etnicitet i druge čimbenike. U regiji jugoistočne Azije prevalencija je najveća, oko 25%, dok je u zemljama Sjeverne Amerike oko 10,4%.

Slaba tjelesna aktivnost, pretilost, loše prehrambene navike, dob, prisutnost dijabetesa u obitelji, hiperglikemija tijekom trudnoće s utjecajem na dijete pripadaju u rizične čimbenike za nastanak dijabetesa tipa 2. Smatra se da 2,4% ljudi u svijetu boluje od dijabetesa, uglavnom tipa 2, a da toga nije ni svjesno, tj. da dijagnoza još nije postavljena. Nesvjesni vlastite bolesti, izlažu se komplikacijama dijabetesa koje mogu voditi u teško narušavanje zdravlja i smrt. Neke od najčešćih komplikacija

zahvaćaju kardiovaskularni sustav (cerebrovaskularna bolest i koronarna bolest srca), očni i bubrežni sustav, češće su periferne neuropatije i periferna krvožilna bolest. Jedno je istraživanje pokazalo da i do 40% ljudi koji boluju od apneje u snu ujedno boluje od dijabetesa tipa 2 (12).

Procjenjuje se da danas u svijetu oko 382 milijuna ljudi boluju od dijabetesa te da oko 316 milijuna ljudi ima intoleranciju glukoze. Uzevši u obzir današnju populaciju od oko 7,2 milijarde ljudi, 8,3% odraslih osoba boluje od dijabetesa, a 6,9% od oštećene tolerancije glukoze. Činjenica je da je dijabetes problem nerazvijenih zemalja svijeta, oko 80% ljudi s dijabetesom živi u zemljama s niskim i srednje visokim dohotkom. Regije s najvećom prevalencijom dijabetesa uključuju zemlje na Bliskom istoku, zapadnom Pacifiku, područje supsaharske Afrike i jugoistočne Azije.

Prevalencija dijabetesa u Republici Hrvatskoj za 2013. godinu iznosi oko 6,97% u dobi od 20 do 79 godina, a intolerancije glukoze oko 8,51% (13). Oko 2182 smrti na godinu može se povezati s dijabetesom.

Tijekom trudnoće dolazi do metaboličkih promjena, promjena u aktivnosti i osjetljivosti inzulina. Takvo što utvrđeno je još pedesetih godina prošlog stoljeća kada su Burt, Freinkel i Goodner te Spellacy i Goetz utvrdili postojanje promjena koje donosi trudnoća. Imajući to u vidu, postalo je jasno da se ne možemo služiti istim kriterijima u postavljanju dijagnoze. Tijekom prošlosti bilo je više pokušaja utvrđivanja visokoosjetljivih i specifičnih testova te kriterija da bi se izbjegao lošiji perinatalni ishod koji dijabetes nosi sa sobom. Neki od poznatih su O'Sullivanovi (14), Carpenter-Coustanovi (15) i kriteriji nacionalne američke skupine koja je modificirala O'Sullivanove kriterije (NDDG – *National Diabetes Data Group*) (16).

Tijekom trudnoće metabolizam ugljikohidrata naginje povišenju koncentracije glukoze u krvi. Dolazi do smanjenja tolerancije glukoze, pri čemu navedeni proces do danas nije potpuno rasvijetljen. Navodi se nekoliko razloga, od smanjenog izlučivanja inzulina, povišenja koncentracije proinzulina, razgradnje inzulina i veće sekrecije hormona s djelovanjem suprotnim inzulinu (17). Također, smanjuje se osjetljivost na inzulin (17). Kombinacija svih tih mehanizama je moguća, a rezultira povišenjem koncentracije glukoze u krvi trudnice, usprkos povišenju koncentracije inzulina. Patofiziološka osnova GDM-a slična je onoj dijabetesa tipa 2. U obje bolesti

dolazi do poremećaja funkcije na receptorskoj razini, hiperglikemije i hiperinzulinemije. Posteljica tijekom trudnoće izlučuje hormone koji imaju dijabetogeni učinak, čak i neke s dvojakim djelovanjem poput humanoga korionskoga gonadotropina koji do 20. tjedna ima proinzulinsko, a zatim protuinzulinsko djelovanje.

### 1.3. Endokrinološke promjene u trudnoći opterećenoj dijabetesom

Za endokrinološke promjene koje su prisutne tijekom trudnoće može se reći da djeluju prodijabetogeno – trudnoća se može promatrati kao fiziološki model inzulinske rezistencije i metaboličkog stresa za β-stanice gušterače. Proučavanje GDM-a može poslužiti za uočavanje mehanizama prilagodbe te ranih metaboličkih promjena u razvoju dijabetesa tipa 2.

Razvoj inzulinske rezistencije tijekom trudnoće dovodi do povećane ponude glukoze, slobodnih masnih kiselina i aminokiselina fetusu. U normalnoj trudnoći inzulinska osjetljivost smanjuje se za 30 – 60%, u usporedbi s negravidnom ženom. Pokazano je da se u slučaju GDM-a davanjem glukoze dosežu više koncentracije glukoze u krvi i smanjena inzulinska osjetljivost i do 50% u odnosu prema ženama s normalnom tolerancijom glukoze (17). Treba spomenuti i hepatičku inzulinsku rezistenciju u žena s GDM-om. U nekoliko studija proučavan je doprinos hepatičke inzulinske rezistencije hiperglikemiji tijekom trudnoće. Bez obzira na toleranciju glukoze, hepatička proizvodnja glukoze tijekom kasne trudnoće raste do 30%, a uzimajući u obzir porast inzulina natašte u žena s GDM-om, ovaj podatak upućuje na veći doprinos jetre hiperglikemiji u žena s GDM-om (18).

S obzirom na metabolizam glukoze u mišićnom tkivu, neki su autori tvrdili da se promjene događaju na receptorskoj, odnosno postreceptorskoj razini signalnog puta inzulina, ali većina studija pokazuje da nema znakovitog defekta u receptorskom dijelu u trudnoćama opterećenim dijabetesom i zdravih trudnoća. Biopsijom ravnog mišića trbuha i adipocita velike maramice prilikom izvođenja carskog reza utvrđeno je da u mišićima nije bilo razlike, dok je u adipocitima žena s GDM-om nađena znakovito niža koncentracija GLUT-4-transportera nego u zdravih trudnica (19).

Uzimajući u obzir činjenicu da su mišići odgovorni za oko 80% unosa glukoze u stanicu, čini se da sniženje koncentracije GLUT-4-transportera u masnim stanicama mišića ipak ne pridonosi značajnije stvaranju inzulinske rezistencije. Vezanje inzulina za receptore na mišićima tijekom trudnoće nešto je manjeg intenziteta (19).

Koncentracija GLUT-4-receptora u mišićima tijekom trudnoće nije znakovito promijenjena, ali je nađena razlika u autofosforilaciji inzulinskog receptora. Naime, pretile žene s GDM-om imale su manju stopu fosforilacije β-podjedinice inzulinskog receptora, što je bilo udruženo sa smanjenjem prijenosa glukoze. U žena s GDM-om nađene su više koncentracije glikoproteina 1, a on se dovodi u vezu sa smanjenjem fosforilacije inzulinskog receptora te aktivnosti tirozin kinaze na inzulinskom receptoru (20). Postoje istraživanja koja upućuju na veći udio masti u stanici pojedinih mišića u žena s GDM-om u anamnezi tri mjeseca poslije porođaja u odnosu prema ženama s urednim trudnoćama. Spomenute su žene imale veću inzulinsku rezistenciju nego kontrolna skupina. Udio masti bio je veći u žena koje su tijekom trudnoće morale uz dijetu biti liječene inzulinom (21). Veća lipoliza unutarstanične masti može povećati količinu dugolančanog acetil-CoA koji je povezan s inzulinskom rezistencijom te smanjenom fosforilacijom inzulinskog receptora. Točni patofiziološki mehanizmi u pozadini inzulinske rezistencije za vrijeme trudnoće još nisu posve razjašnjeni, ali niz hormonskih promjena koje se događaju tijekom trudnoće najvjerojatnije je odgovoran za promjene u metabolizmu glukoze i masti.

Antagonist inzulina, humani placentalni laktogen (hPL), peptidni hormon stvoren u posteljici, slično hormonu rasta potiče lipolizu i povećava količinu slobodnih masnih kiselina. Povišenje koncentracije humanoga placentalnog laktogena povezano je s majčinom hiperinzulinemijom te utječe na sintezu proteina stvarajući veću količinu aminokiselina spremnu za prijenos fetusu. Koncentracija hPL-a povisuje se linearno u plazmi majke tijekom trudnoće, a vrhunac postiže u trećem tromjesečju trudnoće, dok odmah nakon uklanjanja posteljice nestaje. Te promjene koncentracije hPL-a za vrijeme trudnoće podudarne su s kretanjem inzulinske rezistencije u trudnoći.

Progesteron je također hormon povezan s inzulinskom rezistencijom. U žena s normalnim metabolizmom glukoze prilikom primjene progesterona koncentracije

glukoze ostaju nepromijenjene, ali vjerojatno zbog koncentracija inzulina koje rastu uz progesteron. Progesteron može mijenjati osjetljivost na inzulin i sposobnosti β-stanica gušterače za odgovor na inzulinsku rezistenciju.

Estrogeni imaju malen protuinzulinski učinak. Njihovo je djelovanje zasnovano na utjecaju na jetru i proizvodnju proteina koji veže kortizol, a povisujući koncentracije tog proteina, utječe na pojačano kompenzacijsko stvaranje kortizola. Koncentracije i vezanog i slobodnog kortizola rastu tijekom trudnoće, a vršne koncentracije postižu tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće. Oni usporavaju unos glukoze u perifernom tkivu i povećavaju jetrenu glukoneogenezu te djeluju antagonistički djelovanju inzulina i vode k inzulinskoj rezistenciji premda nema radova o izravnom utjecaju slobodnog kortizola na inzulinsku rezistenciju. U prošlosti se uglavnom smatralo da su hormoni odgovorni za nastanak inzulinske rezistencije tijekom trudnoće, ali istraživanja vezana za adipokine pokazuju da pojedini od njih mogu imati primarnu ulogu u nastanku poremećaja metabolizma ugljikohidrata trudne žene.

### 1.4. Adipokini i utjecaj na metabolizam glukoze i masti

Masno je tkivo vrsta labavoga vezivnog tkiva koje u svojem sastavu ima mrežu krvnih žila, kolagenskih vlakana, fibroblaste i stanice imunosnog sustava koji okružuju stanice prepunjene lipidima, poznatije kao masne stanice ili adipociti. Postoje načelno dva tipa masnog tkiva, jedno nazivamo bijelim, drugo smeđim. Tkivo odrasle osobe sastoji se uglavnom od bijele vrste masnog tkiva s rubno smještenom staničnom jezgrom u masnim stanicama ispunjenim lipidima. Tijekom ne tako davne prošlosti masno tkivo smatralo se specijaliziranom jedinicom za pohranjivanje energije, uglavnom u obliku triglicerida. Danas je temeljem istraživanja poznato da masno tkivo ima aktivnu ulogu u održavanju energijske ravnoteže, ali i da sudjeluje u kontroli neuroendokrinih, autonomnih i imunosnih funkcija (22). Masno tkivo sintetizira i izlučuje adipokine poput leptina, adiponektina i resistina. Osim toga adipociti izlučuju proupalne citokine, kao što je čimbenik nekroze tumora α (TNF-α), i interleukine te proteine uključene u zgrušavanje krvi i funkcioniranje krvnih žila. Masne stanice posreduju u metabolizmu glukokortikoida i spolnih hormona, koji

imaju lokalne i sistemske učinke na adipogenezu, metabolizam glukoze i lipida te kardiovaskularne funkcije.

## 1.5. Leptin

Godine 1994. objavljeno je istraživanje kojim je otkrivena još jedna funkcija stanica bijeloga masnog tkiva: proizvodnja leptina, hormona koji može utjecati na ponašanje životinja u vezi s unosom hrane (23). Još se 1950. godine pretpostavilo da postoji čimbenik koji je prisutan u cirkulaciji i čija koncentracija raste s energijskim zalihama te signalizira mozgu da prekine hranjenje i smanji tjelesnu masu i udio masti (24). Rana istraživanja najprije su rađena na miševima, da bi nekoliko desetljeća kasnije bila detektirana molekula nazvana leptin (kao i receptor za nj), kojoj se pripisivala sposobnost stvaranja osjećaja sitosti u hipotalamičkoj regiji mozga.

Leptin se nalazi uglavnom u masnom tkivu, a u nižim koncentracijama nađen je i u posteljici, mišićnom tkivu i sluznici fundusa želudca te epitelu mliječnih žlijezda. Sa svojom masom od 16 kDa cirkulira kao vezan i slobodan hormon, a slobodna frakcija vjerojatno čini veći dio djelatnog leptina. Količina leptina ovisi o količini energije pohranjene u masnom tkivu, kao i o statusu energijske ravnoteže, stoga su koncentracije leptina više u pretilih osoba negoli u onih uredne tjelesne mase. Koncentracija leptina u gladovanju se snižava, a povisuje poslije hranjenja. Smatra se da je kontrola koncentracije leptina barem djelomično funkcija inzulina (25).

Koncept da leptin djeluje kao „hormon protiv pretilosti“ temelji se na dva ključna zapažanja. Jedno se tiče niže koncentracije leptina ili leptinskih receptora u glodavaca i ljudi koji su bili jako pretili, a što je bilo povezano s inzulinskom rezistencijom, dijabetesom te poremećajem metabolizma masti (26). Drugim istraživanjima opisano je da su se primjenom leptina periferno ili izravno u ventrikule mozga glodavaca unos hrane i njihova tjelesna masa smanjili, što je bilo u skladu s uvjerenjem o postojanju negativne povratne sprege pri djelovanju leptina u mozgu (27 – 29).

Spomenuto drugo zapažanje poduprto je i pronalaskom leptinskih receptora u hipotalamusu te raznim jezgrama središnjega živčanog sustava povezanim s hranjenjem i održavanjem energijske ravnoteže (30).

Provedena su istraživanja u kojima se pretilost pokušala liječiti primjenom leptina, pod uvjetom da ne postoji defekt receptora za leptin. Međutim, ubrzo je postalo jasno da koncentracije leptina koje su u masnom tkivu i plazmi povišene u pretilih osoba nisu utjecale na sprečavanje gomilanja masti, odnosno izostao je učinak stvaranja manje želje za hranom i smanjenja tjelesne mase. Ovakav oslabljeni odgovor na leptin nazvan je „leptinska rezistencija“, za koju je zaključeno da ocrtava napredovanje pretilosti, oštećeno djelovanje inzulina te povišenje koncentracija lipida, a to je upućivalo na metabolički sindrom. Otpornost na leptin objašnjena je smanjenim prijenosom kroz barijeru krv-mozak, odnosno smanjenjem leptinske signalizacije u mozgu (31).

Opisano je da leptin djeluje kao hormon gladi. Spomenuti pad koncentracije leptina prilikom gladovanja dovodi do supresije termogeneze, hormona štitnjače, spolnih hormona i hormona rasta (32). Štoviše, niske koncentracije leptina posreduju u imunosupresiji, kočenju i aktivaciji osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda u glodavaca te su shvaćene kao obilježje gladovanja koje vodi u prilagodbu poput povećanja apetita te promjena u metabolizmu radi uspostave energijske ravnoteže. Primjena leptina sprečava potiskivanje stvaranja spolnih hormona, hormona štitnjače, hormona rasta i potrošnje energije te smanjuje apetit koji je povećan pri gladovanju ili dugotrajnim bivanjem u stanju pothranjenosti (33 – 37).

Kontrola nad hormonima štitnjače, između ostaloga, vezana je za energijsku ravnotežu. U uvjetima sitosti sniženje koncentracije hormona štitnjače stimulira stvaranje i izlučivanje hormona koji oslobađa tirotropin (TRH) te hormona koji stimulira tirotropin (TSH). Nasuprot tomu porast koncentracije hormona štitnjače potiskuje stvaranje TRH i TSH. Ovaj povratni mehanizam narušen je u vrijeme gladovanja i bolesti, snižavajući pritom koncentracije tiroksina (T4) i trijodtironina (T3), ostavljajući koncentracije TSH sniženima ili normalnima te potiskujući TRH.

Sniženje koncentracije leptina smanjuje odgovor hipofize na stimulaciju TRH-om, dok davanje leptina smanjuje supresiju T3, TSH i TRH u stanjima prirođenog

nedostatka leptina ili gladovanja (38). Istraživanja pokazuju da sniženje koncentracije leptina tijekom gladovanja izravno utječe na kontrolu rada štitnjače putem hipofizeotropnih TRH-neurona u paraventrikularnoj jezgri mozga ili neizravno putem neurona s izraženim melanokortinskim 4 receptorima (MC4R) (39 – 41).

U glodavaca koncentracija hormona rasta snižena je u stanjima s nedostatkom leptina. Otpuštanje hormona rasta smanjuje se tijekom gladovanja, a vraća u normalno stanje pri davanju leptina; nasuprot tomu sniženjem koncentracije leptina (imunoneutralizacijom) smanjeno je bilo izlučivanje hormona rasta u dobro nahranjenih štakora (42, 43).

Primjenom infuzije leptina u hipotalamičku regiju lučenje hormona rasta bilo je veće u životinja koje su gladovale negoli u onih koje su bile nahranjene, a pronađeno je i usklađeno izlučivanje hormona rasta i leptina s vremenom zaostajanja od 39 minuta (44).

Nedugo nakon otkrića leptina otkriveni su i leptinski receptori (LEPR). Leptinski receptor pripada klasi 1 superporodice citokinskih receptora, a pokazano je da postoji pet različitih izoforma označenih slovima od „a“ do „e“ (različite po duljini karboksiterminalnog dijela). Kraća izoforma leptinskog receptora LEPRa zastupljena je u perifernom tkivu, koroidnom pleksusu, malim krvnim žilama mozga i uključena je u transport leptina kroz krvno-moždanu barijeru. U hipotalamusu je jako izražena izoforma LPERb s duljim karboksiterminalnim dijelom i prodire do unutrašnjosti stanice kako bi mogla prenositi signal putem signalnog puta JAK-STAT. Najveća je zastupljenost u arkuatnim, dorzomedijalnim, ventromedijalnim i ventralnim premamilarnim jezgrama, a skromna zastupljenost nađena je i u lateralnim hipotalamičkim regijama i periventrikularnoj jezgri. U periventrikularnoj jezgri sjedinjene su energijska ravnoteža, neuroendokrina funkcija i homeostaza glukoze (45). Neuropeptid Y i protein povezan s agoutijem (engl. *agouti related protein* – AgRP) pripadaju u oreksigene koji potiču hranjenje i također su prisutni u istim neuronima u medijalnoj arkuatnoj jezgri. Povišenje koncentracije leptina izravno smanjuje lučenje neuropeptida Y i AgRP-a. Nasuprot tomu leptin povisuje koncentracije tzv. anoreksigena, peptida poput hormona koji potiče melanocite (engl. *melanocyte stimulating hormone* – α-MSH) te transkripte kokaina i amfetamina u

lateralnoj arkuatnoj jezgri. Neuroni koji stvaraju hormon koji oslobađa kortikotropin i hormon koji oslobađa tirotropin te oksitocin smješteni su u periventrikularnoj jezgri i pod neizravnom su kontrolom leptina preko leptinskog djelovanja u arkuatnoj jezgri, a posreduju i inhibicijske učinke leptina na unos hrane, stimulaciju termogeneze i neuroendokrino lučenje.

Vezanje leptina za LEPRb u hipotalamičkoj regiji mozga i moždane kore uzrokuje brzu aktivaciju unutarstaničnog JAK-2, odnosno aktivaciju sustava JAK-STAT te fosforilaciju LPERb. STAT-3 (engl. *signal transducer and activator of transcription 3*) veže se na aminokiselinu smještenu na receptoru za leptin, a potom se stvaraju dimeri koji odlaze do jezgre u svrhu regulacije transkripcije gena. Važnost aminokiseline na koju se veže STAT-3 jest u činjenici da zamjenom nekom drugom aminokiselinom (npr. serinom) nastaju prekid u aktivaciji STAT-3, hiperfagija, poremećaj termoregulacije i pretilost (46). Bates i suradnici svojim su istraživanjem pokazali da spomenuta mutacija nije utjecala na spolno dozrijevanje i rast, a koncentracija glukoze bila je niža, što sve upućuje na određenu fiziološku ulogu spomenute aminokiselinske domene (46).

Leptin regulira inzulinski receptorski supstrat 1 (IRS-1) i IRS-2, protein kinazu aktiviranu mitogenom, izvanstanično reguliranu kinazu, Akt, te fosfatidilinozitol 3 kinazu (PI3) putem LEPRb, što je otvorilo mogućnost za razmišljanje o međusobnoj komunikaciji leptina i inzulina. Leptin poboljšava aktivaciju PI3-kinaze u hipotalamusu posredovanu s IRS-2, a istodobno svojom sposobnošću smanjuje osjećaj potrebe za unos hrane. Nasuprot tomu zaustavljanje PI3-kinaze sprečava anorektično djelovanje leptina (47).

Bjørbaek je zajedno s Jeffreyjem Flierom s Harvarda, tj. Joslin Diabetes Centera (58) prvi predložio ulogu SOCS-3 (engl. *Suppressor of Cytokine Signaling 3*) u signalizacijskom putu leptina, temeljenu na opažanju da leptin brzo povisuje koncentracije ovog posrednika citokina u hipotalamusu u pretilih miševa s nedostatkom leptina, ali ne i u dijabetičnih i nepretilih miševa s recesivnom mutacijom gena za leptinski receptor. U miševa i glodavaca ekspresija SOCS-3 izazvana leptinom bila je povezana s koncentracijama neuropeptida Y i LEPRb u hipotalamusu te je prevenirala fosforilaciju LPERb i daljnji prijenos signala (48).

Važna uloga SOCS-3 kao negativnog regulatora leptina pokazana je u dvije studije. Haploinsuficijencija SOCS-3 povećava osjetljivost leptina i sprečava pretilost miševa uzrokovanu prehranom. Ablacija neurona specifičnih za SOCS-3 dovela je do povećanja osjetljivosti na leptin, a to rezultira aktivacijom STAT-3, smanjenjem apetita te djeluje kao zaštitni čimbenik protiv pretilosti, poremećaja metabolizma masti i dijabetesa (49, 50).

Protein tirozin fosfataza 1B (PTP1B), fosfataza inzulinskog receptora koja inhibira inzulinsku signalizaciju također je uključena u djelovanje leptina. Miševi s nedostatkom PTP1B manje su jeli pa nisu bili pretili, unatoč sniženim serumskim koncentracijama leptina (62 – 64). Istraživanja *in vitro* pokazala su da PTP1B izravno koči JAK2 kinazu, a fosforilacija JAK2 i STAT-3 bila je smanjena u stanicama koje su imale prekomjernu izraženost PTP1B (51 – 53).

Bez obzira na to što je ustanovljeno da je primarni učinak leptina vezan za djelovanje u mozgu, ipak ne treba zanemariti učinke leptina u perifernim tkivima poput krvnih stanica, β-stanica gušterače, bubrega, jetrenih stanica, mišića i masnih stanica. Leptin modulira homeostazu glukoze povećavajući osjetljivost na inzulin u gotovo svim perifernim tkivima na koja djeluje inzulin. Unos glukoze uz pomoć inzulina smanjuje se u bijelome masnom tkivu nakon davanja leptina *in vivo*. Osim toga, povišene koncentracije leptina sprečavaju metaboličke učinke inzulina u masnim stanicama i smanjuju lučenje inzulina u β-stanicama gušterače.

U nekim istraživanjima o oštećenju signalnog puta inzulina djelovanjem leptina nađeno je da inkubacija masnih stanica s niskim koncentracijama leptina nije mijenjala aktivnost protein kinaze aktivirane mitogenom (MAPK), no povišenjem koncentracije leptina ustanovljeno je smanjenje aktivnosti MAPK, smanjenje fosforilacije β-podjedinice fosforilaza kinaze (GSK3β) i tirozinske fosforilacije inzulinskog receptora. Također, uočeno je povišenje koncentracije SOCS-3. Izravnom primjenom leptina u mozak miševa smanjen je učinak na MAPK masnih stanica i fosforilaciju GSK3. U miševa s inzulinskom rezistencijom te hiperleptinemijom i rezistencijom na leptin inzulin je pokazao slabo djelovanje na MAPK i davanje leptina u mozak nije izazvalo znakovitiji odgovor masnih stanica na inzulin.

Ograničavanje unosa hrane povećalo je stimulaciju MAPK inzulinom te je vratilo sposobnost leptina da prilikom primjene u mozak smanjuje signalizaciju inzulina u masnim stanicama. Zaključak istraživanja bio je da leptin može djelovati inhibicijski na inzulinsku aktivnost u masnim stanicama na dva različita načina: autokrino i neposredno, putem neuroendokrinog djelovanja, a što je važno u stanjima hiperleptinemije do koje dolazi zbog starenja i pretilosti (54).

Žene imaju više koncentracije leptina nego muškarci, a zaključci pojedinih istraživanja upućuju na to da je leptin bitan za reproduktivnu funkciju. Kratkoročne promjene u homeostazi glukoze i inzulina poput hiperinzulinemije uzrokovane unosom glukoze ne utječu na promjene koncentracija leptina u trudnica (55), stoga se pretpostavlja da je leptin biljeg dugotrajne hiperinzulinemije krajem drugog tromjesečja trudnoće. Kad je riječ o prehrani i leptinu, leptin bi prije upućivao na dugotrajno postojanje pretilosti negoli na kratkoročno opterećenje prevelikim unosom hrane.

U negravidnih žena koncentracije plazmatskog leptina vrlo su dobro povezane s indeksom tjelesne mase te količinom masnog tkiva, što upućuje na otpornost prema leptinu u slučaju pretilosti. Takva povezanost uočava se i tijekom trudnoće: plazmatske koncentracije leptina povišene su u svih trudnica za razliku od zdravih žena iste dobi i indeksa tjelesne mase izmjerenog prije trudnoće (56). Budući da je u brojnim presječnim istraživanjima nađen obrnut odnos plazmatskih koncentracija leptina i inzulinske osjetljivosti, leptin bi mogao modulirati inzulinsku osjetljivost i pomagati u oksidaciji masnih kiselina i posljedičnim smanjenjem lučenja inzulina tijekom trudnoće (57). U žena s GDM-om i izraženom inzulinskom rezistencijom uočavaju se više koncentracije leptina i tijekom trudnoće i poslije porođaja u usporedbi sa zdravim trudnicama i onima oboljelima od dijabetesa tipa 1. Ženama s GDM-om u anamnezi rjeđe se smanjuje tjelesna masa poslije porođaja nego ženama s urednom trudnoćom. U razdoblju poslije porođaja plazmatske koncentracije leptina povezane su s indeksom tjelesne mase tijekom trudnoće opterećene GDM-om, a to je dovelo do pretpostavke da bi plazmatski leptin u početku trudnoće mogao odražavati rizik od zadržavanja tjelesne mase poslije porođaja.

## 1.6. Adiponektin

Adiponektin je glikirani citokin koji luče masne stanice. Tvori nekoliko oligomernih struktura, trimere, heksamere i velikomolekularne multimere. Strukturalno pripada superporodici kolagena dijeleći znakovitu sličnost s kolagenom X, VIII i C1q-faktorom komplementa. Primarna se sekvencija adiponektina sastoji od signalne sekvencije, hipervarijabilnog dijela NH2-terminalnog kraja te kolagenih domena sastavljenih od 22 Gly-XY sljedova i COOH globularne domene nalik na terminalne C1q. Posljednjih desetak-petnaestak godina mnoga su istraživanja pokazala povezanost snižene koncentracije adiponektina i povećanja učestalosti bolesti vezanih uz pretilost poput poremećaja metabolizma masti, aterosklerotskih promjena krvnih žila, dijabetesa tipa 2, arterijske hipertenzije, masne jetre i nekih oblika karcinoma.

Nagomilavanjem eksperimentalnih dokaza postalo je jasno da adiponektin ima antidijabetogenu i zaštitnu ulogu povećavajući osjetljivost na inzulin te djelujući protuupalno. S obzirom na više oligomernih forma, moguće je da adiponektin svoju ulogu ostvaruje na različitim tkivima i na različite načine.

Početkom trećeg tisućljeća otkrivena su dva receptora za adiponektin, adipoR1 i adipoR2, a oba djeluju putem aktivacije protein kinaze potaknute AMP-om (AMPK) (58).

AdipoR1 najizraženiji je na mišićnim stanicama te ima jači učinak na aktivaciju AMPK i potiče oksidaciju lipida. AdipoR2 je uglavnom zastupljen u jetri, gdje pojačava osjetljivost na inzulin i smanjuje nakupljanje masti u jetrenim stanicama aktivacijom AMPK i povećanjem aktivnosti peroksisomnim proliferatorom aktiviranog receptora (engl. *peroxisome proliferator activated receptor* – PPAR). Za T-kadherin, zastupljen u endotelu i glatkim mišićima pokazano je da također može vezati adiponektin, posebno heksamerne oblike i oblike s velikom molekularnom masom. Za razliku od drugih adipokina stvaranje i cirkulirajuće koncentracije obrnuto su proporcionalni količini masnog tkiva (59). Koncentracije adiponektina snižene su u stanjima poput dijabetesa i arterijske koronarne bolesti.

Adiponektin se modificira na posttranslacijskoj razini tijekom izlučivanja iz masnih stanica, a pokazalo se da je takva promjena važna u povećanju sposobnosti

adiponektina da inhibiraju glukoneogenezu u stanicama jetre (60). Zanimljivo je da adiponektin može imati različite sastavne oligomerne komplekse ovisno o vrsti stanica, tj. mjestu nastanka. Rastući broj istraživanja upućuje na to da različiti oligomeri adiponektina imaju različite biološke uloge. Prijašnje su studije pokazale da trimerni adiponektin, ali ne i heksamerni i multimerni, može aktivirati AMPK u poprečnoprugastim mišićima (61). S druge strane, multimerni kompleks adiponektina glavni je bioaktivni oblik odgovoran za inhibiciju proizvodnje glukoze u jetri (62), kao i za zaštitu endotelnih stanica od apoptoze (63). Pokazano je i da je raspored oligomernih kompleksa adiponektina, a ne ukupna količina važan za utjecaj na osjetljivost inzulina (64).

Freubis i suradnici među prvima su izvijestili o ulozi adiponektina kao važnog čimbenika u promjeni osjetljivosti inzulina (65). Primjenom globularnog adiponektina snižena je koncentracija glukoze nakon obroka u miševa te pojačana beta-oksidacija masnih kiselina u mišićima.

Dugotrajnom infuzijom adiponektina postignuto je smanjenje inzulinske rezistencije te poboljšan lipidni profil i u lipoatrofičnih i pretilih miševa (66). Pokazano je i da intraperitonealna primjena adiponektina može sniziti bazalne koncentracije glukoze u krvi miša i nekoliko stvorenih modela dijabetičnih miševa (67). Opisani podaci pripadaju u kratkotrajne učinke adiponektina na inzulinsko djelovanje.

Dugoročni učinci također su istraživani. Combs sa suradnicima pokazao je uz pomoć mišjeg modela u kojem je postignuta trostruko viša koncentracija adiponektina od prosječne da je moguće povećati aktivnost lipoproteinske lipaze, time sniziti koncentraciju masti te pojačati djelovanje inzulina na smanjenje jetrene proizvodnje glukoze i povećati osjetljivost na inzulin (68).

Opisana je i blaga inzulinska rezistencija u miševa u kojih je postignuta heterozigotnost mutacije gena koji kodira adiponektin te veća u miševa koji su imali homozigotnu mutaciju i bili hranjeni uobičajenom količinom hrane (69).

Djelovanje adiponektina u povećanju osjetljivosti tkiva na inzulin ponajprije je vezano na izravno djelovanje u mišićima i stanicama jetre, putem aktivacije AMPK i povećanja aktivnosti PPAR-γ (70, 71). Prilikom stimulacije AMPK-om u jetri dolazi do sniženja koncentracije enzima glukoneogeneze, što rezultira sniženjem koncentracije glukoze. U mišićima aktivacija AMPK povisuje koncentraciju proteina

koji su uključeni u prijenos i izgaranje masti te trošenje energije, a što u konačnici smanjuje i količinu uskladištenih triglicerida.
Adiponektin ima i autokrino djelovanje na masne stanice. Antagonizira inhibicijski učinak TNF-α na potrošnju glukoze posredovanu inzulinom (72) te sprečava otpuštanje iz masnih stanica čimbenika koji su povezani s nastankom inzulinske rezistencije (73). Opisan je i učinak na razini mozga u povećanju potrošnje energije i smanjenju tjelesne mase (74).
Sniženje koncentracija adiponektina uočeno je u tipu 2 dijabetesa, kao i u GDM-u (75, 76). Hiperinzulinemijska euglikemijska „clamp“ istraživanja pokazuju da su koncentracije adiponektina povezane s potrošnjom glukoze stimuliranom inzulinom (77) te obrnuto proporcionalne bazalnoj koncentraciji glukoze i količini stvorenoj u jetrenim stanicama (78), a takav podatak upućuje na zaključak da se radi o molekuli koja pojačava osjetljivost na inzulin. Sniženje koncentracije adiponektina jače je povezano sa stupnjem inzulinske rezistencije te hiperinzulinemije negoli sa stupnjem intolerancije glukoze i udjelom masti (79).

Istraživanje parova (izjednačenih po indeksu tjelesne mase, spolu, dobi) pokazalo je da će se u ispitanika koji su imali niže koncentracije adiponektina u početku istraživanja češće razviti dijabetes tipa 2 nego u ispitanika s višim koncentracijama (80, 81).

Adiponektin ima izravno antiaterogeno djelovanje. Oštećenjem gena za adiponektin dolazi do oštećenja vazoreaktivnosti te zadebljanja intime krvne žile kao odgovora na vanjsku ozljedu. Također, u endotelnim stanicama povisuje se koncentracija dušičnog oksida te potiskuje proizvodnja upalnih citokina i adhezijskih molekula izazvana s pomoću TNF-α (36).
U uzgojenim stanicama glatkog mišića aorte adiponektin inhibira proliferaciju i migraciju stanica izazvanu aterogenim čimbenicima (82). U makrofagima adiponektin sprečava nakupljanje lipida i potiskuje pretvorbu stanica u pjenaste. Poznato je da se aktivirani monociti nespecifično vežu za lipoproteine niske gustoće (LDL), koje fagocitiraju makrofagi i pretvaraju se u pjenaste stanice, a to je glavna stanična komponenta uznapredovalih aterosklerotskih lezija (83, 84). Adiponektin ima ulogu i

u sprečavanju vezanja monocita za endotelne stanice, što je prvi i ključni korak ateroskleroze (85).

U stanicama mišićnog tkiva hiperglikemija i hiperinzulinemija dovode do smanjenja broja AdipoR1 za otprilike 50%, a sama hiperinzulinemija povisuje koncentracije AdipoR2 gotovo tri puta u istim stanicama. U slučaju hiperglikemije i hiperinzulinemije fosforilacija AMPK i acetil-CoA karboksilaze je smanjena. U mišićnim vlaknima aktivacija AMPK globularnim ili dugolančanim adiponektinom dovodi do povišenja koncentracije proteina uključenih u transport i oksidaciju masti, a to vodi u smanjenje količine triglicerida. Hiperinzulinemija povećava djelovanje dugolančanog adiponektina na prijenos masnih kiselina i beta-oksidaciju. Hiperglikemija i hiperinzulinemija uzrokuju smanjenje odgovora globularnog adiponektina, dok sama hiperinzulinemija stvara obrat djelujući povećanjem osjetljivosti na dugolančani adiponektin u mišićnim vlaknima (86).

U trudnica su snižene koncentracije adiponektina bile usporedive s porastom inzulinske rezistencije u trećem tromjesečju, a to sniženje koncentracije još je veće u žena s GDM-om u usporedbi sa zdravim trudnicama. Također je primijećena niža koncentracija adiponektina u žena koje su prije tri mjeseca rodile u usporedbi sa ženama poslije porođaja koje nisu imale GDM, neovisno o količini masnog tkiva (87).

Istraživanjem koncentracija adiponektina poslije porođaja, točnije godinu dana poslije u žena s GDM-om u anamnezi nađeno je znakovito sniženje koncentracije plazmatskog adiponektina u žena s poremećenim metabolizmom glukoze u usporedbi sa ženama koje poslije trudnoće nisu imale poremećaj metabolizma glukoze. Iz opisanoga proizlazi da je adiponektin uključen u patofiziologiju inzulinske rezistencije tijekom trudnoće, odnosno u nastanak GDM-a i dijabetesa tipa 2.

### 1.7. Inhibitor aktivacije plazminogena 1 (PAI-1)

Inhibitor aktivacije plazminogena (PAI-1) vrlo je važan inhibitor fibrinolize. Povišena koncentracija PAI-1 u krvotoku dovodi do hipofibrinolize – stanja u kojem je oslabljeno uklanjanje tromba iz krvožilnog sustava.

Povišene koncentracije PAI-1 u bolesnika preduvjet su za stvaranje aterosklerotskih plakova sklonih pucanju. Velikim epidemiološkim istraživanjima utvrđeno je da povišena koncentracija PAI-1 u plazmi može za posljedicu imati infarkt miokarda.

Povišenje koncentracije PAI-1 u plazmi povezano s visceralnom pretilosti može se pripisati proizvodnji PAI-1 koji stvara ektopično masno tkivo (88). PAI-1 je uglavnom lokaliziran u odjeljku strome masnog tkiva (89, 90). Proizvode ga masne stanice tijekom adipogeneze, ali je pokazano i da on ne može izazvati adipogenezu. Adipogeneza zapravo povećava potencijal masnih stanica da odgovore na induktore PAI-1 (91).

Proizvodnja PAI-1 u makrofagima može objasniti snažnu povezanost između opisane visoke koncentracije PAI-1 u plazmi i visceralne pretilosti. Ektopično nakupljeno masno tkivo u jetri također je povezano s masnim stanicama koje imaju izražen gen koji kodira PAI-1 (92).

Ovi rezultati pokazuju da koncentracija PAI-1 u cirkulaciji nije ovisna samo o količini masnog tkiva, već odražava njegovu preraspodjelu i može se smatrati biljegom ektopičnog taloženja masti.

Putovi TNF i TGF-b povezani su u masnom tkivu, oba mogu utjecati na koncentracije PAI-1. Protutijela koja neutraliziraju TNF-α u miševa dovela su do sniženja koncentracije PAI-1 u plazmi (93, 94), dok je u ljudskome masnom tkivu razina TNF-α receptora, TGF-b i PAI-1 snažno povezana. Tiazolidindioni u slučaju PAI-1 ne snižavaju njegovu koncentraciju aktiviranjem peroksisomnog receptora g potaknutog proliferatorom (glitazonskog receptora) (95 – 97). Umjesto toga oni zapravo djeluju preko anti-TNF i vjerojatno anti-TGF-b putova. Još jedanput valja naglasiti doprinos TNF ili TGF-b puta kao induktora PAI-1 u slučaju pretilosti (98, 99).

Protein Foxc2 opisan je kao možda ključan u ovome međusobnom djelovanju. On je glavni regulator uključen u smanjenje inzulinske rezistencije u masnom tkivu (100 – 102) te je uključen u regulaciju transkripcije gena PAI-1 induciranu s TGF-b (94).

U ljudi koji ne boluju od dijabetesa nakupljanje masnog tkiva i koncentracije PAI-1 vrlo su povezani s biljezima sustavnog oksidativnog stresa (103). Oksidativni stres u masnom tkivu, a vjerojatno i u drugim tkivima, može imati središnju ulogu povezujući

većinu značajki koje karakteriziraju metabolički sindrom i koncentraciju PAI-1 u plazmi. Deksametazon i kortizol izazivaju sintezu PAI-1 u kultiviranim stanicama masnog tkiva, stoga se kortizol može promatrati kao induktor sinteze PAI-1 u visceralnoj pretilosti.

Nekoliko skupina istraživača uočilo je u uvjetima *in vitro* da hiperinzulinemija, hiperglikemija, hipertrigliceridemija i povišena koncentracija slobodnih masnih kiselina pridonose sintezi PAI-1 (104).

Očita proturječnost između nemogućnosti inzulina da olakša unos glukoze u stanicu i njegove sposobnosti da stimulira sintezu PAI-1 navela je istraživače na pretpostavku da su neki geni postali otporni na djelovanje inzulina, dok su drugi, uključujući i onaj koji kodira PAI-1, nastavili reagirati normalno na inzulin, iako je postojala inzulinska rezistencija (105).

Ovaj mehanizam može biti posebno važan u visceralnome masnom tkivu, poznatom po velikoj zastupljenosti inzulinskih receptora, što objašnjava biološku raznolikost između ova dva masna tkiva različita smještaja (106). Štoviše, signalni put sinteze PAI-1 razlikuje se u masnim stanicama s normalnom osjetljivošću na inzulin i onima koje pokazuju inzulinsku rezistenciju (107).

Spomenuta razlika podupire hipotezu da signalni put koji ostaje osjetljiv na inzulin može pridonijeti vaskularnoj bolesti povezanoj s pretilošću i dijabetesom tipa 2.

Povišenje koncentracije PAI-1 tijekom vremena, uz postojeću višu početnu vrijednost koncentracije PAI-1 povezano je s pojavom dijabetesa, a period praćenja bio je 5,2 godine (108). Drugo istraživanje dovelo je do zaključka da neki biljezi disfunkcije endotela, poput PAI-1, povećavaju rizik od pojave dijabetesa, neovisno o drugim čimbenicima koji uzrokuju tu bolest, uključujući pretilost, inzulinsku rezistenciju i upalu (109).

Farmakološka inhibicija PAI-1 može spriječiti razvoj pretilosti stvorene prehranom u miša, što je pokazano primjenom PAI-1 inhibitora tiplakstinina (110).

Zaštitni učinak od pretilosti potvrđen nedostatkom PAI-1 nedavno je povezan sa smanjenjem infiltracije masnog tkiva makrofagima (111), povećanjem metabolizma i ukupne potrošnje energije te termogeneze (112).

## 1.8. Interleukin 6

IL-6 jedan je od nekoliko proupalnih citokina za koje se pretpostavlja da imaju ulogu u razvoju inzulinske rezistencije. Cirkulira kao glikirani protein mase 22 – 27 kDa i varijabilne je strukture (113). Pokazuje pleiotropne učinke na različita tkiva, uključujući stimulaciju sinteze proteina akutne faze, aktivaciju osi hipotalamus-hipofiza te termogenezu (114).

Sudjelovanje IL-6 kao posrednika upale te kao citokina induciranog stresom zaslužuje poseban interes istraživača (115, 116). Tijekom akutne upale IL-6 može pridonijeti započinjanju imunosnog odgovora, a pri kroničnoj upali može povećati infiltrat mononuklearnih stanica, potičući time proizvodnju kemokina (117).

Proupalna uloga koju ima IL-6 te učinak na razvoj kardiovaskularnih bolesti zasnovani su na podatku o povećanoj proizvodnji IL-6 (118). Brza i trajna proizvodnja IL-6, zajedno s popratnim povišenjem koncentracije receptora IL-6R i gp130, podupire sudjelovanje u lokalnoj upalnoj kaskadi pri ishemiji srca (119). IL-6 ima dokazan proupalni učinak, djelujući samostalno i putem povišenja razine drugih proupalnih posrednika, poput IL-1 i TNF-α, pri čemu su sva tri citokina uključena u aterogenezu (120). IL-6 je važna veza između pretilosti, upale, aterotromboze i kardiovaskularnih bolesti. Otprilike 30% ukupne količine cirkulirajućih IL-6 potječe iz masnog tkiva (118, 121). Masne stanice omentuma izlučuju više IL-6 nego masne stanice potkožnoga masnog tkiva (121). Interleukin 6 iz masnih stanica pod utjecajem je djelovanja TNF-α, glukokortikoida i katekolamina (114, 121). Iako TNF-α, noradrenalin, izoprenalin i aktivacija β-adrenergičnih receptora potiču gensku ekspresiju i stvaranje IL-6, deksametazon izrazito koči njegovu proizvodnju (114, 118).

Danas je poznato da pretilost povisuje koncentraciju desetak proupalnih citokina u krvi, među kojima je i IL-6, te prokoagulacijske proteine. Sposobnost cirkulirajućih koncentracija nekih čimbenika poput IL-6, adiponektina i CRP-a da pretkažu razvoj

komplikacija vezanih uz pretilost u prospektivnim studijama upućuje na ulogu upale u razvoju komplikacija vezanih uz pretilost (80, 122, 123).
Iako još nije tako dobro definirana uloga sekrecijskih upalnih čimbenika podrijetlom iz masnih stanica, prospektivna klinička istraživanja pokazala su da uloga koncentracija IL-6 i IL-1 može zajedno s indeksom tjelesne mase biti dobar pokazatelj razvoja dijabetesa (80, 124).

Istraživanja u uvjetima *in vitro* pokazuju da stanice masnog tkiva koje okružuje limfne čvorove reagiraju jače na djelovanje TNF-α, interleukina 4, IL-6, a vjerojatno i na još neke (125). Otkriveno je da je koncentracija IL-6 oko sto puta viša u intersticijskoj tekućini potkožnoga masnog tkiva negoli u plazmi, što upućuje na parakrinu ulogu u masnom tkivu (126).

IL-6 se otpušta prilikom kontrakcije skeletnog mišića, što uzrokuje povišenje koncentracije u serumu i do 100 puta (127). IL-6 povećava proizvodnju glukoze u jetri ljudi, a neka istraživanja upućuju na zaključak da IL-6 koji se otpusti iz mišića prilikom vježbanja pridonosi proizvodnji glukoze u jetri. Djelovanje IL-6 nasuprotno je djelovanju inzulina u jetri, pretjerano lučenje IL-6 može imati važnu ulogu u nastanku inzulinske rezistencije. Primjena IL-6 kod zdravih dobrovoljaca dovela je do porasta koncentracije glukoze u krvi, i to sukladno količini danog IL-6.
*In vitro* je pokazano da IL-6 narušava inzulinsku signalizaciju s pomoću nekoliko specifičnih molekularnih mehanizama (128). Gubitak tjelesne mase znatno snižava koncentracije IL-6 u masnom tkivu i serumu (129). Genetička su istraživanja pokazala povezanost inzulinske rezistencije i polimorfizma gena za IL-6 (130). Osim učinka na inzulinsko djelovanje IL-6 povisuje koncentraciju slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva, stoga i preko masnog tkiva ostvaruje učinak na djelovanje inzulina (131). Lipidi podrijetlom iz visceralnoga masnog tkiva uključeni su u sustav vene porte, stoga su metabolički učinci interleukina 6 na jetru važni. Postoje neki pokazatelji o kočenju prijenosa signala inzulinskog receptora u jetri, posredstvom indukcije SOCS-3 (132). U međusobnom djelovanju adipokina nađen je nepovoljan utjecaj na adiponektin, odnosno IL-6 može smanjivati lučenje adiponektina iz masnih stanica (133). Ipak, postoje i neki proturječni rezultati o djelovanju IL-6 na metabolizam glukoze. Primjena IL-6 u zdravih ispitanika nije utjecala na njihovu

koncentraciju glukoze (134). Štoviše, u miševa s manjkom IL-6 izostao je očekivani zaštitni utjecaj nedostatka IL-6 na razvoj pretilosti i intoleranciju glukoze (135). U slučaju pretilosti i inzulinske rezistencije koncentracije IL-6 su dvostruko više. Premda je dobivena znakovita razlika, autori tvrde da se ne radi o jakoj povezanosti (136 – 138). Iako visceralno masno tkivo proizvodi oko dva do tri puta veće količine IL-6 u usporedbi s potkožnim masnim tkivom, masno je tkivo izvor samo oko 30% cirkulirajućeg IL-6 u ljudi (139), pri čemu većina IL-6 iz masnog tkiva potječe iz imunosnih stanica strome, a ne masnih stanica (121). Niz istraživanja pokazuje da IL-6 podrijetlom iz masnog tkiva utječe na djelovanje inzulina, ali kako je spomenuto, ipak postoje podaci koji tomu proturječe (132, 134, 135).

### 1.9. Međusobno djelovanje pojedinih adipokina

U novije doba provedena su istraživanja o međusobnom djelovanju pojedinih adipokina. Uglavnom se radilo na životinjskim modelima, najčešće miševima, ali ima i kvalitetnih istraživanja rađenih na kulturama ljudskih mišićnih stanica/vlakana. Fang je sa suradnicima 2009. godine objavio rezultate o međusobnom utjecaju leptina te globularnog i dugolančanog adiponektina. Mišićne su stanice bile inkubirane s različitim koncentracijama leptina, a potom su dodavane različite koncentracije globularnog i dugolančanog adiponektina te je izračunana količina unosa glukoze u stanicu. Također, mjerene su koncentracije receptora za adiponektin i unos masnih kiselina u stanicu te beta-oksidacija. Rezultati za adiponektin bili su u skladu s već objavljenim istraživanjima u smislu da adiponektin djeluje pozitivno na inzulinsku osjetljivost i beta-oksidaciju, ali dodatkom leptina nađeni su smanjenje receptora za adiponektin, smanjenje unosa glukoze u stanicu posredstvom obaju oblika adiponektina, smanjenje unosa masti i beta-oksidacija. Zaključno se može reći da leptin smanjuje pozitivan učinak adiponektina na inzulinsku osjetljivost (140).

Adiponektin, protein specifičan za masno tkivo, smanjuje proizvodnju glukoze u jetrenim stanicama te povećava oksidaciju masnih kiselina, što uz utjecaj na smanjenje lučenja TNF-α pridonosi povećanju osjetljivosti na inzulin (141). Snižene koncentracije adiponektina nađene su u stanjima povećane inzulinske rezistencije i to sniženje služilo je kao biljeg kasnijeg nastanka dijabetesa tipa 2 u longitudinalnim

istraživanjima koja su uslijedila, a s ciljem utvrđivanja metaboličkih posljedica GDM-a. Sniženje koncentracije adiponektina prethodilo je smanjenju osjetljivosti na inzulin, a više koncentracije adiponektina ponašale su se kao zaštitni čimbenik u nastanku dijabetesa tipa 2 (142).

Jedno od djelovanja adiponektina jest i antagonističko djelovanje na TNF-α, a on smanjuje stvaranje adiponektina. Postoje strukturne sličnosti između TNF-α i globularnih adiponektina koji, i jedni i drugi, tvore vrlo slične zvonolike homotrimerne oligomere (36, 73).
Već je spomenuto da je lučenje adiponektina iz masnih stanica pojačano tiazolidindionima (koji djeluju antagonistički na učinke TNF-α). Stoga adiponektin može biti dodirna točka u mehanizmu u kojem TNF-α potiče, a tiazolidindioni smanjuju inzulinsku rezistenciju i upalu.

Usput rečeno, TNF-α bolji je biljeg poremećaja glukoze tijekom trudnoće u usporedbi s hormonima posteljice i kortizolom. Koncentracije TNF-α rastu usporedo sa smanjenjem inzulinske osjetljivosti te s povećanjem količine masnog tkiva majke u trudnoći. TNF-α i leptin proizvode se u posteljici i mogu biti medijatori inzulinske rezistencije tijekom trudnoće. TNF-α može prouzrokovati i leptinsku gensku ekspresiju. Opisana je bliska veza longitudinalnih promjena TNF-α i inzulinske osjetljivosti u žena s normalnim koncentracijama glukoze te u onih s GDM-om. TNF-α bio je najvažniji prediktor inzulinske rezistencije, bez obzira na količinu masnog tkiva (143).
Adiponektin pokazuje protuupalne učinke putem makrofaga, suzbijanjem proizvodnje proupalnih citokina kao odgovor na bakterijske lipopolisaharide (LPS). Globularni adiponektin snažno potiče na lučenje TNF-α i IL-6 u makrofagima, ali istraživanje provedeno na perifernim makrofagima miša uz prethodnu izloženost adiponektinu pokazalo je da su pri višim koncentracijama adiponektina makrofagi manje osjetljivi na proupalne podražaje (144).

Nedostatak PAI-1 može kočiti negativan učinak TNF-α na inzulinsku osjetljivost u masnim stanicama. U istraživanju provedenom na adipocitima kada su im dana protutijela s ciljem neutraliziranja PAI-1, adipociti koji su do tada imali izražen utjecaj PAI-1 nestankom tog utjecaja (nakon primjene protutijela) pokazali su veću

diferencijaciju. Zaključno, nedostatak PAI-1 smanjio je negativan učinak TNF-α na unos glukoze i na koncentracije biljega transformacije masnih stanica (145).

## 1.10. Novije spoznaje o trudnoći opterećenoj dijabetesom

Hipoteza Jorgena Pedersena iznesena je prije više od pedeset godina, a temeljena je u prvom redu na dijabetesu tipa 1. Pedersen je zagovarao hipotezu u kojoj do prekomjerna rasta fetusa dolazi zbog prevelike količine glukoze koja se prenosi kroz posteljicu u slučaju loše regulacije koncentracije glukoze dijabetične trudnice. Tako bi se stvarala fetalna hiperinzulinemija zbog izlučivanja fetalnoga vlastitog inzulina s obzirom na to da majčin inzulin ne može biti prenesen fetusu. Naravno, optimalna regulacija koncentracije glukoze pridonijela je smanjenju perinatalne smrtnosti i obolijevanja. U posljednjih 20-ak godina sve je veća učestalost pretilosti, što zahvaća i trudnice. Patofiziologija šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2 u osnovi je različita: u tipu 1 šećerne bolesti ne funkcioniraju beta-stanice, a u tipu 2 uz nefunkcionalnost beta-stanica treba pridružiti i rezistenciju na inzulin. Spomenute razlike mogu zasigurno promijeniti metaboličku okolinu u kojoj se nalazi fetus i utjecati na rast i razvoj. Loše kontrolirana koncentracija glukoze povezana je s većom učestalosti kongenitalnih malformacija (tzv. *fuel mediated teratogenesis*). Premda se zna da postoji veći rizik od spontanih pobačaja, kongenitalnih anomalija poput oštećenja neuralne cijevi, a izgleda da postoji i dugoročni utjecaj na „programiranje“ metabolizma djeteta još u perinatalnom razdoblju, malo se pozornosti posvećuje načinu života i okružju te životnim navikama kojima je pretila trudnica izložena. Dugoročni se utjecaj ne očituje vidljivim malformacijama, već može postati klinički vidljiv tijekom nekoliko sljedećih desetljeća, a biti iskazan većom učestalošću povišenog arterijskog tlaka, šećerne bolesti, bolesti krvožilnog sustava. Danas je Pedersenova hipoteza najčešće povezana s konceptom prekomjerna rasta fetusa odnosno makrosomije. Postoje brojni podaci koji potvrđuju opisanu Pedersenovu hipotezu, isprva formuliranu još 20-ih godina dvadesetog stoljeća. Schwartz je pokazao povezanost koncentracije ukupnog inzulina, slobodnog inzulina, kao i C-peptida iz pupkovine s težinom novorođenčeta (146). Studija HAPO koja je kratica engleskog naziva *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (hiperglikemija i loš perinatalni ishod) također je

pokazala linearnu povezanost koncentracije glukoze majke, C-peptida u pupkovini i porođajne mase ploda (147).

Nekoliko eksperimenata *in vivo* potvrdilo je misao da inzulin zaista ima veliku ulogu u rastu ploda. Još je 1988. godine Edward Ogata iz Chicaga pokazao da će se masa fetusa štakora povećati *in utero* dvanaest sati nakon što mu se ubrizga inzulin, za razliku od kontrolne skupine kojoj je ubrizgana fiziološka otopina (148). Uporabom osmotske pumpe i aplikacijom inzulina Rhesus-majmunima tijekom 21 dana pokazano je 34%-tno povećanje tjelesne mase, najviše jetre, srca i slezene, a u odnosu prema kontrolama i majčinoj euglikemiji (149). Postoje istraživanja kojima se proučavao utjecaj smanjenog lučenja inzulina. Uštrcavanjem streptozocina fetusu ovce nađeno je smanjenje mase za 21%, s manjim udjelom proteina, dok promjena u lipidima nije bilo (150).

Navedena istraživanja naglasila su ulogu inzulina kao glavnog čimbenika rasta u uvjetima *in utero*. No, s vremenom su se promijenile okolina trudnica, prehrana i životne navike. U ovako izmijenjenim uvjetima čini se potrebnim istražiti utjecaj i drugih varijabla osim inzulina. IDF smatra da je prevalencija dijabetesa u 2013. godini oko 8,3% (13). Među ženama reprodukcijske dobi s dijabetesom danas je veći udio onih s tipom 2 dijabetesa negoli s tipom 1. Da bi se opisao utjecaj skupa simptoma povezanih s pretilošću i dijabetesom, Reaven je „skovao“ naziv „metabolički sindrom“ (151). Pod pojmom metaboličkog sindroma razumijevaju se arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, hiperglikemija, upala i ateroskleroza. Ako je žena trudna, ta se stanja nazivaju drukčijim imenima, poput GDM-a, gestacijske hipertenzije i preeklampsije, a vjerojatno je da se radi o poremećajima slične patofiziologije. Objašnjavanjem rezultata brojnih istraživanja o patofiziologiji tipa 2 dijabetesa napuštena su vjerovanja da je masno tkivo samo skladište za trigliceride, ono ima itekako veliko metaboličko djelovanje. Masno tkivo utječe na metaboličku, endokrinu i upalnu funkciju. Ahima opsežno opisuje ulogu masnog tkiva, no ukratko se može reći da pretilost pogoduje upali i stvaranju okružja u kojem će makrofagi iz adipocita lučiti citokine s utjecajem na postreceptorsku signalizaciju inzulina, a sve vodi u povećanje lučenja inzulina s obzirom na novonastalu neosjetljivost na inzulin (22). U tijelu trudnice događaju se promjene koje dovode do blagog povišenja koncentracije pojedinih biljega upale, stoga je masno tkivo postalo vrlo važno za

proučavanje povećane inzulinske rezistencije tijekom trudnoće. Pretile žene tako svoju trudnoću započinju s većom inzulinskom rezistencijom u usporedbi s trudnicama uredna indeksa tjelesne mase prije trudnoće. Tijekom trudnoće raste inzulinska rezistencija, osobito u pretilih trudnica, a u takvome metaboličkom okružju započinje razvoj posteljice.

### 1.11. Homeostaza metabolizma trudnice i metabolizam lipida fetusa

Bez obzira na tip dijabetesa te unatoč izvrsnoj kontroli glukoze trudnice, ipak se određen postotak djece rađa s velikom porođajnom masom ili makrosomijom. Zamku da se radi o neprepoznatim hiperglikemijama zbog mjerenja u kućnim uvjetima otklonili su istraživači koji su pratili postotak glikiranog hemoglobina tijekom trudnoće. Pokazano je da je uspješna kontrola glikemije dobro povezana s postotkom glikiranog hemoglobina. Manji postotak glikiranog hemoglobina povezan je s manjom učestalošću makrosomije novorođenčeta. Bez obzira na smanjenje učestalosti makrosomije dobrom kontrolom glikemije, učestalost je oko tri i pol puta veća nego u općoj populaciji, a ovisi i o indeksu tjelesne mase prije trudnoće (152, 153). Usporedbom težine novorođenčadi trudnica s GDM-om podijeljenih u skupine s normalnim indeksom tjelesne mase, prekomjernom tjelesnom masom i pretilima nađena je 50% veća učestalost makrosomne djece u žena s prekomjernom tjelesnom masom s obzirom na trudnice čiji je indeks tjelesne mase bio normalan. Također, ovaj je rizik bio dva puta veći u prethodno pretilih trudnica uspoređujući ih s onima normalne težine. U žena s loše kontroliranim GDM-om rizik je bio tri puta veći. Zanimljivo je bilo da prethodno žene s prekomjernom tjelesnom masom ili pretile žene koje su tijekom trudnoće kao terapiju primale inzulin, nisu imale povećan rizik od makrosomije novorođenčeta (153). Ovaj učinak inzulina na smanjenje učestalosti makrosomije može biti povezan s djelovanjem inzulina na metabolizam glukoze i lipida. Ukupno gledajući, inzulinska rezistencija odnosno dijabetes jest poremećaj koji nikako ne zahvaća samo metabolizam glukoze, a bez posljedičnog upletanja u metabolizam lipida. Povišena koncentracija slobodnih masnih kiselina i triglicerida znak je prepoznavanja inzulinske rezistencije, stoga je važno razumjeti da nije samo glukoza ta koja utječe na fetalni rast.

Ljudski fetus ima jednu od najvećih zaliha masnog tkiva pri rođenju. 12 – 15% mase novorođenčeta otpada na masno tkivo. U miševa taj je postotak 1 – 3%, a u Rhesus-majmuna 3 – 5%. Bez obzira na tjedan rođenja, spol djeteta ili rasnu pripadnost, novorođenčad žena s GDM-om rađa se teža, ali spomenuto povećanje težine javlja se na račun masnog tkiva (154). S obzirom na to da je povećanje adipoziteta novorođenčeta povezano s pretilošću i metaboličkom disfunkcijom u djetinjstvu, vrlo je važno shvatiti što je tomu uzrok i može li prevencija tijekom trudnoće donijeti korist.

Tijekom rane trudnoće povišenje koncentracije estrogena, gestagena i ostalih hormona vezanih uz trudnoću dovodi do niže razine glukoze, poticanja skladištenja masti, usporena pražnjenja želudca te povećanja apetita. Napredovanjem gestacije, međutim, postprandijalne koncentracije glukoze postupno se povisuju i tako se smanjuje osjetljivost na inzulin.

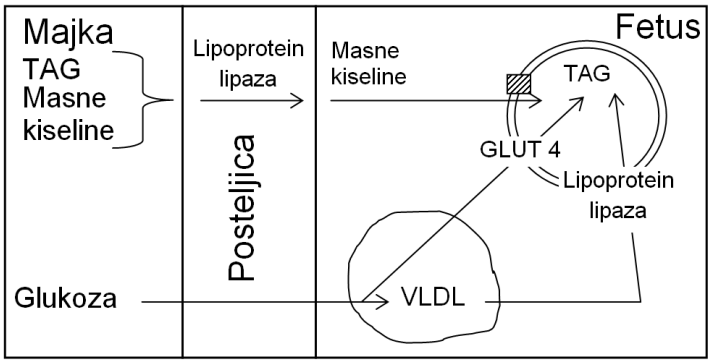
Tijekom kasnog perioda trudnoće sposobnost je inzulina da suprimira lipolizu smanjena (155). Prilikom opterećenja glukozom u svrhu provođenja testa opterećenja glukozom, a isto tako i nakon jela, osim povišenja koncentracije glukoze postoji i povišenje koncentracije lipida. Pretile žene u trećem tromjesečju trudnoće imaju veće povišenje koncentracije triglicerida, VLDL-kolesterola i sniženje koncentracije HDL-kolesterola u usporedbi sa ženama normalne tjelesne mase (156 – 159). Istraživanja „clamp“ tehnikama još su 1979. godine prvi opisali DeFronzo, Tobin i Andres, a *clamp* tehnike su služile kao zlatni standard u mnogim istraživanjima o lučenju inzulina i inzulinskoj rezistenciji (160). Nakon primjene euglikemijskog *clampa* i infuzije inzulina ženama s GDM-om nije se snizila koncentracija slobodnih masnih kiselina na koncentraciju koja je uočena u trudnica bez GDM-a (161). Na taj način ostaje više slobodnih masnih kiselina dostupnih za prijenos fetusu kroz posteljicu.

Postoji nekoliko kvalitetno provedenih istraživanja koja su pokazala da je količina triglicerida i slobodnih masnih kiselina majki pozitivno povezana s novorođenačkom masom (162, 163) Isto tako, u populaciji žena s GDM-om koncentracija slobodnih masnih kiselina bila je povezana s masom fetusa procijenjenom ultrazvukom, kao i s masom novorođenčeta te količinom masnog tkiva novorođenčeta (164).

Postoje pokazatelji da se još u maternici programira metabolizam djeteta i očituje fenotip bolesnika s metaboličkim sindromom kasnije u djetinjstvu te u odrasloj dobi. Dijete majke koja je zanijela kao pretila pod povećanim je rizikom od bolesti metabolizma, čime se zatvara krug u kojem se isprepleću dijabetes i debljina (165). Catalano i suradnici su 2009. godine objavili rezultate istraživanja u kojima su pokazali da je debljina prije trudnoće čimbenik koji je najjače povezan s kasnijim oboljenjem djece, čak i u žena s dobro kontroliranim GDM-om (166).

Opisana istraživanja pomažu u tumačenju utjecaja promijenjenog metabolizma lipida majke tijekom trudnoće na povećanu dostupnost lipida koji služe za fetalnu prehranu i rast. Nameće se pitanje koji bi to bili mehanizmi koji bi fetus učinili debljim kada se poremeti ravnoteža u metabolizmu majke, kao u slučaju dijabetesa i pretilosti. S jedne strane, fetalna mast mogla bi biti posljedica veće dostupnosti hranjivih tvari, a s druge strane, s obzirom na to da je pretilost upalno stanje, utječe li povećanje upalnih biljega majke na pohranjivanje fetalne masti?

Čimbenike koji reguliraju nakupljanje lipida u masnom tkivu treba uzeti u obzir da bi se razumio doprinos energijski bogatih tvari u slučaju nastanka fetalne pretilosti. Trigliceridi su primarna komponenta zaliha lipida i u fetalnom i u masnom tkivu odrasle osobe. U masnom tkivu odrasle osobe postoje dva načina sinteze triglicerida: masne kiseline koje se izravno esterificiraju u trigliceride i onaj u kojem se od ugljikohidrata stvaraju lipidi. Naravno, postoje razlike pojedinih vrsta masnog tkiva u sposobnosti da stvaraju lipide iz ugljikohidrata. U ljudi i glodavaca to je sekundarni oblik nastanka lipida, što upućuje na to da je stvaranje triglicerida primarno vezano za metabolizam masnih kiselina. Valja očekivati da je masno tkivo fetusa većim dijelom nastalo pohranom, tj. esterifikacijom ponuđenih masnih kiselina, ali se veličina spomenutog utjecaja još ne zna (167). Tijekom trudnoće izvor masnih kiselina za fetus je neupitan. Glukoza i masne kiseline kroz posteljicu se prenose fetusu (slika 1.). Poremećen metabolizam majke može promijeniti omjer veličina glukoze i masnih kiselina u opskrbi fetusa.




Slika 1. Energijska podloga za lipogenezu u fetalnim adipocitima

*TAG – triacilglicerol, GLUT – prijenosnik glukoze, VLDL – lipoprotein vrlo malene gustoće*

Premda nema dokaza na molekularnoj razini, pojedini pokazatelji upućuju na to da fetalna hiperinzulinemija pogoduje nastanku triglicerida zbog povećanog preuzimanja glukoze. Mehanizam kojim se opisano događa uključuje unos glukoze putem translokacije GLUT 4 i povećane ekspresije sintetaze masnih kiselina i acetil koenzim A karboksilaze (168).

Za razliku od glukoze, uloga lipida u fetalnom rastu nije dobila dovoljno pozornosti u istraživanjima koliko bi se očekivalo. Uglavnom je to temeljeno na dugo zadržanome mišljenju da masne kiseline nemaju veliku važnost zbog, tobože, nedovoljno jakih transportnih procesa kroz posteljicu i rezultiralo je današnjim skromnim znanjem o ulozi masnih kiselina i fetalnome metabolizmu. Neke pionirske studije pokazale su da slobodne masne kiseline koje prijeđu iz majke u dijete imaju ulogu u stvaranju fetalne makrosomije (169). Danas se provode istraživanja na molekularnoj razini koja bi mogla baciti novo svjetlo na shvaćanje uloge masnih kiselina i fetalne makrosomije. Proučavanje proteina koji vežu masne kiseline, transportera masnih kiselina te enzima uključenih u esterifikaciju u posteljici donekle je poboljšalo saznanja o veličini utjecaja majčinih masti na fetalni anabolizam (170). Eksplantirano tkivo posteljice inkubirano između ostalog i s oleinskom kiselinom *in vitro* nakuplja lipide u većoj količini nego ono inkubirano bez oleinske kiseline (171). Nakupine lipida u stanicama posteljice služe kao posredna postaja na putu prijenosa k fetusu,

stoga ovakav podatak upućuje na ideju da se tok masnih kiselina k fetusu može povećati unosom u posteljicu. Dodatnu potvrdu pruža informacija da postoji povećanje broja lipidnih transportera u pretilih trudnica i onih s GDM-om (172 – 174). U masnim stanicama odrasle osobe nakupljanje triglicerida pod utjecajem je visokih koncentracija ugljikohidrata i inzulina, dok nakupljanje triglicerida stvorenih od masnih kiselina ne zahtijeva više koncentracije inzulina.

Ukupno gledajući, podaci upućuju na to da se lipogeneza fetusa može modulirati ovisno o metaboličkom i endokrinom okružju. Međutim, važno je prepoznati da su potrebni dokazi temeljeni na istraživanjima da bi se premostila praznina u našem razumijevanju stvaranja fetalne masti, bez obzira na to radi li se o zdravim trudnoćama ili onima opterećenim pretilošću i dijabetesom.

## 1.12. Utjecaj metaboličke upale trudnice na metabolizam lipida fetusa

Pretilost je povezana s aktivacijom upalnih putova u masnom tkivu. Združeni poremećaji regulacije metabolizma i imunosnog sustava rezultiraju povišenjem koncentracije cirkulirajućih kemokina, citokina i drugih upalnih posrednika. U trudnoćama opterećenim pretilošću masno tkivo majke i posteljica pridonose povećanju sistemske upale (175). Okružje stvoreno kroničnom upalom, povezano s pretilošću i GDM-om, poslužilo je kao temelj za pretpostavku da, ako je majka izložena takvom stanju, vjerojatno je i fetus.

Pretpostavka je da se upalno okružje majke ne prevodi izravno na stvaranje upalnog okružja fetusa. Catalano i drugi autori samo se djelomično slažu. Naime, u trudnoći kompliciranoj pretilošću koncentracija upalnih biljega i posrednika obično je povišena u majčinskoj, ali ne i u fetalnoj cirkulaciji (176). Većinu citokina majke nije lako prenijeti preko posteljice (177). Nekoliko citokina poput IL-6 ili leptina, koji se stvaraju i u posteljici ima veći afinitet prema majčinu nego prema fetalnom krvotoku (171). Okružje u kojem je koncentracija IL-6 povišena u majčinu i umbilikalnom krvotoku, kao i u masnom tkivu majke i posteljice pridonosi metaboličkoj upali. Hiperinzulinemija potiče stvaranje IL-6 u masnom tkivu pretilih žena pa je to još jedan dokaz bliskog međudjelovanja imunosnog i metaboličkog sustava (173), što je

u suprotnosti s djelovanjem drugih citokina poput TNF-α koji svoje djelovanje gradi uglavnom lokalno.

Metabolička je upala stanje blago povišenih koncentracija upalnih parametara, ne odnosi se na upalne biljege povišene infektivnim uzročnicima, a to stanje može utjecati na interakciju posteljice i fetusa te mijenjati transport i dostupnost pojedinih tvari za fetalne potrebe. Malen stupanj kronične metaboličke upale, što je uostalom zajednički nazivnik pretilosti i inzulinske rezistencije, rezultat je međusobnog djelovanja metaboličkog i imunosnog sustava. Kada se upala u miševa stvori injiciranjem lipopolisaharidaze, glavni izvor IL-6 u sistemskom krvotoku jest masno tkivo (178). Aktiviraju se receptori slični Tollu koji odgovaraju na lipopolisaharidazu aktivacijom unutarstaničnih signala i na kraju povećanim stvaranjem IL-6 te drugih proupalnih posrednika, a sposobnost slobodnih masnih kiselina da aktiviraju spomenute receptore također naglašava ulogu interakcije metabolizma i imunosnog sustava (179, 180). U trudnoćama opterećenima pretilošću postoji povećana ekspresija receptora 4 sličnih Tollu u majčinu masnom tkivu, upućujući na mišljenje da se radi o odgovoru na stimulaciju upalom. Stanice posteljice pridonose upalnom odgovoru povišenjem koncentracije citokina kada se povisi koncentracija lipopolisaharidaze u okružju (174). Način na koji dolazi do pojačanja upalnog odgovora zbog lipopolisaharidaze nije razjašnjen. Postoje indicije da promjene u načinu prehrane dovode do promjene u sastavu mikroorganizama fiziološke flore te da takve promjene pridonose povećanju količine dostupne lipopolisaharidaze i s njome povezanog upalnog odgovora.

Neki od spomenutih rezultata istraživanja mogu se svesti na zajednički nazivnik, a to je da u slučaju trudnoće opterećene pretilošću ili dijabetesom međudjelovanje metabolizma i imunosnog sustava dovodi do povećane ponude glukoze i lipida dostupnih fetusu za lipogenezu. Uvjeti u kojima se majka nalazi, bilo da se radi o većoj dostupnosti glukoze i povišenju koncentracije inzulina ili povišenju koncentracije lipida, povećavaju stvaranje i skladištenje masti u fetusu. Povišenje majčine koncentracije IL-6 također može pridonijeti povećanju inzulinske rezistencije i prije rođenja djeteta.

## 1.13. GDM i pretilost te utjecaj na život žene i djeteta

### 1.13.1. Utjecaj GDM-a i pretilosti na život djeteta

Povećanje prevalencije pretilosti, a time i dijabetesa, te metaboličkog sindroma ima za posljedicu sve veći broj ljudi s makrovaskularnim komplikacijama, koje je nemoguće izbjeći i s vrlo agresivnim načinom liječenja i kada je postotak glikiranog hemoglobina unutar referentnih vrijednosti. Nažalost, prevalencija pretilosti i dalje raste nesmanjenim intenzitetom u adolescentnoj populaciji s istodobnim povećanjem udjela metaboličkih poremećaja. Postavlja se pitanje kada započeti liječenje ili bolje rečeno pokrenuti preventivne mjere. Temeljem teorije o fetalnom programiranju (4) intrauterino je okružje vrijeme kada promjene u metabolizmu majke mogu utjecati na metabolizam u potomaka posredovanjem fizioloških i/ili epigenetskih mehanizama. Dugogodišnje praćenje potomaka žena s pretilošću ili dijabetesom tijekom trudnoće pokazuje da su povećane incidencije i pretilosti i dijabetesa kasnije u životu (181).

Neka su izvješća pokazala da su novorođenčad normoglikemičnih pretilih žena rođena u terminu imala veći udio masnoće u usporedbi s novorođenčadi zdravih trudnica (154). Catalano i suradnici pokazali su da fetusi pretilih majki imaju inzulinsku rezistenciju *in utero*, a osim inzulinske rezistencije mjerili su udio masti fetusa, koncentracije leptina te interleukina 6 i zaključili o većem riziku od inzulinske rezistencije potomaka pretilih majki (176). Već spomenuta studija HAPO pokazala je višu koncentraciju C-peptida i veći udio masnog tkiva u novorođenčadi žena s koncentracijama glukoze nižim od onih temeljem kojih je postavljena prethodna definicija GDM-a. Anabolički učinak inzulina povećava zalihu masti fetusa. Pretilost je povezana s metaboličkom upalom i otpornošću prema djelovanju inzulina, a češće se nalazi infiltracija makrofaga u djece koja su pretila i imaju inzulinsku rezistenciju (182). Danas znamo da je pretilost žene prije trudnoće povezana s nastankom GDM-a, a to su čimbenici rizika od razvoja metaboličkog sindroma djeteta kasnije u životu. Postavlja se pitanje kada započinje spomenuti patofiziološki proces. Mingrone i suradnici, prateći mlađe odrasle osobe, uočili su veću učestalost inzulinske rezistencije u onih čije su majke bile pretile prije trudnoće (183). Temeljem istraživanja, a imajući u vidu teoriju fetalnog programiranja, sve upućuje na shvaćanje da u tom periodu započinje proces odgovora fetusa na okružje koje mu

majka pruža, s dugoročnim posljedicama čiji patofiziološki proces počinje prije rođenja.

Metaanaliza Xu i suradnika objavljena 2014. godine imala je za cilj utvrditi rizik od nastanka metaboličkog sindroma s GDM-om u anamnezi, a analizirali su 17 objavljenih istraživanja. Utvrđen je gotovo 4 puta veći rizik od nastanka metaboličkog sindroma u žena s GDM-om u anamnezi, a rizik je bio veći u pretilih žena s GDM-om u anamnezi, osobito u bjelačkoj populaciji (184).

Promatrajući GDM i dijabetes tipa 2 te sličnosti s metaboličkim sindromom, uočavamo da svi dijele nekoliko zajedničkih osobina poput pozitivne obiteljske anamneze, starije dobi i povišenog indeksa tjelesne mase. Radi prevencije pretilosti bilo bi dobro staviti perinatalno razdoblje u žarište budućih istraživanja.

### 1.13.2. Utjecaj GDM-a na kardiometaboličke i endokrinološke posljedice za žene

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća rađena su istraživanja o epidemiologiji dijabetesa i kardiovaskularnih posljedica GDM-a kao dugoročnih posljedica. Neujednačenost kriterija pri postavljanju dijagnoze GDM-a, pa i kasnije dijabetesa tipa 2 te poremećaja metabolizma masti, dovela je do nesuglasja u usporedbi rezultata pojedinih autora. Nedvojbeno je da se pod zajednički nazivnik može svrstati većina rezultata istraživanja, a taj je da poremećaj metabolizma glukoze tijekom trudnoće, bez obzira na prolazno kratkoročno poboljšanje poslije porođaja, nosi rizik od razvoja kardiometaboličkih poremećaja kasnije u životu. Pridoda li se čimbenik debljine, rizik se od nastanka štetnih posljedica GDM-a povećava.

O'Sullivan je u žena s GDM-om našao učestalost dijabetesa tipa 2 od oko 36% poslije 22 – 28 godina (185). O nešto većoj učestalosti dijabetesa tipa 2 nakon GDM-a u američkoj populaciji u odnosu na europsku govori nekoliko studija, a ti se rezultati objašnjavaju postojanjem razlika između dviju populacija od kojih među najvažnije pripadaju etnicitet, stupnjevi pretilosti te dijagnostički kriteriji. Nekoliko je prediktivnih čimbenika povezano s većom učestalošću poremećaja metabolizma ugljikohidrata kasnije u životu. Tako je nađeno da nastanak poremećaja ugljikohidrata u ranoj fazi trudnoće, viša koncentracija glukoze pri postavljanju dijagnoze, potreba za inzulinskim liječenjem, prijevremeni porođaj i poremećena

tolerancija glukoze dva mjeseca poslije poroñaja pridonose riziku od nastanka poremećaja metabolizma ugljikohidrata kasnije u životu. Studije koje su uslijedile istraživale su razlike u koncentracijama glukoze tijekom trudnoće u svrhu utvrñivanja razlike između GDM-a i neprepoznatog dijabetesa tipa 2. Većina studija o dugoročnim posljedicama GDM-a nastala je izvan područja Europe te nije u obzir uzeta razlika u načinu liječenja, tj. je li u terapiju osim dijete bio uključen i inzulin. Damm i suradnici objavili su 1992. i 2004. godine rezultate dugogodišnjeg praćenja danske populacije žena s GDM-om. U istraživanju objavljenom 1992. godine našli su 13,7% žena s dijabetesom tipa 2 u prvoj kohorti te 17,0% žena s poremećenom tolerancijom glukoze (186), a nastavkom praćenja, tj. u novoj kohorti (2002. – 2004. godine) utvrñeno je za 38,6% žena da su bolovale od dijabetesa tipa 2, uz poraznu činjenicu da je oko polovice žena bilo neprepoznato do trenutka istraživanja (187). Problem koji se javlja prilikom praćenja žena s GDM-om u anamnezi odnosi se na sve veću tendenciju debljanja koja je također rizični čimbenik za poremećaj metabolizma ugljikohidrata. Statističkim modelima može se pokazati omjer veličina utjecaja pretilosti i GDM-a u anamnezi, ali uzmu li se u obzir dosadašnja znanja, ne bi bilo opravdano zanemariti međusobno djelovanje u pogoršavanju poremećaja metabolizma masti i ugljikohidrata. Stoga matematičke modele kojima bi se opisivali patofiziološki mehanizmi treba uzeti u obzir s velikim oprezom. Praćenjem kohorta danske populacije uočeno je povećanje rizika od nastanka dijabetesa tipa 2 od gotovo dva puta tijekom desetak godina. Na češći nastanak dijabetesa tipa 2 u novoj kohorti utjecali su promjene u životnim navikama, smanjenje fizičke aktivnosti te povećanje kalorijskog unosa. Spomenuto dansko istraživanje opisalo je rizik od nastanka dijabetesa tipa 1 u obje kohorte, a to su bili prijevremeni poroñaj i patološki oralni test opterećenja glukozom dva mjeseca poslije poroñaja. Premda Albareda potvrñuje ova dva prediktora i u svojoj studiji (188), rezultate bi trebalo uzeti u obzir imajući u vidu mogućnost da se radilo o neprepoznatom dijabetesu tipa 1 koji je rezultirao prijevremenim poroñajem i kasnije patološkim vrijednostima koncentracije glukoze majke 3 – 6 mjeseci poslije poroñaja.

Australski istraživači našli su temeljem praćenja 881 ispitanice nakon poroñaja učestalost od 12% žena s dijabetesom tipa 2 i 16% žena s poremećenom

tolerancijom glukoze, a indeks tjelesne mase u skupini s dijabetesom bio je 29,5 kg/m$^2$ prema 26 kg/m$^2$ u onih s normoglikemijom (189).

Nastavkom svojeg istraživanja danski su autori zaključili da se u njihovoj populaciji žena s GDM-om u anamnezi u oko 40% njih razvio metabolički sindrom kasnije u životu, a trostruko veći rizik našao je i Verma sa suradnicima (190, 191).

S obzirom na podatak da oko trećine žena s dijabetesom tipa 2 u anamnezi navodi GDM (192), postavlja se pitanje utvrđivanja rizičnih čimbenika prisutnih u žena s GDM-om, a koji bi ujedno poslužili kao biljezi nastanka kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti poslije porođaja. Osim redovite kontrole metabolizma glukoze ženama s GDM-om u anamnezi preporučuje se i određivanje lipidnog profila radi procjene individualnog rizika.

Upalni procesi pridonose nastanku ateroskleroze, a istraživanja u novije vrijeme imaju u žarištu ulogu lipoproteina, citokina, oksidativnog stresa, gubitaka bioaktivnosti dušičnog oksida u stijenci krvnih žila, učinke angiotenzina i aldosterona. Neki autori misle da bi se određivanjem pojedinih frakcija LDL-a u standardnom profilu lipida pridonijelo predviđanju rizika od kardiovaskularnih bolesti u žena s GDM-om u anamnezi (193). Predlagano je i da se u analizu uvrste upalni parametri poput leukocita, citokina (interleukina i TNF-α) te parametri akutne upale poput fibrinogena i vrlo osjetljivog CRP-a (engl. *high sensitive CRP* – hsCRP). Prije desetak godina AHA (engl. American Heart Association – Američko udruženje za srce) potvrdilo je opravdanost upotrebe vrlo osjetljivog CRP-a (194).

Nekoliko istraživača proučavalo je lipide u žena s GDM-om u anamnezi. Žene s poremećenom tolerancijom glukoze 36 mjeseci poslije porođaja češće su obolijevale od dijabetesa tipa 2, a u početku su pokazivale snižene koncentracije HDL-a. U jednom istraživanju nije bilo razlika u koncentracijama LDL-a, dok pojedine frakcije LDL-a nisu određivane (195).

U jednome preglednom članku objavljenom 2002. godine autori na čelu s Catherine Kim prikazali su incidenciju nastanka dijabetesa tipa 2 poslije GDM-a. Mnoge studije isključene su iz prikaza zbog nejasno postavljenih kriterija, dijagnostičkih testova ili drugih teškoća koje su pridonosile usporedbi rezultata i time valjanom zaključku.

Obrađeno je 28 istraživanja s različitom duljinom praćenja i različitim stopama pojave poremećaja metabolizma glukoze kasnije u životu. Kumulativna učestalost dijabetesa tipa 2 znatno se povećavala u prvih 5 godina, a taj je porast znakovito manji nakon 10 godina. Treba uzeti u obzir činjenicu da u nekim studijama s velikim brojem ispitanica nisu razlikovane žene s neprepoznatim dijabetesom tipa 2 od žena s GDM-om (196).

Rizik od razvoja DM-a tipa 2 raste s vremenom i zbog promjena životnih navika ukupne populacije te društvenih norma uz trend porasta pretilosti. U australskome retrospektivnom kohortnom istraživanju Anne Lee je sa suradnicima pokazala 9,6 puta veći rizik od nastanka dijabetesa tipa 2 u bolesnica s GDM-om u anamnezi. Kumulativni rizik od razvoja dijabetesa tipa 2 u bolesnica s GDM-om u anamnezi bio je 25,8% tijekom 15 godina poslije poroñaja. Najbolji prediktivni čimbenik za razvoj dijabetesa tipa 2 bilo je uzimanje inzulina tijekom trudnoće, ali je moguće da se radilo o neprepoznatom dijabetesu prije trudnoće. Kada govorimo o globalnim stajalištima i primjeni inzulina tijekom trudnoće radi regulacije GDM-a, odluka o uvođenju inzulina u terapiju uvelike ovisi o stajalištima liječnika te željama bolesnica, ali i nekim lokalnim preporukama i smjernicama pa ne čudi nedosljednost među pojedinim studijama.

Zaključak istraživanja Anne Lee je bio da se tijekom trudnoće mogu identificirati neki specifični prediktivni čimbenici za razvoj dijabetesa tipa 2 te da je vrlo važno dalje pratiti žene s GDM-om u anamnezi radi smanjenja rizika od kardiovaskularnih bolesti (197). U tom istraživanju prvu godinu poslije poroñaja rizik skupine ispitanica s GDM-om u anamnezi od razvoja dijabetesa tipa 2 bio je 1,7%, 17% poslije 10 godina, a 25% poslije 15 godina.

Rezultati istraživanja Anne Lee razlikuju se od rezultata Catherine Kim i njezinih suradnika iz 2002. godine (196, 197) koji su našli najveću kumulativnu incidenciju oko pet godina poslije poroñaja. Rezultati istraživanja bili su slični onima Albaredove skupine (188) koja je našla kumulativnu incidenciju od 14% jedanaest godina poslije poroñaja. Studije dugoročnog praćenja razlikuju se u svojim procjenama rizika, a studije s najdužim razdobljem praćenja pokazuju da se u do 50% žena može razviti dijabetes tijekom sljedećih 20 – 30 godina (198).

Nekoliko skupina autora smatralo je da kardiovaskularnim i metaboličkim bolestima uočenima poslije poroñaja prethodi trudnoća opterećena GDM-om (18, 199, 200). Kao rezultat takvog razmišljanja pozornost je usmjerena na patofiziološke procese koji vode u vaskularne komplikacije dijabetesa tipa 2.

Endotel je parakrini organ odgovoran za stvaranje vazoaktivnih tvari poput dušičnog oksida NO (201). Disfunkcija endotela prepoznata je kao rani stadij koronarne ateroskleroze (202), a kada dođe do sustavne disfunkcije endotela, očituje se i u perifernim krvnim žilama (203). Proučavana je endotelna funkcija u žena s GDM-om u anamnezi, i to tijekom nekoliko razdoblja poslije poroñaja, ali rezultati i dalje nisu jednoznačni. Istraživanje provedeno na 14 pacijentica s GDM-om i 18 u kontrolnoj skupini pokazalo je smanjenje vazodilatacijskog odgovora krvne žile (pri carskom rezu) primjenom acetilkolina u GDM-skupini, a primjenom indometacina kao inhibitora prostaglandina odgovor na nitroprusid bio je podjednak u obje skupine (204). Istraživači su zaključili da vaskularna endotelna disfunkcija tijekom GDM-a može povećati rizik od kardiovaskularnih poremećaja kasnije u životu.

Banerjee je sa suradnicima radio biopsije malih arterija iz masnog tkiva glutealne regije dvije godine poslije poroñaja žena s GDM-om u anamnezi. Ispitanice su ujedno bile dio prethodno provedenog istraživanja HAPO. U pet se žena razvio dijabetes tipa 2. Rezultat je istraživanja pokazao da je maksimalni odgovor arterija na dilataciju znatno smanjen u žena s GDM-om u anamnezi i kasnije s dijabetesom tipa 2 u odnosu prema ispitanicama s normoglikemijom (205). Do sada četiri objavljena istraživanja u razdoblju od poroñaja do pet godina poslije pokazala su oštećen odgovor krvnih žila u ispitanica s GDM-om u anamnezi. Anastasiou i sur. podijelili su ispitanice u tri skupine, one s GDM-om u anamnezi, one s GDM-om u anamnezi i urednim ITM-om te one s urednim ITM-om i normoglikemijom tijekom trudnoće. Najmanji odgovor, tj. dilataciju imale su pretile ispitanice s GDM-om u anamnezi, potom one s GDM-om i urednim ITM-om, a najbolji odgovor imala je kontrolna skupina (206 – 209).

Supklinička upala, djelomično pod posredovanjem parakrinog djelovanja masnih stanica, prisutna je u žena s GDM-om (210) i dijabetesom tipa 2 (211) pa bi mogla služiti kao prediktor za razvoj kardiovaskularnih bolesti u žena (212).

Koncentracija adiponektina snižena u pretilosti, inzulinskoj rezistenciji te tipu 2 dijabetesa, kada se mjeri u ranoj trudnoći, može poslužiti kao biljeg povećanog rizika od nastanka GDM-a (213, 214).

Istraživanja koja su uspoređivala upalne biljege u majki s GDM-om u anamnezi pokazala su više koncentracije C-reaktivnog proteina, IL-6 i PAI-1 te niže koncentracije adiponektina u usporedbi s kontrolnom skupinom, ali daljnjom analizom utvrđena je povezanost C-reaktivnog proteina i adiponektina s GDM-om (210).

Mikroalbuminurija, biljeg oštećene funkcije endotela u dijabetesu tipa 2 (215), uočena je i u trudnica s GDM-om (216).

## 2. HIPOTEZA

Žene s GDM-om u anamnezi za razliku od žena s urednim trudnoćama češće imaju dugoročne zdravstvene posljedice poput veće incidencije metaboličkog sindroma, dijabetesa tipa 2, poremećenih serumskih razina adipokina te veće količine potkožnoga masnog tkiva. Promijenjene koncentracije adipokina povezane su s nastankom poremećaja metabolizma ugljikohidrata. Kumulativna incidencija poremećaja metabolizma ugljikohidrata i masti u žena s GDM-om u anamnezi povećava se s vremenom praćenja. Djeca majki u kojih se poslije trudnoće opterećene GDM-om razvije poremećaj metabolizma ugljikohidrata i/ili masti imaju veći udio masnog tkiva i češće se u njih razvija poremećaj metabolizma ugljikohidrata i/ili masti kasnije u životu.

# 3. CILJEVI RADA

## 3.1. OPĆI CILJ:

1. Odrediti rizik od poremećaja metabolizma ugljikohidrata i metaboličkog sindroma u žena s GDM-om u anamnezi.

## 3.2. SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Utvrditi incidenciju poremećene glikemije natašte, poremećene tolerancije glukoze i dijabetesa tipa 2 poslije trudnoće opterećene GDM-om.
2. Utvrditi prevalenciju metaboličkog sindroma u žena s GDM-om u anamnezi.
3. Odrediti stupanj povezanosti koncentracija adipokina i upalnih čimbenika s inzulinskom osjetljivosti i razvojem inzulinske rezistencije, poremećenom glikemijom natašte, poremećenom tolerancijom glukoze, dijabetesom tipa 2 te metaboličkim sindromom poslije trudnoće opterećene GDM-om.
4. Ispitati povezanost inzulinske rezistencije majke i promijenjenih koncentracija adipokina s rezultatima antropometrijskog mjerenja majke i djeteta.

# 4. ISPITANICI I METODE

## 4.1. Ispitanici

Prije uključivanja u istraživanje ispitanice su dobile „Obavijest za ispitanicu“ i „Pristanak obaviještenog pacijenta za sudjelovanje u istraživanju“ u kojima su opisane pojedinosti o istraživanju i zatražen njihov potpisani pristanak.

Prospektivno istraživanje uključilo je žene u kojih se tijekom trudnoće razvio GDM, koji je ustanovljen prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2006. godine s koncentracijom glukoze ≥ 7,8 mmol/L u plazmi venske krvi 2 sata poslije testa opterećenja glukozom oralno sa 75 grama glukoze, a najkasnije do 28. tjedna gestacije zbog terapijskih mogućnosti i etičkih načela. Trudnice oboljele od GDM-a liječene su dijetom. Isključni kriterij istraživanja bio je dijabetes tipa 1 ili dijabetes tipa 2. Ispitanice su podijeljene u četiri skupine s obzirom na vrijeme proteklo od poroda do kontrolnog pregleda, i to 6 mjeseci (skupina A), godinu dana (skupina B), dvije godine (skupina C) i pet godina (skupina D). Prema preliminarnim podacima bilo je potrebno najmanje 50 žena u svakoj skupini, s obzirom na proporciju uz relativnu granicu pogreške. U standardne epruvete za određivanje glukoze u plazmi, C-peptida, koncentracije HDL-a, LDL-a i triglicerida te glikiranog hemoglobina ($HbA_{1c}$) uzeti su uzorci krvi ispitanice, a čija je koncentracija mjerena odmah. Koncentracije adiponektina, interleukina 6 i leptina određivane su metodom ELISA iz seruma ispitanice uz prethodnu pohranu seruma na –75 ºC do određivanja, a PAI-1 je određivan metodom ELISA iz plazme ispitanice.

Svim ispitanicama učinjen je test oralnim opterećenjem glukozom sa 75 grama glukoze prema kriterijima SZO-a prilikom kontrolnog pregleda. Mjereni su tjelesna masa i visina, opseg struka, debljina kožnih nabora u predjelu bicepsa i tricepsa te supskapularnog, suprailijačnog i natkoljeničnog područja, rabeći kaliper „Harpenden skinfold“ uz standardne metode mjerenja. Prikupljen je podatak o tjelesnoj masi prije trudnoće. Sistolički i dijastolički krvni tlak mjereni su živinim manometrom s prilagođenom duljinom manšete, a sva su mjerenja učinjena tri puta te je pri izračunu uzeta prosječna vrijednost. Vrijednosti arterijskoga krvnog tlaka koje su uzete kao referentne bile su < 140 mmHg za sistolički, odnosno < 90 mmHg za dijastolički tlak. Pri opisivanju učestalosti arterijske hipertenzije u obzir su uzete ispitanice kojima je

prije kontrolnog pregleda ustanovljena arterijska hipertenzija, a koje su bile na antihipertenzivnoj terapiji. Novorođenčadi, tj. djeci izmjerena je debljina kožnih nabora u predjelu bicepsa i tricepsa nadlaktice te supskapularnog, suprailijačnog i natkoljeničnog područja, opseg nadlaktice, opseg glave, visina i tjelesna masa.

Ispitanice, posebno s obzirom na skupine dvije i pet godina poslije poroñaja u kojima je učestalost poremećaja metabolizma glukoze očekivano bila veća, za potrebe ovog istraživanja pozvane su jedanput, one s koncentracijama glukoze u granicama referentnih vrijednosti bile su upućene na daljnje kontrole svojemu izabranom liječniku obiteljske medicine, a ispitanice s patološkim nalazima obaviještene su o bolesti i upućene na daljnju skrb.

Dijagnoza poremećaja metabolizma glukoze postavljena je prema ovim kriterijima: DM tipa 2 kada je koncentracija glukoze natašte u plazmi venske krvi bila ≥ 7,0 mmol/L i/ili koncentracija 120-minutne glukoze poslije oralnog opterećenja ≥ 11,1 mmol/L, poremećena glikemija natašte s koncentracijama glukoze ≥ 6,1 mmol/L, ali < 7,0 mmol/L te < 7,8 mmol/L 2 sata poslije oralnog opterećenja, kao i poremećena tolerancija glukoze s koncentracijama glukoze < 7,0 mmol/L natašte te ≥ 7,8 mmol/L 2 sata poslije oralnog opterećenja, ali < 11,1 mmol/L). Spomenute su ispitanice upozorene da se radi o predijabetičnom stanju koje može prijeći u dijabetes te im je savjetovan odlazak obiteljskom liječniku na daljnju kontrolu. Za izračunavanje inzulinske rezistencije rabio se zamjenski test rezistencije HOMA-IR2 koji u postavci uzima u obzir uzete varijacije otporu glukoze u jetri i perifernom tkivu, povećanje lučenja inzulina za koncentracije glukoze u krvi više od 10 mmol/L, doprinos proinzulina u starijem modelu (HOMA IR) i time izbjegnuta linearna aproksimacija. Za dijagnozu metaboličkog sindroma uzeti su kriteriji IDF-a iz 2006. godine (http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf), a prethodno je potvrđeno da ispitanice nemaju metabolički sindrom uviđajem u nalaze lipida, arterijskog tlaka te nalazom uredne glikemije. Perinatalni ishod koji je praćen uključivao je gestacijski tjedan poroñaja, Apgar zbroj, pH djeteta, način dovršenja trudnoće, poroñajnu masu djeteta te neonatalne komplikacije djeteta poput kongenitalnih anomalija, perinatalnih infekcija, distocije ramena, drugih bolesti, ali i ostale relevantne podatke koji su mogli utjecati na ishod. Praćene varijable uključivale su životnu dob, indeks tjelesne mase prije trudnoće, opterećenost

obiteljske anamneze dijabetesom, komorbiditet tijekom trudnoće, način prehrane (upitnikom o prehrani), tjelesnu aktivnost, duljinu dojenja i štetne životne navike ispitanica. Analizirane su inzulinska rezistencija i koncentracija C-peptida zasebno, koncentracija spomenutih adipokina i upalnih čimbenika te je analiziran njihov međuodnos u majki. Uspoređene su inzulinska rezistencija i koncentracija adipokina međusobno te u odnosu prema porođajnoj masi novorođenčeta, prirast tjelesne mase u trudnoći te druge dijagnoze vezane uz metabolički sindrom; gestacijsku hipertenziju ili prethodni PCOS. Utvrđen je utjecaj indeksa tjelesne mase na razvoj poremećaja metabolizma lipida i ugljikohidrata.

## 4.2. Metode

### Određivanje $HbA_{1c}$

Kvantitativno određivanje $HbA_{1c}$ iz pune hemolizirane krvi provedeno je automatiziranom imunokemijskom metodom turbidimetrijske inhibicije na analizatoru Cobas C501, Roche, Švicarska (proizvođač reagensa Roche Diagnostics, Švicarska). $HbA_{1c}$ iz uzorka reagira s antitijelima na $HbA_{1c}$ tvoreći topljive imunokomplekse. Polihapteni vežu višak antitijela na $HbA_{1c}$ stvarajući netopljive komplekse koji se mjere imunoturbidimetrijom. U hemoliziranim uzorcima krvi oslobođeni derivati hemoglobina mjere se bikromatski i konačno preračunavaju u postotak $HbA_{1c}$.

### Određivanje koncentracije inzulina

Koncentracija inzulina određivana je imunokemijskom metodom (načelo reakcije: dvostrani imunometrijski test; načelo mjerenja: luminiscentno zračenje; proizvođač: Diagnostic Products Corporation DPC, LA, SAD). Inzulin u uzorku istodobno reagira s dva antitijela: ovčje protutijelo obilježeno biotinom i mišje monoklonsko protutijelo obilježeno alkalnom fosfatazom. Nastali kompleks veže se na streptavidin imobiliziran na stijenci kuglice, nevezani materijal odvaja se ispiranjem. Dodaje se reagens koji sadržava luminogeni supstrat (derivat luminola i sol peroctene kiseline) i

spoj koji pomaže u prijenosu elektrona. Alkalna fosfataza iz konjugata katalizira oksidaciju luminogenog spoja te nastaje svjetlost. Reagens koji pomaže u prijenosu elektrona povećava količinu svjetla i produžava emisiju. Svjetlosni signal čita se u luminometru. Količina alkalne fosfataze specifično vezane posredstvom antitijela u kompleks s antigenom direktno je proporcionalna koncentraciji inzulina u serumu. Analitička osjetljivost metode je 2,0 mIJ/L, mjerni raspon od 2,0 do 300 mIJ/L, a koeficijenti varijacije iz dana u dan nisu veći od 1,4%. Ne postoji križna reakcija s proinzulinom.

Određivanje koncentracije C-peptida

Koncentracija C-peptida u serumu određivana je kompetitivnom imunokemijskom metodom (načelo reakcije ELISA; načelo mjerenja spektrofotometrija; proizvođač reagensa BioSource, Belgija). C-peptid u uzorku natječe se s C-peptidom obilježenim peroksidazom za ograničen broj raspoloživih specifičnih antitijela imobiliziranih na površini jažica. Nakon inkubacije nevezani materijal odvaja se ispiranjem. Dodaje se supstrat peroksidaze tetrametilbenzidin (TMB) i mjeri promjena boje spektrofotometrijski pri 450 nm. Izmjerena apsorbancija na spektrofotometru Tecan Sunrise, SAD, obrnuto je proporcionalna koncentraciji C-peptida u uzorku. Analitička osjetljivost metode iznosila je 0,01 nmol/L.

Određivanje koncentracije adiponektina

Koncentracija adiponektina u serumu određivana je imunometrijskom metodom (načelo reakcije ELISA; načelo mjerenja spektrofotometrija; proizvođač B-Bridge International, Japan). Adiponektin iz standarda i seruma prethodno razrijeđenih puferom u omjeru 1 : 100 veže se na specifična monoklonska antitijela imobilizirana na unutarnjoj stijenci jažica. Zatim se dodaje drugo monoklonsko antitijelo obilježeno peroksidazom. Nakon svake inkubacije nevezani materijal odvaja se ispiranjem. Na kraju se dodaje supstrat peroksidaze TMB i mjeri se promjena boje spektrofotometrijski pri 450 nm. Izmjerena apsorbancija na spektrofotometru (Tecan

Sunrise, SAD) direktno je proporcionalna koncentraciji adiponektina u uzorku. Analitička osjetljivost metode iznosi 23,4 pg/mL.

Određivanje koncentracije leptina

Koncentracija leptina u serumu određivana je imunometrijskom metodom (načelo reakcije ELISA; načelo mjerenja spektrofotometrija; proizvođač R&D Systems, Velika Britanija). Leptin iz standarda i seruma prethodno razrijeđenih puferom u omjeru 1 : 100 veže se na specifična monoklonska antitijela imobilizirana na unutarnjoj stijenci jažica. Zatim se dodaje drugo monoklonsko antitijelo obilježeno peroksidazom. Nakon svake inkubacije nevezani materijal odvaja se ispiranjem. Na kraju se dodaje supstrat peroksidaze TMB i mjeri se promjena boje spektrofotometrijski pri 450 nm. Izmjerena apsorbancija na spektrofotometru (Tecan Sunrise, SAD) direktno je proporcionalna koncentraciji leptina u uzorku. Analitička osjetljivost metode iznosila je 7,8 pg/mL.

Određivanje koncentracije interleukina 6 (IL-6)

Koncentracija IL-6 u serumu određivana je imunometrijskom metodom (načelo reakcije ELISA; načelo mjerenja spektrofotometrija; proizvođač R&D Systems, Velika Britanija). IL-6 iz standarda i seruma veže se na specifična monoklonska antitijela imobilizirana na unutarnjoj stijenci jažica. Zatim se dodaje drugo monoklonsko antitijelo obilježeno peroksidazom. Nakon svake inkubacije nevezani materijal odvaja se ispiranjem. Na kraju se dodaje supstrat peroksidaze TMB i mjeri se promjena boje spektrofotometrijski pri 450 nm. Izmjerena apsorbancija na spektrofotometru (Tecan Sunrise, SAD) direktno je proporcionalna koncentraciji IL-6 u uzorku. Analitička osjetljivost metode iznosi 0,70 pg/mL.

Određivanje koncentracije inhibitora aktivacije plazminogena 1 (PAI-1)

Koncentracija PAI-1 u plazmi određivana je imunometrijskom metodom (načelo reakcije ELISA; načelo mjerenja spektrofotometrija; proizvođač R&D Systems, Velika Britanija). PAI-1 iz standarda i plazme veže se na specifična monoklonska antitijela imobilizirana na unutarnjoj stijenci jažica. Zatim se dodaje drugo monoklonsko antitijelo obilježeno peroksidazom. Nakon svake inkubacije nevezani materijal odvaja se ispiranjem. Na kraju se dodaje supstrat peroksidaze TMB i mjeri se promjena boje spektrofotometrijski pri 450 nm. Izmjerena apsorbancija na spektrofotometru (Tecan Sunrise, SAD) direktno je proporcionalna koncentraciji PAI-1 u uzorku. Analitička osjetljivost metode iznosi 0,059 ng/mL.

Određivanje koncentracije glukoze i lipida

Koncentracija glukoze određivana je automatiziranom referentnom metodom s heksokinazom proizvođača Siemens, Dade Behring, SAD. Analitička osjetljivost metode je 0,056 mmol/L.

Kolesterol, HDL-kolesterol i trigliceridi određivani su automatiziranim rutinskim preporučenim spektrofotometrijskim metodama (proizvođača Siemens Dade Behring, SAD) na analizatoru Dimension Xpand, tvrtke Siemens. Koncentracija LDL-kolesterola dobivena je računski iz koncentracija ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola i triglicerida prema formuli: LDL-kolesterol = ukupni kolesterol – HDL-kolesterol – trigliceridi/2,2.

## 4.3. Statistička obrada

Podaci su analizirani statističkim postupcima ispitivanja razlika i povezanosti s pomoću programa SPSS 21 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) i MedCalc Statistical Software version 13.1.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija; http://www.medcalc.org; 2014). Normalnom raspodjelom kontinuirane varijable smatrala se svedenost i zaobljenost raspodjela manja od 1. Također se pravilnost raspodjele provjerila

Smirnov-Kolmogorovljevim testom. Mjere centralne tendencije i raspršenja kontinuiranih varijabla opisno su izražene medijanom i rasponom za dob odnosno medijanom i 25. te 75. percentilom za varijable koje su imale raspodjelu različitu od normalne. Mjere centralne tendencije i raspršenja kontinuiranih varijabla koje nisu imale raspodjelu drugačiju od normalne opisno su izražene aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Nominalni pokazatelji prikazani su raspodjelom učestalosti po skupinama i udjelom. Za utvrđivanje razlika između više od dva nezavisna uzorka s normalnom raspodjelom upotrijebljena je ANOVA, a potom *post hoc* analiza (najčešće Tukey). Za utvrđivanje razlika između više od dva nezavisna uzorka nepravilne raspodjele upotrijebljena je Kruskal-Wallisova analiza varijance, a potom Mann-Whitneyjev U-test za *post hoc* neparametrijsku analizu. Za utvrđivanje razlika među proporcijama između više od dva nezavisna uzorka upotrijebljen je Pearsonov $\chi^2$, a onda $\chi^2$ za *post hoc* analizu. Za utvrđivanje povezanosti uzorka upotrijebljeni su Kendallov tau-koeficijent i Spearmanov rho-test za neparametrijsku analizu, Pearsonov koeficijent povezanosti za pravilno raspodijeljene kontinuirane varijable te metoda parcijalne korelacije za analizu utjecaja pojedine varijable na povezanost drugih, uz kontrolu. Prediktivne vrijednosti kontinuiranih varijabla, osjetljivost i specifičnost testa, kao i pozitivni te negativni omjeri vjerojatnosti i prediktivne vrijednosti dobiveni su ROC-analizom. Vjerojatnost pod pretpostavkom nul-hipoteze za dobivanje rezultata jednakog ili različitog od opaženoga postavljena je na granicu od 0,05.

# 5. REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćena 251 ispitanica i isto toliko njihove djece. Ispitanice su podijeljene u četiri skupine s obzirom na razdoblje proteklo od poroda do kontrolnog pregleda (skupina A šest mjeseci nakon poroda, skupina B godinu dana nakon poroda, skupina C dvije godine nakon poroda i skupina D pet godina nakon poroda). Također, ispitanice su podijeljene s obzirom na indeks tjelesne mase, poremećaj metabolizma glukoze te prisutnost metaboličkog sindroma. Analizirane su razlike u srednjim vrijednostima pojedinih varijabla, proporcijama te povezanosti, kao i veličina utjecaja pojedinih varijabla na druge.

Prosječna dob ispitanica bila je 33 godine, a raspon je bio od 21 do 43 godine.

U uzorku ispitanica s GDM-om u anamnezi ukupno su 152 (60,6%) trudnoće dovršene prirodnim putem, dok je 99 (39,4%) trudnoća dovršeno carskim rezom.

Makrosomija definirana kao porođajna masa jednaka ili veća od 4000 grama bila je prisutna u 58-ero (23,1%) djece, dok je preostalih 193-je (76,9%) djece bilo eutrofično.

Hipertenzivnih poremećaja tijekom trudnoće ispitanica bilo je 29, tj. 11,6%, od čega je jedna ispitanica imala preeklampsiju, a njezina trudnoća dovršena je carskim rezom u 39. tjednu. Preostale 222 (88,4%) ispitanice bile su normotenzivne tijekom trudnoće.

Studentovim t-testom zavisnih uzoraka pokazano je postojanje razlike između prosječnih indeksa tjelesne mase prije i poslije trudnoće u ukupnom uzorku ispitanica (tablica 1.).

Tablica 1. Razlika prosječnih indeksa tjelesne mase prije trudnoće i pri kontrolnom pregledu

| | N | $\bar{X}$ | SD | t | P |
|---|---|---|---|---|---|
| ITM prije trudnoće ($kg/m^2$) | 251 | 26,4 | 5,5 | -6,781 | < 0,001 |
| ITM ($kg/m^2$) | 251 | 27,62 | 5,89 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, t – vrijednost Studentova t-testa zavisnih uzoraka, P – statistička vjerojatnost

## 5.1. Analiza ispitanica podijeljenih u skupine s obzirom na razdoblje od porođaja do kontrolnog pregleda

U prvoj skupini (A) ispitanica bile su 62 ispitanice, u drugoj skupini (B), tj. skupini godinu dana nakon porođaja do kontrolnog pregleda bilo je 65 ispitanica, treća skupina (C) imala je 69 ispitanica, dok se posljednja skupina (D), pet godina nakon porođaja do kontrolnog pregleda, sastojala od 55 ispitanica.
S obzirom na dobnu raspodjelu postojala je statistički znakovita razlika između skupine A i skupine C te skupine A i skupine D (tablica 2.).

Tablica 2. Dob ispitanica između skupina ispitanica podijeljenih s obzirom na razdoblje od porođaja do kontrolnog pregleda

| | Skupina | Medijan | Min. | Maks. | H | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Dob ispitanica (god.) | A | 31,5 | 22,5 | 40 | 11,350 | 0,009 |
| | B | 33,5 | 21,5 | 41,0 | | |
| | C | 33 | 23,5 | 41,5 | | |
| | D | 35 | 24,5 | 43,0 | | |

H – vrijednost testa, P – statistička vjerojatnost, *post hoc* Mann-Whitney:

A:B Z = -1,589; P = 0,112; A:C Z = -2,317; P = 0,021; A:D Z = -3,116; P = 0,002; B:C Z = -0,750; P = 0,453; B:D Z = -1,944; P = 0,052; C:D Z = -1,270; P = 0,204

S obzirom na način dovršenja trudnoće, nije bilo statistički znakovite razlike između četiri ispitivane skupine. Zastupljenost carskih rezova u cijelom uzorku bila je 39,4% (tablica 3.).

Tablica 3. Učestalost pojedinih načina dovršenja trudnoće u skupinama ispitanica

| Način dovršenja trudnoće | | Skupina | | | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | A | B | C | D | |
| Vaginalni porođaj | N (%) | 40 (26,3) | 41 (27,0) | 35 (23,0) | 36 (23,7) | 152 (60,6) |
| Carski rez | N (%) | 22 (22,2) | 24 (24,2) | 34 (34,3) | 19 (19,2) | 99 (39,4) |
| Ukupno | N (%) | 62 (24,7) | 65 (25,9) | 69 (27,5) | 55 (21,9) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 3,925$; P = 0,270

S obzirom na tjedan dovršenja trudnoće i raspodjelu po skupinama, postojala je znakovita razlika samo između skupina C i D, s medijanima 39 odnosno 40 tjedana, ali u svim, pa tako i u spomenutim skupinama klinički se radilo o terminskim trudnoćama sa zrelom novorođenčadi (tablica 4.).

Tablica 4. Tjedni dovršenja trudnoće s obzirom na skupine ispitanica

| | Skupina | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Tjedan porođaja | A | 40 | 39 | 41 | 8,334 | 0,040 |
| | B | 40 | 39 | 40 | | |
| | C | 39 | 38 | 40 | | |
| | D | 40 | 39 | 41 | | |

25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost

*post hoc* Mann-Whitney:

A:B Z = -0,768; P = 0,442; A:C Z = -1,951; P = 0,051; A:D Z = -0,740; P = 0,459; B:C Z = -1,378; P = 0,168; B:D Z = -1,618; P = 0,106; C:D Z = -2,661; P = 0,008

U tablici 5. prikazana je moguća razlika u prosječnom indeksu tjelesne mase prije i poslije trudnoće među skupinama ispitanica. U ukupnom uzorku nije bilo razlika među skupinama.

Tablica 5. ITM prije i poslije trudnoće za skupine ispitanica

| | | | | | 95%-tni IP | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Skupina | N | $\bar{X}$ | SD | Niži | Viši | F | P |
| ITM ($kg/m^2$) prije trudnoće | A | 62 | 27,34 | 5,80 | 25,86 | 28,81 | 2,540 | 0,057 |
| | B | 65 | 25,19 | 5,23 | 23,89 | 26,48 | | |
| | C | 69 | 25,99 | 5,00 | 24,79 | 27,19 | | |
| | D | 55 | 27,51 | 5,98 | 25,90 | 29,13 | | |
| | Ukupno | 251 | 26,45 | 5,53 | 25,76 | 27,14 | | |
| ITM ($kg/m^2$) poslije trudnoće | A | 62 | 27,56 | 5,51 | 26,16 | 28,96 | 2,292 | 0,079 |
| | B | 65 | 26,55 | 5,68 | 25,15 | 27,96 | | |
| | C | 69 | 27,34 | 5,85 | 25,93 | 28,74 | | |
| | D | 55 | 29,30 | 6,38 | 27,58 | 31,03 | | |
| | Ukupno | 251 | 27,62 | 5,89 | 26,89 | 28,35 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, 95%-tni IP – 95%-tni interval pouzdanosti, F – vrijednost testa (ANOVA), P – statistička vjerojatnost

Raščlambom po skupinama pokazana je razlika u prosječnim indeksima tjelesne mase prije i poslije trudnoće, osim u skupini A, odnosno skupini ispitanica šest mjeseci nakon poroñaja, kako je prikazano tablicama od 6. do 9.

Tablica 6. Prosječni ITM prije i poslije trudnoće, skupina A

| Skupina A | N | $\bar{X}$ | SD | t | P |
|---|---|---|---|---|---|
| ITM (kg/m$^2$) prije trudnoće | 62 | 27,34 | 5,80 | -0,796 | 0,429 |
| ITM (kg/m$^2$) poslije trudnoće | 62 | 27,56 | 5,51 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, t – vrijednost Studentova t-testa zavisnih uzoraka, P – statistička vjerojatnost

Tablica 7. Razlika u prosječnom ITM-u prije i nakon trudnoće, skupina B

| Skupina B | N | $\bar{X}$ | SD | t | P |
|---|---|---|---|---|---|
| ITM (kg/m$^2$) prije trudnoće | 65 | 25,19 | 5,2 | -3,345 | 0,001 |
| ITM (kg/m$^2$) poslije trudnoće | 65 | 26,55 | 5,68 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, t – vrijednost Studentova t-testa zavisnih uzoraka, P – statistička vjerojatnost

Tablica 8. Razlika u prosječnom ITM-u prije i nakon trudnoće, skupina C

| Skupina C | N | $\bar{X}$ | SD | t | P |
|---|---|---|---|---|---|
| ITM (kg/m$^2$) prije trudnoće | 69 | 25,99 | 5,00 | -4,283 | < 0,001 |
| ITM (kg/m$^2$) poslije trudnoće | 69 | 27,34 | 5,85 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, t – vrijednost Studentova t-testa zavisnih uzoraka, P – statistička vjerojatnost

Tablica 9. Razlika u prosječnom ITM-u prije i nakon trudnoće, skupina D

| Skupina D | N | $\bar{X}$ | SD | t | P |
|---|---|---|---|---|---|
| ITM (kg/m$^2$) prije trudnoće | 55 | 27,51 | 6,00 | -5,304 | < 0,001 |
| ITM (kg/m$^2$) poslije trudnoće | 55 | 29,30 | 6,38 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, t – vrijednost Studentova t-testa zavisnih uzoraka, P – statistička vjerojatnost

Antropometrijskim mjerenjima nije pokazana statistička znakovitost u razlici opsega struka, bokova, kao i njihova međusobnog omjera među skupinama ispitanica (tablica 10.).

Tablica 10. Prosječne mjere struka, bokova i njihova međusobnog omjera u ispitanica s obzirom na skupine

| Skupina | | N | $\bar{X}$ | SD | 95%-tni IP | | F | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Niži | Viši | | |
| Opseg struka ispitanice (cm) | A | 62 | 86,06 | 11,03 | 83,26 | 88,87 | 1,044 | 0,374 |
| | B | 65 | 88,28 | 14,69 | 84,64 | 91,92 | | |
| | C | 69 | 89,56 | 14,45 | 86,09 | 93,03 | | |
| | D | 55 | 89,98 | 13,21 | 86,41 | 93,55 | | |
| | Ukupno | 251 | 88,46 | 13,48 | 86,78 | 90,13 | | |
| Opseg bokova ispitanice (cm) | A | 62 | 102,73 | 9,07 | 100,43 | 105,04 | 2,193 | 0,089 |
| | B | 65 | 105,20 | 10,81 | 102,52 | 107,88 | | |
| | C | 69 | 106,74 | 10,99 | 104,10 | 109,38 | | |
| | D | 55 | 106,86 | 9,62 | 104,26 | 109,47 | | |
| | Ukupno | 251 | 105,38 | 10,27 | 104,10 | 106,66 | | |
| Omjer opsega struk/ bokovi | A | 62 | 0,84 | 0,06 | 0,82 | 0,85 | 0,029 | 0,993 |
| | B | 65 | 0,84 | 0,07 | 0,82 | 0,85 | | |
| | C | 69 | 0,84 | 0,08 | 0,82 | 0,86 | | |
| | D | 55 | 0,84 | 0,07 | 0,82 | 0,86 | | |
| | Ukupno | 251 | 0,84 | 0,07 | 0,83 | 0,85 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, 95%-tni IP – 95%-tni interval pouzdanosti, F – vrijednost testa (ANOVA), P – statistička vjerojatnost

Nije pokazana statistička znakovitost razlika u mjerama kožnih nabora skupina ispitanica (tablica 11.).

Tablica 11. Mjere kožnih nabora ispitanica prema skupinama

| | Skupina | N | $\bar{X}$ | SD | 95%-tni IP | | F | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Niži | Viši | | |
| Opseg nadlaktice ispitanice (cm) | A | 62 | 27,61 | 3,62 | 26,69 | 28,53 | 1,645 | 0,179 |
| | B | 65 | 28,83 | 4,12 | 27,81 | 29,85 | | |
| | C | 69 | 28,41 | 4,32 | 27,38 | 29,45 | | |
| | D | 55 | 29,15 | 3,88 | 28,10 | 30,19 | | |
| | Ukupno | 251 | 28,48 | 4,02 | 27,98 | 28,98 | | |
| Kožni nabor majke, biceps (cm) | A | 62 | 1,73 | 0,87 | 1,51 | 1,95 | 2,388 | 0,069 |
| | B | 65 | 1,60 | 0,89 | 1,38 | 1,82 | | |
| | C | 69 | 1,53 | 0,84 | 1,33 | 1,73 | | |
| | D | 55 | 1,92 | 0,85 | 1,69 | 2,15 | | |
| | Ukupno | 251 | 1,68 | 0,87 | 1,58 | 1,79 | | |
| Kožni nabor majke, triceps (cm) | A | 62 | 2,65 | 0,84 | 2,43 | 2,86 | 1,857 | 0,137 |
| | B | 65 | 2,36 | 0,78 | 2,17 | 2,55 | | |
| | C | 69 | 2,49 | 1,03 | 2,24 | 2,73 | | |
| | D | 55 | 2,72 | 1,07 | 2,44 | 3,01 | | |
| | Ukupno | 251 | 2,55 | 0,94 | 2,43 | 2,66 | | |
| Kožni nabor majke, supskapularni (cm) | A | 62 | 2,60 | 1,29 | 2,27 | 2,93 | 1,752 | 0,157 |
| | B | 65 | 2,39 | 1,21 | 2,09 | 2,69 | | |
| | C | 69 | 2,52 | 1,20 | 2,23 | 2,81 | | |
| | D | 55 | 2,91 | 1,43 | 2,52 | 3,29 | | |
| | Ukupno | 251 | 2,59 | 1,28 | 2,43 | 2,75 | | |
| Kožni nabor majke, suprailijačni (cm) | A | 62 | 2,39 | 2,00 | 1,89 | 2,90 | 1,653 | 0,178 |
| | B | 65 | 2,07 | 1,25 | 1,76 | 2,38 | | |
| | C | 69 | 2,17 | 1,15 | 1,90 | 2,45 | | |
| | D | 55 | 2,62 | 1,41 | 2,24 | 3,01 | | |
| | Ukupno | 251 | 2,30 | 1,49 | 2,12 | 2,48 | | |
| Kožni nabor majke, natkoljenični (cm) | A | 62 | 3,94 | 1,57 | 3,54 | 4,33 | 1,767 | 0,154 |
| | B | 65 | 3,79 | 1,42 | 3,44 | 4,14 | | |
| | C | 69 | 4,08 | 1,61 | 3,69 | 4,46 | | |
| | D | 55 | 4,43 | 1,73 | 3,97 | 4,90 | | |
| | Ukupno | 251 | 4,05 | 1,59 | 3,85 | 4,24 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, 95%-tni IP – 95%-tni interval pouzdanosti, F – vrijednost testa (ANOVA), P – statistička vjerojatnost

Raspodjela ispitanica po skupinama s obzirom na indeks tjelesne mase nije pokazala statističku znakovitost, kako je prikazano tablicom 12.

Tablica 12. Raspodjela ispitanica po skupinama s obzirom na ITM

| Skupina ispitanica | | ITM (kg/m$^2$) skupina | | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|---|
| | | < 25 | 25 – 29,9 | ≥ 30 | |
| A | N (%) | 23 (37,1) | 18 (29,0) | 21 (33,9) | 62 (24,7) |
| B | N (%) | 28 (43,0) | 18 (27,7) | 19 (29,2) | 65 (25,9) |
| C | N (%) | 29 (42,0) | 18 (26,1) | 22 (31,9) | 69 (27,5) |
| D | N (%) | 17 (30,9) | 13 (23,6) | 25 (45,5) | 55 (21,9) |
| Ukupno | N (%) | 97 (38,6) | 67 (26,7) | 87 (34,7) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 4,345$; P = 0,630

Ni opsegom struka kao glavnim uvjetom za prisutnost metaboličkog sindroma po preporukama IDF-a nije nađena znakovita razlika između skupina ispitanica. No, u svim ispitivanim skupinama udio ispitanica s opsegom struka jednakim ili većim od 80 centimetara bio je veći od 70%, s iznimkom u drugoj skupini, gdje je iznosio oko 66% (tablica 13.).

Tablica 13. Opseg struka ispitanica po skupinama

| Skupina ispitanica | | Opseg struka ≥ 80 cm | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| A | N (%) | 17 (27,4) | 45 (72,6) | 62 (24,7) |
| B | N (%) | 22 (33,8) | 43 (66,2) | 65 (25,9) |
| C | N (%) | 19 (27,5) | 50 (72,5) | 69 (27,5) |
| D | N (%) | 12 (21,8) | 43 (78,2) | 55 (21,9) |
| Ukupno | N (%) | 70 (27,9) | 181 (72,1) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 2,166$; P = 0,539

Ukupno gledajući na poremećaj metabolizma glukoze, najmanja učestalost bila je u skupini A, odnosno šest mjeseci do kontrolnog pregleda nakon porođaja. Ujedno, između prve i svih ostalih skupina nađena je znakovita razlika, kako prikazuje tablica 14. Oko 8% žena do pola godine nakon trudnoće opterećene GDM-om ima poremećen metabolizam glukoze, dok je u slučaju jedne godine, dvije i pet nakon porođaja taj postotak znakovito veći i kreće se između 23% i 30%. Gotovo svaka treća žena pet godina nakon GDM-a ima neki od poremećaja metabolizma glukoze.

Tablica 14. Učestalost poremećaja metabolizma glukoze u ispitivanim skupinama

| Skupina ispitanica | | Poremećaj metabolizma glukoze | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| A | N (%) | 57 (91,9) | 5 (8,1) | 62 (24,7) |
| B | N (%) | 50 (76,9) | 15 (23,1) | 65 (25,9) |
| C | N (%) | 49 (71,0) | 20 (29,0) | 69 (27,5) |
| D | N (%) | 38 (69,1) | 17 (30,9) | 55 (21,9) |
| Ukupno | N (%) | 194 (77,3) | 57 (22,7) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 11,236$; P = 0,011

*post hoc*: A:B $\chi^2 = 4,304$; P = 0,038; A:C $\chi^2 = 7,926$; P = 0,005; A:D $\chi^2 = 8,481$; P = 0,036; B:C $\chi^2 = 0,337$; P = 0,562; B:D $\chi^2 = 0,571$; P = 0,450; C:D $\chi^2 = 0,001$; P = 0,974

Nijedna ispitanica u skupini A nije imala poremećenu glikemiju natašte, dok se učestalost poremećene glikemije natašte povećavala u drugim skupinama; najveća je bila u skupini s najvećim razdobljem od porođaja do kontrolnog pregleda (ipak, Kendallov tau b-koeficijent povezanosti nije bio znakovit, r = 0,194; P = 0,001). Učestalost u skupini B bila je oko 6%, u skupini C 10%, a u skupini D, odnosno pet godina nakon porođaja iznosila je najviše, tj. oko 16%. U Tablici 15. prikazana je raspodjela poremećene glikemije natašte s obzirom na skupine ispitanica.

Tablica 15. Učestalost poremećene glikemije natašte s obzirom na skupine ispitanica

| Skupina ispitanica | | Poremećena glikemija natašte | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| A | N (%) | 62 (100) | 0 (0) | 62 (24,7) |
| B | N (%) | 61 (93,8) | 4 (6,2) | 65 (25,9) |
| C | N (%) | 62 (89,9) | 7 (10,1) | 69 (27,5) |
| D | N (%) | 46 (83,6) | 9 (16,4) | 55 (21,9) |
| Ukupno | N (%) | 231 (92,0) | 20 (8,0) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2$ = 11,392; P = 0,010

*post hoc*: A:B $\chi^2$ = 2,209; P = 0,137; A:C $\chi^2$ = 4,761; P = 0,029; A:D $\chi^2$ = 8,833; P = 0,003; B:C $\chi^2$ = 0,257; P = 0,612; B:D $\chi^2$ = 2,232; P = 0,135; C:D $\chi^2$ = 0,593; P = 0,441

Poremećenu toleranciju glukoze imalo je oko 8% ispitanica u skupini A. Taj udio bio je gotovo dvostruko veći u skupini B ispitanica, odnosno ispitanica na kontrolnom pregledu godinu dana poslije porođaja. Učestalost je bila tri odnosno tri i pol puta veća u ispitanica u skupini C odnosno D. Tablicom 16. prikazana je učestalost poremećene tolerancije glukoze s obzirom na skupine ispitanica.

Tablica 16. Učestalost poremećene tolerancije glukoze s obzirom na skupine ispitanica

| Skupina ispitanica | | Poremećena tolerancija glukoze | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| A | N (%) | 57 (91,9) | 5 (8,1) | 62 (24,7) |
| B | N (%) | 52 (80,0) | 13 (20,0) | 65 (25,9) |
| C | N (%) | 52 (75,4) | 17 (24,6) | 69 (27,5) |
| D | N (%) | 40 (72,7) | 15 (27,3) | 55 (21,9) |
| Ukupno | N (%) | 201 (80,1) | 50 (19,9) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 8,290$; P = 0,040

*post hoc*: A:B $\chi^2 = 2,778$; P = 0,096; A:C $\chi^2 = 5,237$; P = 0,022; A:D $\chi^2 = 6,278$; P = 0,012; B:C $\chi^2 = 0,195$; P = 0,659; B:D $\chi^2 = 0,545$; P = 0,460; C:D $\chi^2 = 0,018$; P = 0,893

Dijabetes tipa 2 u prvoj skupini nije imala nijedna ispitanica, dok su u ostalim skupinama te proporcije bile 7,7%, 5,8% te 14,5%, kako je prikazano tablicom 17.

Tablica 17. Udio dijabetesa tipa 2 u skupinama ispitanica

| Skupina ispitanica | | Poremećaj metabolizma glukoze | | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Poremećena glikemija natašte/ Tolerancija glukoze | Dijabetes tipa 2 | |
| A | N (%) | 57 (91,9) | 5 (8,1) | 0 (0) | 62 (24,7) |
| B | N (%) | 50 (76,9) | 10 (15,4) | 5 (7,7) | 65 (25,9) |
| C | N (%) | 49 (71,0) | 16 (23,2) | 4 (5,8) | 69 (27,5) |
| D | N (%) | 38 (69,1) | 9 (16,4) | 8 (14,5) | 55 (21,9) |
| Ukupno | N (%) | 194 (77,3) | 40 (15,9) | 17 (6,8) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 16,541$; P = 0,011

*post hoc za DM 2*: A:B $\chi^2 = 3,144$; P = 0,076; A:C $\chi^2 = 2,009$; P = 0,156; A:D $\chi^2 = 7,500$; P = 0,006; B:C $\chi^2 = 0,009$; P = 0,925; B:D $\chi^2 = 0,810$; P = 0,368; C:D $\chi^2 = 1,751$; P = 0,186

Udio arterijske hipertenzije nakon porođaja bio je u cjelokupnom uzorku 13,5%, nije bilo znakovito veće razlike između skupina ispitanica. Tablica 18. prikazuje raspodjelu proporcija arterijske hipertenzije po skupinama.

Tablica 18. Učestalost arterijske hipertenzije u skupinama ispitanica

| Skupina ispitanica | | Arterijska hipertenzija | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| A | N (%) | 52 (83,9) | 10 (16,1) | 62 (24,7) |
| B | N (%) | 56 (86,2) | 9 (13,8) | 65 (25,9) |
| C | N (%) | 59 (85,5) | 10 (14,5) | 69 (27,5) |
| D | N (%) | 50 (90,9) | 5 (9,1) | 55 (21,9) |
| Ukupno | N (%) | 217 (86,5) | 34 (13,5) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 1,343$; P = 0,719

U cjelokupnom uzorku redovitu dnevnu potrošnju duhanskih proizvoda ima 41% majki. Učestalost raste kako protječe vrijeme od poroñaja, što prikazuje tablica 19. Najveću učestalost i ujedno znakovito različitu u odnosu prema ostalim skupinama imala je skupina D. Svaka četvrta majka konzumira duhan i doji istodobno.
Tijekom trudnoće 81 ispitanica (32,3%) trošila je duhanske proizvode. Prije trudnoće njih 120 (47,8%) povremeno je konzumiralo duhan.

Tablica 19. Konzumacija duhanskih proizvoda u skupinama ispitanica

| Skupina ispitanica | | Pušenje duhana nakon trudnoće | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| A | N (%) | 47 (75,8) | 15 (24,2) | 62 (24,7) |
| B | N (%) | 42 (64,6) | 23 (35,4) | 65 (25,9) |
| C | N (%) | 39 (56,5) | 30 (43,5) | 69 (27,5) |
| D | N (%) | 20 (36,4) | 35 (63,6) | 55 (21,9) |
| Ukupno | N (%) | 148 (59,0) | 103 (41,0) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 19,907$; $P < 0,001$

*post hoc*: A:B $\chi^2 = 1,401$; $P = 0,237$; A:C $\chi^2 = 4,571$; $P = 0,033$; A:D $\chi^2 = 16,914$; $P < 0,001$; B:C $\chi^2 = 0,611$; $P = 0,435$; B:D $\chi^2 = 8,392$; $P = 0,004$; C:D $\chi^2 = 4,184$; $P = 0,041$

Tijekom razdoblja istraživanja na temelju definicije IDF-a, metabolički sindrom dijagnosticiran je u 97 ispitanica u cijelom uzorku. Svaka peta ispitanica u skupini A ima metabolički sindrom. Učestalost metaboličkog sindroma raste kako protječe vrijeme od poroda. Najveća učestalost (49,1%) bila je u skupini D, odnosno pet godina nakon poroda (tablica 20).

Tablica 20. Učestalost metaboličkog sindroma s obzirom na skupine ispitanica

| Skupina ispitanica | | Metabolički sindrom | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| A | N (%) | 48 (77,4) | 14 (22,6) | 62 (24,7) |
| B | N (%) | 41 (63,1) | 24 (36,9) | 65 (25,9) |
| C | N (%) | 37 (53,6) | 32 (46,4) | 69 (27,5) |
| D | N (%) | 28 (50,9) | 27 (49,1) | 55 (21,9) |
| Ukupno | N (%) | 154 (61,4) | 97 (38,6) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 11,100$; P = 0,011

*post hoc*: A:B $\chi^2 = 2,450$; P = 0,118; A:C $\chi^2 = 7,106$; P = 0,008; A:D $\chi^2 = 7,864$; P = 0,005; B:C $\chi^2 = 0,882$; P = 0,348; B:D $\chi^2 = 1,350$; P = 0,245; C:D $\chi^2 = 0,014$; P = 0,906

Prosječne vrijednosti koncentracija glukoze u plazmi natašte i dva sata nakon opterećenja sa 75 g glukoze peroralno nisu pokazale znakovitu statističku razliku. U tablici 21. prikazani su medijani i 25. te 75. percentil za vrijednosti koncentracija glukoze u plazmi natašte i prilikom izvođenja testa oralnim opterećenjem glukozom.

Tablica 21. Koncentracija glukoze u plazmi natašte te prilikom izvođenja testa oralnim opterećenjem glukozom

| Skupina ispitanica | | N | C | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| oGTT-0' (mmol/L) | A | 62 | 4,90 | 4,60 | 5,20 | 6,169 | 0,104 |
| | B | 65 | 4,90 | 4,40 | 5,30 | | |
| | C | 69 | 4,80 | 4,70 | 5,50 | | |
| | D | 55 | 4,40 | 4,30 | 5,60 | | |
| oGTT-30' (mmol/L) | A | 62 | 7,75 | 6,40 | 8,80 | 22,698 | < 0,001 (A:B, C, D) |
| | B | 65 | 9,00 | 7,70 | 10,20 | | |
| | C | 69 | 9,00 | 8,10 | 10,00 | | |
| | D | 55 | 8,70 | 7,90 | 9,70 | | |
| oGTT-60' (mmol/L) | A | 62 | 8,10 | 7,40 | 9,30 | 8,049 | 0,045 (A:D, C:D) |
| | B | 65 | 9,00 | 7,50 | 10,10 | | |
| | C | 69 | 8,40 | 7,10 | 10,00 | | |
| | D | 55 | 9,30 | 7,20 | 10,80 | | |
| oGTT-120' (mmol/L) | A | 62 | 6,80 | 6,20 | 7,20 | 0,353 | 0,950 |
| | B | 65 | 6,50 | 5,50 | 7,60 | | |
| | C | 69 | 6,50 | 5,70 | 7,50 | | |
| | D | 55 | 6,80 | 5,50 | 7,90 | | |

N – broj ispitanica, $\overline{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, 95%-tni IP – 95%-tni interval pouzdanosti, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*oGTT-30'* – A:B Z = -3,812; P < 0,001; A:C Z = -4,125; P < 0,001; A:D Z = -3,540; P < 0,001; B:C Z = -0,212; P = 0,832; B:D Z = -0,661; P = 0,508; C:D Z = -0,868; P = 0,385

*oGTT-60'* – A:B Z = -1,771; P = 0,077; A:C Z = 0,595; P = 0,552; A:D Z = -2,740; P = 0,006; B:C Z = -0,995; P = 0,320; B:D Z = -1,035; P = 0,301; C:D Z = -1,872; P = 0,061

Postojala je znakovita razlika u postotku $HbA_{1c}$ u ispitanica između skupina. Najveći postotak $HbA_{1c}$ bio je u skupinama B i C. U cijelom uzorku 74 ispitanice imale su $HbA_{1c}$ jednak ili veći od 6% (29,5%), s najvećom učestalošću od 28 ispitanica (40,6%) u skupini C (tablica 22.).

Tablica 22. Vrijednosti postotaka $HbA_{1c}$ po skupinama

| Skupina ispitanica | | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $HbA_{1c}$ (%) | A | 62 | 5,60 | 5,30 | 5,90 | 10,840 | 0,013 (A:B, C C:D) |
| | B | 65 | 5,80 | 5,60 | 6,00 | | |
| | C | 69 | 5,80 | 5,50 | 6,10 | | |
| | D | 55 | 5,60 | 5,40 | 5,90 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

A:B Z = -2,489; P = 0,013; A:C Z = -2,579; P = 0,010; A:D Z = -1,768; P = 0,443; B:C Z = -0,326; P = 0,744; B:D Z = -2,024; P = 0,043; C:D Z = -1,991; P = 0,046

Upotrebom HOMA IR 2 modela, odnosno kalkulatora izračunane su vrijednosti funkcije beta-stanica gušterače u mirovanju te osjetljivost beta-stanica gušterače i rezistencija na inzulin. Postojala je znakovita razlika u inzulinskoj rezistenciji (tablica 23.).

Tablica 23. Osjetljivost na inzulin i inzulinska rezistencija u ispitanica raspodijeljenih po skupinama

| Skupina ispitanica | | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % B (funkcija β-stanica gušterače) natašte | A | 62 | 143,60 | 120,00 | 166,20 | 9,299 | 0,026 (A:D B:D) |
| | B | 65 | 144,50 | 117,40 | 170,60 | | |
| | C | 69 | 145,70 | 121,20 | 202,50 | | |
| | D | 55 | 186,40 | 126,50 | 254,40 | | |
| % S (inzulinska osjetljivost) natašte | A | 62 | 55,35 | 48,20 | 73,80 | 10,927 | 0,012 (A:C, D B:C, D) |
| | B | 65 | 55,20 | 40,20 | 79,60 | | |
| | C | 69 | 49,90 | 35,30 | 65,00 | | |
| | D | 55 | 53,10 | 36,60 | 60,20 | | |
| HOMA IR2 natašte | A | 62 | 1,81 | 1,36 | 2,09 | 10,808 | 0,013 (A:C, D B:C, D) |
| | B | 65 | 1,81 | 1,26 | 2,49 | | |
| | C | 69 | 2,00 | 1,54 | 2,83 | | |
| | D | 55 | 1,88 | 1,66 | 2,73 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, 95%-tni IP – 95%-tni interval pouzdanosti, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost*, * post hoc* Mann-Whitney:

*% B (natašte)* – A:B Z = -0,072; P = 0,942; A:C Z = -1,284; P = 0,199; A:D Z = -2,665; P = 0,008; B:C Z = -1,307; P = 0,191; B:D Z = -2,652; P = 0,008; C:D Z = -1,290; P = 0,197

*% S (natašte)* – A:B Z = -0,017; P = 0,987; A:C Z = -2,522; P = 0,012; A:D Z = -2,163; P = 0,031; B:C Z = -2,446; P = 0,014; B:D Z = -2,115; P = 0,034; C:D Z = -0,345; P = 0,730

*HOMA IR2 natašte* – A:B Z = -0,002; P = 0,998; A:C Z = -2,499; P = 0,012; A:D Z = -2,146; P = 0,032; B:C Z = -2,438; P = 0,015; B:D Z = -2,115; P = 0,034; C:D Z = -0,340; P = 0,734

Također, izračunane su inzulinska rezistencija i osjetljivost beta-stanica gušterače dva sata nakon peroralnog opterećenja glukozom. Skupine C i D imale su veću inzulinsku rezistenciju u usporedbi sa skupinama A i B (tablica 24.).

Tablica 24. Inzulinska rezistencija i osjetljivost beta-stanica gušterače dva sata nakon peroralnog opterećenja glukozom

| | Skupina ispitanica | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % B (funkcija β-stanica gušterače – 120' oGTT) | A | 62 | 126,70 | 112,40 | 158,90 | 3,631 | 0,304 |
| | B | 65 | 134,10 | 107,50 | 177,60 | | |
| | C | 69 | 148,90 | 116,20 | 202,90 | | |
| | D | 55 | 159,90 | 114,70 | 222,80 | | |
| % S (inzulinska osjetljivost – 120' oGTT) | A | 62 | 26,90 | 23,80 | 30,30 | 11,903 | 0,008 (A:C, D B:C, D) |
| | B | 65 | 26,40 | 22,30 | 32,70 | | |
| | C | 69 | 25,20 | 18,50 | 29,60 | | |
| | D | 55 | 22,70 | 18,50 | 27,60 | | |
| HOMA IR – 120' oGT-test | A | 62 | 3,72 | 3,30 | 4,20 | 11,387 | 0,010 (A:C, D B:C, D) |
| | B | 65 | 3,79 | 3,06 | 4,48 | | |
| | C | 69 | 3,97 | 3,38 | 5,41 | | |
| | D | 55 | 4,41 | 3,62 | 5,41 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, 95%-tni IP – 95%-tni interval pouzdanosti, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost*, *post hoc* Mann-Whitney:

*% S (120' oGTT)* – A:B Z = -0,171; P = 0,864; A:C Z = -1,876; P = 0,061; A:D Z = -2,810; P = 0,005; B:C Z = -2,242; P = 0,025; B:D Z = -2,731; P = 0,006; C:D Z = -0,506; P = 0,613

*HOMA IR 120' oGT-test* – A:B Z = -0,154; P = 0,877; A:C Z = -1,750; P = 0,080; A:D Z = -2,813; P = 0,005; B:C Z = -2,113; P = 0,035; B:D Z = -2,726; P = 0,006; C:D Z = -0,586; P = 0,558

Koncentracije C-peptida mjerenih natašte i dva sata nakon opterećenja glukozom pokazale su znakovitu razliku. Najniže koncentracije imale su ispitanice u skupinama A i B. U tablici 25. prikazane su prosječne vrijednosti izmjerenih koncentracija C-peptida, po skupinama.

Tablica 25. Koncentracije C-peptida u ispitanica s obzirom na skupine

| | Skupina ispitanica | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Konc. C-peptida natašte (nmol/L) | A | 62 | 0,83 | 0,63 | 0,93 | 10,909 | 0,012 (A:C, D B:C, D) |
| | B | 65 | 0,83 | 0,56 | 1,10 | | |
| | C | 69 | 0,88 | 0,72 | 1,31 | | |
| | D | 55 | 0,88 | 0,75 | 1,32 | | |
| Konc. C-peptida oGTT – 120' (nmol/L) | A | 62 | 1,57 | 1,36 | 1,69 | 15,507 | 0,001 (A:C, D B:C, D) |
| | B | 65 | 1,53 | 1,31 | 1,82 | | |
| | C | 69 | 1,69 | 1,49 | 2,16 | | |
| | D | 55 | 1,85 | 1,51 | 2,12 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*Konc. C-peptida natašte (nmol/L)* – A:B Z = -0,118; P = 0,906; A:C Z = -2,388; P = 0,017; A:D Z = -2,390; P = 0,017; B:C Z = -2,302; P = 0,021; B:D Z = -2,239; P = 0,025; C:D Z = -0,020; P = 0,984

*Konc. C-peptida oGTT 120' (nmol/L)* – A:B Z = -0,256; P = 0,798; A:C Z = -2,409; P = 0,016; A:D Z = -2,990; P = 0,003; B:C Z = -2,694; P = 0,007; B:D Z = -2,990; P = 0,003; C:D Z = -0,428; P = 0,669

Svim ispitanicama učinjen je lipidogram, a statistički znakovite razlike bilo je u koncentracijama HDL-a i LDL-a. Koncentracija HDL-a bila je najviša u skupini A, dok su preostale skupine imale znakovito nižu koncentraciju u odnosu prema skupini A (slika 2.). Suprotno tomu najvišu koncentraciju LDL-a imala je skupina D ispitanica, a najnižu skupina A (slika 3.). Koncentracije su prikazane u tablici 26.

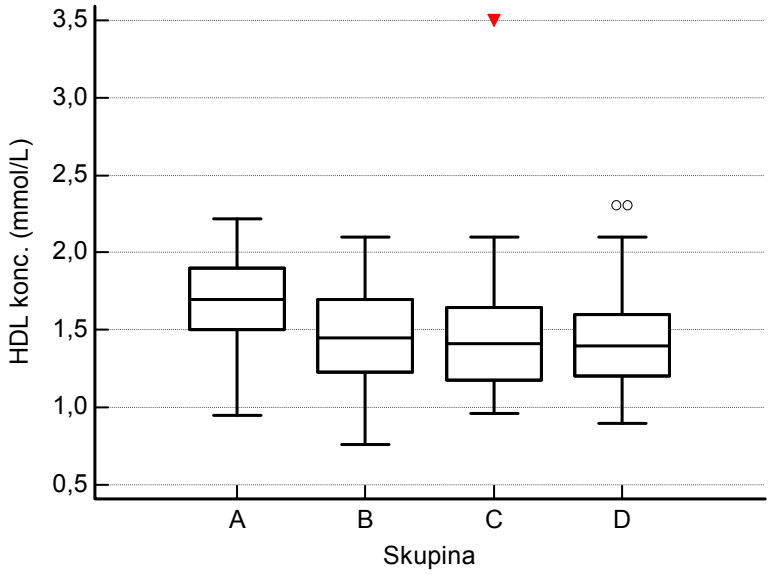
Tablica 26. Koncentracije pojedinih lipida u ispitanica, po skupinama

| | Skupina ispitanica | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kolesterol, ukupni (mmol/L) | A | 62 | 5,00 | 4,40 | 5,60 | 2,785 | 0,426 |
| | B | 65 | 5,00 | 4,50 | 5,60 | | |
| | C | 69 | 5,00 | 4,30 | 5,40 | | |
| | D | 55 | 5,10 | 4,60 | 5,90 | | |
| Trigliceridi (mmol/L) | A | 62 | 1,110 | 0,880 | 1,660 | 1,553 | 0,670 |
| | B | 65 | 1,380 | 0,980 | 1,820 | | |
| | C | 69 | 1,120 | 0,840 | 1,720 | | |
| | D | 55 | 1,190 | 0,800 | 1,920 | | |
| HDL (mmol/L) | A | 62 | 1,70 | 1,50 | 1,90 | 32,192 | < 0,001 (A:B, C, D) |
| | B | 65 | 1,45 | 1,23 | 1,70 | | |
| | C | 69 | 1,41 | 1,18 | 1,64 | | |
| | D | 55 | 1,40 | 1,20 | 1,60 | | |
| LDL (mmol/L) | A | 62 | 2,58 | 2,10 | 3,14 | 11,460 | 0,009 (A:B,D) |
| | B | 65 | 2,99 | 2,37 | 3,47 | | |
| | C | 69 | 2,88 | 2,38 | 3,34 | | |
| | D | 55 | 3,20 | 2,69 | 3,52 | | |

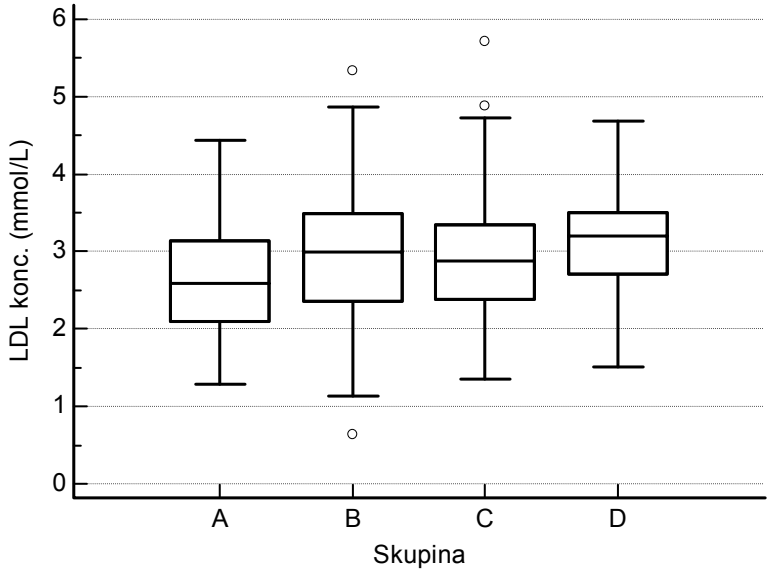
N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*HDL (mmol/L)* – A:B Z = -4,076; P < 0,001; A:C Z = -4,637; P < 0,001; A:D Z = -4,919; P < 0,001; B:C Z = -0,742; P = 0,458; B:D Z = -1,241; P = 0,214; C:D Z = -0,584; P = 0,559

*LDL (mmol/L)* – A:B Z = -1,879; P = 0,060; A:C Z = -1,825; P = 0,068; A:D Z = -3,405; P = 0,001; B:C Z = -0,203; P = 0,839; B:D Z = -1,346; P = 0,178; C:D Z = -1,808; P = 0,071




Slika 2. Koncentracija HDL-a u ispitanica, po skupinama




Slika 3. Koncentracija LDL-a u ispitanica, po skupinama

Statistički znakovite, ali klinički beznačajne razlike bilo je u vrijednostima krvnog tlaka ispitanica. U usporedbi s ostalim skupinama nešto više vrijednosti dijastoličkog tlaka imale su ispitanice u skupini D, kako je pokazano u tablici 27.

Tablica 27. Vrijednosti arterijskoga krvnog tlaka u ispitanica, po skupinama

| | Skupina ispitanica | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sistolički tlak (mmHg) | A | 62 | 120 | 110 | 130 | 9,590 | 0,022 (B:D) |
| | B | 65 | 115 | 110 | 125 | | |
| | C | 69 | 120 | 110 | 130 | | |
| | D | 55 | 120 | 120 | 130 | | |
| Dijastolički tlak (mmHg) | A | 62 | 75 | 70 | 80 | 13,278 | 0,004 (D:A, B, C) |
| | B | 65 | 75 | 70 | 80 | | |
| | C | 69 | 80 | 70 | 85 | | |
| | D | 55 | 80 | 75 | 85 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*Sistolički tlak (mmHg)* – A:B Z = -1,225; P = 0,221; A:C Z = -0,530; P = 0,596; A:D Z = -1,786; P = 0,074; B:C Z = -1,751; P = 0,080; B:D Z = -2,989; P = 0,003; C:D Z = -1,609; P = 0,108

*Dijastolički tlak (mmHg)* – A:B Z = -1,619; P = 0,105; A:C Z = -0,145; P = 0,884; A:D Z = -2,471; P = 0,013; B:C Z = -1,565; P = 0,118; B:D Z = -3,382; P = 0,001; C:D Z = -2,174; P = 0,030

U 41% žena koje puše duhan nije bilo razlike u prosječnom broju cigareta popušenih na dan. U prosjeku, žene koje konzumiraju duhan puše oko 10 cigareta na dan (tablica 28.).

Tablica 28. Dnevna konzumacija cigareta u ispitanica, po skupinama

| | Skupina ispitanica | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dnevna količina cigareta (n) | A | 62 | 10 | 10 | 15 | 0,997 | 0,802 |
| | B | 65 | 10 | 5 | 15 | | |
| | C | 69 | 10 | 5 | 20 | | |
| | D | 55 | 10 | 10 | 20 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost

Koncentracije pojedinih adipokina također su bile različite između skupina ispitanica. Najvišu koncentraciju adiponektina imale su ispitanice u skupini A, znakovito višu nego sve ostale skupine. Suprotno je bilo s koncentracijom PAI-1, vrijednosti su prikazane u tablici 29.

Tablica 29. Koncentracije pojedinih adipokina u skupinama ispitanica

| | Skupina ispitanica | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Konc. adiponektina (ng/mL) | A | 62 | 8610,50 | 4645,00 | 10.248,00 | 16,059 | 0,001 A:B, C, D |
| | B | 65 | 5311,00 | 3690,00 | 9769,00 | | |
| | C | 69 | 5215,00 | 2705,00 | 8410,00 | | |
| | D | 55 | 4819,00 | 3012,00 | 7586,00 | | |
| Konc. PAI-1 (ng/mL) | A | 62 | 10,33 | 8,54 | 14,58 | 20,036 | 0,001 A:B, C, D |
| | B | 65 | 14,36 | 11,17 | 16,54 | | |
| | C | 69 | 14,54 | 11,25 | 17,13 | | |
| | D | 55 | 14,38 | 10,62 | 17,36 | | |
| Konc. IL-6 (pg/mL) | A | 62 | 3,92 | 2,65 | 5,35 | 7,773 | 0,051 |
| | B | 65 | 4,81 | 3,59 | 6,71 | | |
| | C | 69 | 4,49 | 3,72 | 5,62 | | |
| | D | 55 | 4,36 | 3,15 | 6,43 | | |
| Konc. leptina (pg/mL) | A | 62 | 17.432,27 | 15.075,68 | 29.438,00 | 2,057 | 0,561 |
| | B | 65 | 20.892,04 | 11.596,06 | 32.124,14 | | |
| | C | 69 | 21.173,26 | 11.861,69 | 34.046,65 | | |
| | D | 55 | 21.547,47 | 15.658,56 | 35.538,96 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*Konc. adiponektina (ng/mL)* – A:B Z = -1,797; P = 0,072; A:C Z = -2,900; P = 0,004; A:D Z = -3,918; P < 0,001; B:C Z = -0,853; P = 0,394; B:D Z = -1,707; P = 0,088; C:D Z = -0,714; P = 0,475

*Konc. PAI-1 (ng/mL)* – A:B Z = -3,453; P = 0,001; A:C Z = -4,070; P < 0,001; A:D Z = -3,329; P = 0,001; B:C Z = -0,392; P = 0,695; B:D Z = -0,024; P = 0,981; C:D Z = -0,287; P = 0,774

## 5.2. Analiza s obzirom na indeks tjelesne mase ispitanica pri kontrolnom pregledu

Pojedine varijable ispitanica analizirane su s obzirom na njihov indeks tjelesne mase u trenutku kontrolnog pregleda. Također, analiziran je indeks tjelesne mase prije trudnoće po skupinama ispitanica svrstanih u tri skupine temeljem ITM-a prilikom kontrolnog pregleda. U tablici 30. prikazani su prosječni indeksi tjelesne mase prije trudnoće; ispitanice u skupini s normalnm ITM-om pri kontrolnom pregledu imale su prije trudnoće prosječan ITM od 21,64 kg/m$^2$. Pretile ispitanice u trenutku kontrolnog pregleda imale su ITM od 31,94 kg/m$^2$ prije trudnoće.

Tablica 30. Prosječan ITM ispitanica prije trudnoće između tri skupine ispitanica podijeljenih temeljem ITM-a pri kontrolnom pregledu

| | ITM-skupina (kg/m$^2$) | N | $\bar{X}$ | SD | 95%-tni IP | | F | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Niži | Viši | | |
| ITM prije trudnoće (kg/m$^2$) | < 25 | 97 | 21,64 | 2,75 | 21,08 | 22,19 | 217,320 | < 0,001, (svi P < 0,001) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 26,28 | 2,48 | 25,67 | 26,88 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 31,94 | 4,38 | 31,01 | 32,88 | | |
| | Ukupno | 251 | 26,45 | 5,53 | 25,76 | 27,14 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, 95%-tni IP – 95%-tni interval pouzdanosti, F – vrijednost testa (ANOVA), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Tukey

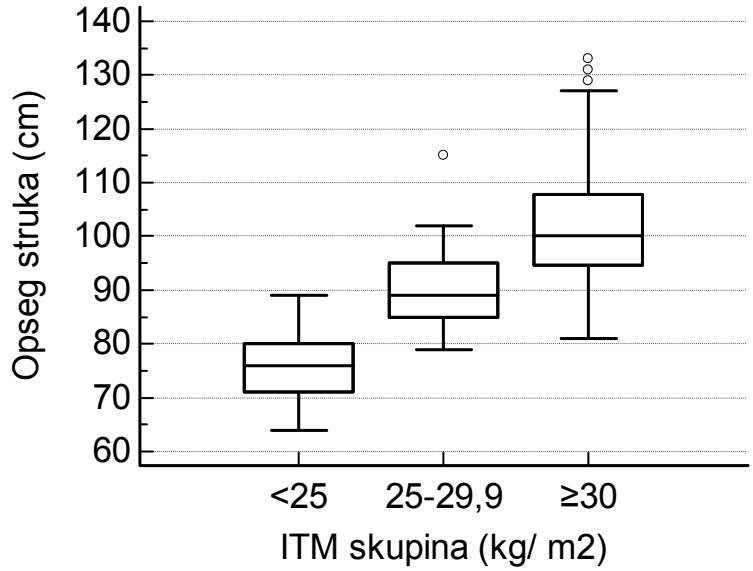
S obzirom na antropometrijske mjere, opsezi struka, bokova i njihov međusobni omjer bili su također slično raspodijeljeni; ispitanice s normalnom tjelesnom masom imale su znakovito manji opseg struka i bokova, kao i njihov omjer u odnosu prema ispitanicama s prekomjernom tjelesnom masom i pretilim ispitanicama. Ispitanice s prekomjernom tjelesnom masom i pretile ispitanice također su se razlikovale (tablica 31., slike 4. i 5.).

Indeks tjelesne mase bio je pozitivno povezan s opsegom struka, i to s vrlo velikim koeficijentom povezanosti ($r_s$ = 0,898; P < 0,001, n = 251). Također, povezanost s indeksom tjelesne mase pokazana je i u slučaju opsega bokova ($r_s$ = 0,853; P < 0,001, n = 251) te omjera opsega struk/bokovi ($r_s$ = 0,625; P < 0,001, n = 251).

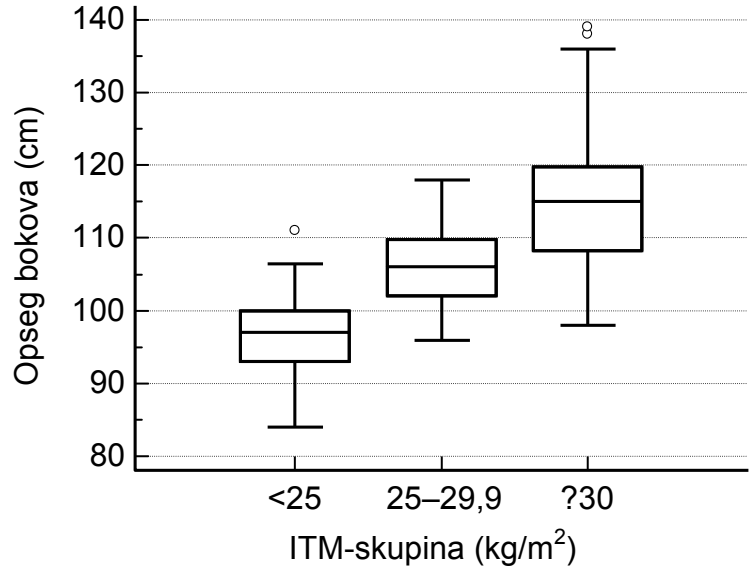
Tablica 31. Antropometrijske mjere i njihov omjer s obzirom na skupine ITM-a

| | ITM-skupina ($kg/m^2$) | N | $\bar{X}$ | SD | 95%-tni IP | | F | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Niži | Viši | | |
| Opseg struka ispitanice (cm) | < 25 | 97 | 75,73 | 6,12 | 74,50 | 76,97 | 255,017 | < 0,001, svi P < 0,001 |
| | 25 – 29,9 | 67 | 90,00 | 6,64 | 88,38 | 91,62 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 101,45 | 9,86 | 99,35 | 103,56 | | |
| | Ukupno | 251 | 88,46 | 13,48 | 86,78 | 90,13 | | |
| Opseg bokova ispitanice (cm) | < 25 | 97 | 96,49 | 5,07 | 95,47 | 97,51 | 180,022 | < 0,001, svi P < 0,001 |
| | 25 – 29,9 | 67 | 105,84 | 5,38 | 104,52 | 107,15 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 114,94 | 8,62 | 113,10 | 116,77 | | |
| | Ukupno | 251 | 105,38 | 10,27 | 104,10 | 106,66 | | |
| Omjer opsega struk/ bokovi | < 25 | 97 | 0,79 | 0,05 | 0,77 | 0,80 | 67,029 | < 0,001, *A:B, A:C P < 0,001 B:C* P = 0,003 |
| | 25 – 29,9 | 67 | 0,85 | 0,06 | 0,84 | 0,87 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 0,88 | 0,06 | 0,87 | 0,90 | | |
| | Ukupno | 251 | 0,84 | 0,07 | 0,83 | 0,85 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, 95%-tni IP – 95%-tni interval pouzdanosti, F – vrijednost testa (ANOVA), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Tukey




Slika 4. Opseg struka ispitanica s obzirom na skupine ITM-a




Slika 5. Opseg bokova ispitanica s obzirom na skupine ITM-a

Mjerenjem kožnih nabora i statističkom analizom pokazana je razlika u veličini svih izmjerenih kožnih nabora između pojedinih skupina ispitanica s obzirom na indeks tjelesne mase. U tablici 32. prikazane su srednje vrijednosti i standardne devijacije za svaki kožni nabor, razvrstane po skupinama ITM-a.

Tablica 32. Veličine kožnih nabora i razlike s obzirom na indeks tjelesne mase ispitanica

| | ITM-skupina ($kg/m^2$) | N | $\bar{X}$ | SD | 95%-tni IP | | F | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Niži | Viši | | |
| Opseg nadlaktice ispitanice (cm) | < 25 | 97 | 25,01 | 2,36 | 24,53 | 25,48 | 176,966 | < 0,001, svi P < 0,001 |
| | 25 – 29,9 | 67 | 28,69 | 2,35 | 28,12 | 29,27 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 32,20 | 2,98 | 31,57 | 32,84 | | |
| | Ukupno | 251 | 28,48 | 4,02 | 27,98 | 28,98 | | |
| Kožni nabor ispitanice, biceps (cm) | < 25 | 97 | 1,00 | 0,41 | 0,92 | 1,09 | 108,066 | < 0,001, svi P < 0,001 |
| | 25 – 29,9 | 67 | 1,77 | 0,63 | 1,62 | 1,92 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 2,38 | 0,82 | 2,20 | 2,55 | | |
| | Ukupno | 251 | 1,68 | 0,87 | 1,58 | 1,79 | | |
| Kožni nabor ispitanice, triceps (cm) | < 25 | 97 | 1,76 | 0,50 | 1,66 | 1,87 | 138,513 | < 0,001, svi P < 0,001 |
| | 25 – 29,9 | 67 | 2,63 | 0,69 | 2,46 | 2,80 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 3,35 | 0,75 | 3,19 | 3,51 | | |
| | Ukupno | 251 | 2,55 | 0,94 | 2,43 | 2,66 | | |
| Kožni nabor ispitanice, supskapularni (cm) | < 25 | 97 | 1,58 | 0,85 | 1,41 | 1,75 | 114,833 | < 0,001, svi P < 0,001 |
| | 25 – 29,9 | 67 | 2,68 | 0,78 | 2,48 | 2,87 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 3,65 | 1,10 | 3,42 | 3,88 | | |
| | Ukupno | 251 | 2,59 | 1,28 | 2,43 | 2,75 | | |
| Kožni nabor ispitanice, suprailijačni (cm) | < 25 | 97 | 1,36 | 1,48 | 1,07 | 1,66 | 60,323 | < 0,001, svi P < 0,001 |
| | 25 – 29,9 | 67 | 2,29 | 0,97 | 2,05 | 2,53 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 3,35 | 1,08 | 3,12 | 3,58 | | |
| | Ukupno | 251 | 2,30 | 1,49 | 2,12 | 2,48 | | |
| Kožni nabor ispitanice, natkoljenični (cm) | < 25 | 97 | 2,80 | 1,00 | 2,60 | 3,00 | 93,212 | < 0,001, svi P < 0,001 |
| | 25 – 29,9 | 67 | 4,38 | 1,20 | 4,08 | 4,67 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 5,18 | 1,40 | 4,88 | 5,48 | | |
| | Ukupno | 251 | 4,05 | 1,59 | 3,85 | 4,24 | | |

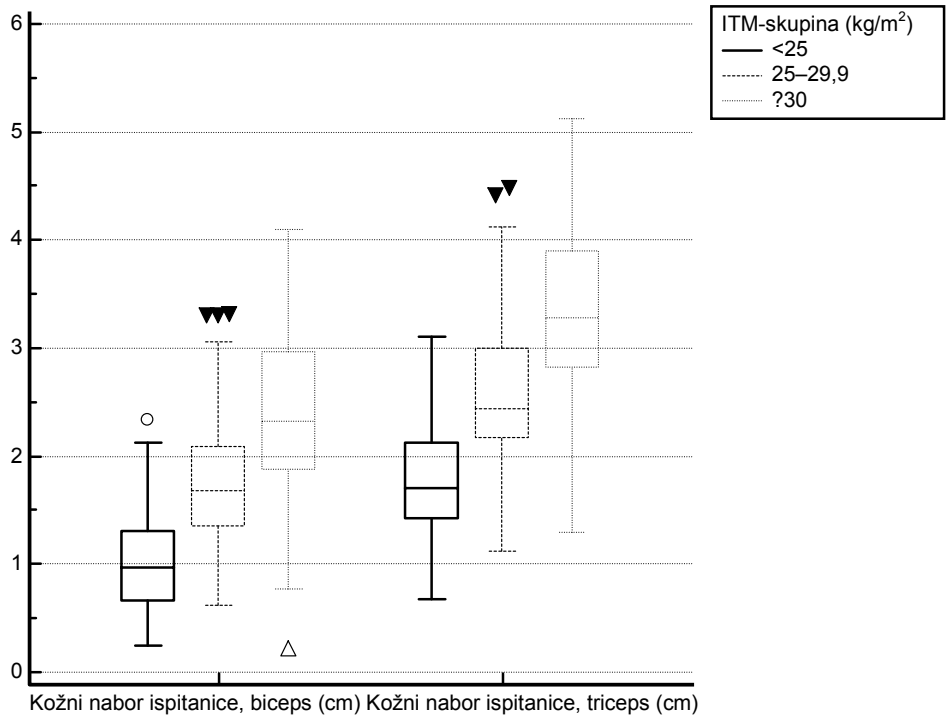
N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, 95%-tni IP – 95%-tni interval pouzdanosti, F – vrijednost testa (ANOVA), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Tukey

Za sve vrijednosti kožnih nabora ispitanica postojala je povezanost s njihovim indeksom tjelesne mase, odnosno kako se povećavao indeks tjelesne mase tako je i vrijednost izmjerenoga kožnog nabora bila veća (slike 6. i 7.). U tablici 33. prikazani su koeficijenti povezanosti zajedno s vjerojatnošću.

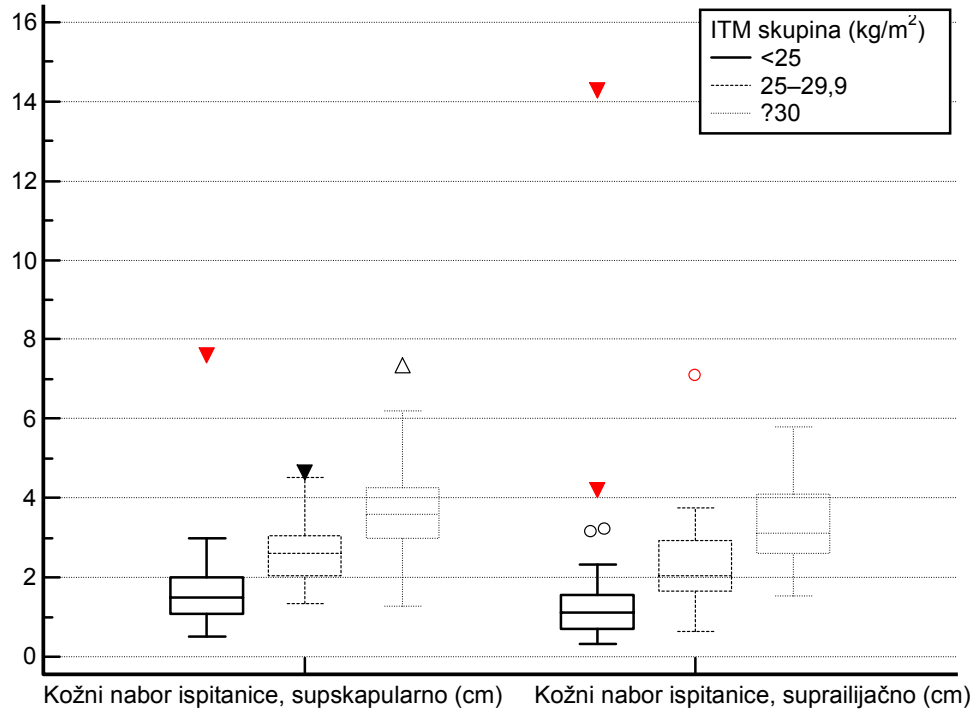
Tablica 33. Povezanost indeksa tjelesne mase i vrijednosti kožnih nabora ispitanica

| | | ITM ($kg/m^2$) |
|---|---|---|
| Kožni nabor ispitanice, biceps | $r_s$ | 0,743 |
| | P | < 0,001 |
| | N | 251 |
| Kožni nabor ispitanice, triceps | $r_s$ | 0,804 |
| | P | < 0,001 |
| | N | 251 |
| Kožni nabor ispitanice, supskapularni | $r_s$ | 0,817 |
| | P | < 0,001 |
| | N | 251 |
| Kožni nabor ispitanice, suprailijačni | $r_s$ | 0,765 |
| | P | < 0,001 |
| | N | 251 |
| Kožni nabor ispitanice, natkoljenični | $r_s$ | 0,697 |
| | P | < 0,001 |
| | N | 251 |

$r_s$ – Spearmanov koeficijent povezanosti, P – statistička vjerojatnost, N – broj ispitanica




Slika 6. Kožni nabor nad bicepsom i tricepsom ispitanica u odnosu prema indeksu tjelesne mase



Slika 7. Kožni supskapularni i suprailijačni kožni nabor ispitanica u odnosu prema indeksu tjelesne mase

Ispitanice s normalnim indeksom tjelesne mase imale su u prosjeku višu koncentraciju glukoze natašte, u odnosu prema ispitanicama s prekomjernom tjelesnom masom i pretilim ispitanicama. Također, prosječna koncentracija glukoze dva sata nakon opterećenja glukozom prilikom oGT-testa bila je znakovito niža u ispitanica normalne tjelesne mase u usporedbi s ispitanicama s prekomjernom tjelesnom masom i pretilim ispitanicama (tablica 34. i slika 8.). Koncentracija glukoze natašte bila je povezana s indeksom tjelesne mase (r = 0,283; P < 0,001).

Tablica 34. Koncentracija glukoze pri oGT-testu po skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na ITM

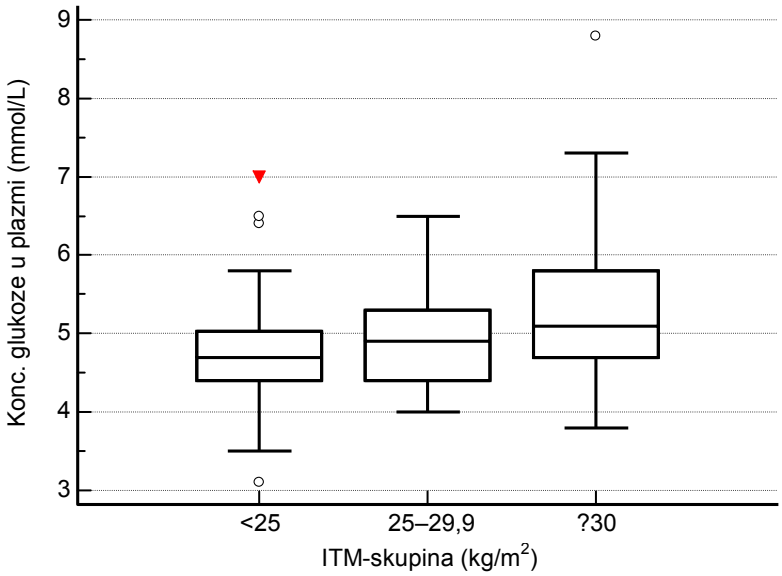
| | ITM-skupina ($kg/m^2$) | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| GUP ispitanice natašte (mmol/L) | < 25 (A) | 97 | 4,70 | 4,40 | 5,00 | 18,598 | < 0,001 (A:B, C) |
| | 25 – 29,9 (B) | 67 | 4,90 | 4,40 | 5,30 | | |
| | ≥ 30 (C) | 87 | 5,10 | 4,70 | 5,80 | | |
| oGTT-30' (mmol/L) | < 25 (A) | 97 | 8,50 | 7,10 | 9,90 | 3,385 | 0,184 |
| | 25 – 29,9 (B) | 67 | 8,30 | 7,60 | 9,40 | | |
| | ≥ 30 (C) | 87 | 8,80 | 7,90 | 9,80 | | |
| oGTT-60' (mmol/L) | < 25 (A) | 97 | 7,90 | 6,80 | 9,40 | 17,739 | < 0,001 (C:A, B) |
| | 25 – 29,9 (B) | 67 | 8,40 | 7,40 | 9,50 | | |
| | ≥ 30 (C) | 87 | 9,50 | 8,10 | 10,70 | | |
| oGTT-120' (mmol/L) | < 25 (A) | 97 | 6,20 | 5,30 | 7,00 | 13,479 | 0,001 (A:B, C) |
| | 25 – 29,9 (B) | 67 | 6,70 | 5,80 | 7,40 | | |
| | ≥ 30 (C) | 87 | 7,10 | 6,00 | 7,90 | | |

GUP – koncentracija glukoze u plazmi, N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*GUP ispitanice natašte (mmol/L)* – A:B Z = -2,201; P = 0,028; A:C Z = -4,190; P < 0,001; B:C Z = -2,047; P = 0,041

*oGTT-60' (mmol/L)* – A:B Z = -1,121; P = 0,262; A:C Z = -3,874; P < 0,001; B:C Z = -3,128; P = 0,002

*oGTT-120' (mmol/L)* – A:B Z = -2,112; P = 0,035; A:C Z = -3,565; P < 0,001; B:C Z = -1,420; P = 0,156




Slika 8. Koncentracija glukoze u plazmi ispitanica natašte, po ITM-skupinama

Pretile ispitanice imale su veći postotak $HbA_{1c}$ u odnosu prema ispitanicama s prekomjernom tjelesnom masom i onima s normalnom tjelesnom masom (tablica 35.).

Tablica 35. Postotak $HbA_{1c}$ ispitanica u odnosu prema njihovu ITM-u

| | ITM-skupina ($kg/m^2$) | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $HbA_{1c}$ (%) | < 25 (A) | 97 | 5,60 | 5,40 | 5,80 | 16,589 | < 0,001 (C:A, B) |
| | 25 – 29,9 (B) | 67 | 5,70 | 5,50 | 6,00 | | |
| | ≥ 30 (C) | 87 | 5,90 | 5,50 | 6,20 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

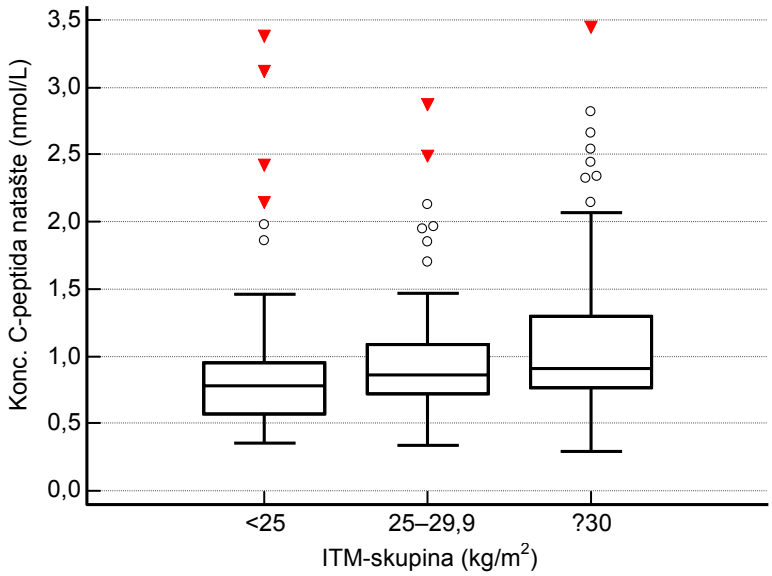
A:B Z = -1,405; P = 0,160; A:C Z = -4,046; P < 0,001; B:C Z = -2,308; P = 0,021

S obzirom na indeks tjelesne mase, također je postojala razlika između skupina ispitanica u koncentracijama C-peptida natašte i onoj izmjerenoj dva sata nakon opterećenja glukozom, kako je prikazano u tablici 36. i na slici 9.

Tablica 36. Koncentracije C-peptida u ispitanica, s obzirom na indeks tjelesne mase

| | ITM-skupina ($kg/m^2$) | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Konc. C peptida natašte (nmol/L) | < 25 | 97 | 0,78 | 0,57 | 0,95 | 15,437 | < 0,001 (A:C) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 0,86 | 0,72 | 1,10 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 0,91 | 0,76 | 1,31 | | |
| Konc. C-peptida oGTT 120' (nmol/L) | < 25 | 97 | 1,53 | 1,31 | 1,74 | 17,809 | < 0,001 (C:A, B) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 1,64 | 1,41 | 1,92 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 1,78 | 1,52 | 2,17 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney




Slika 9. Koncentracija C-peptida ispitanica natašte, po ITM-skupinama

Osjetljivost na inzulin i inzulinska rezistencija bile su znakovito različite u svim ITM-skupinama. Najveću osjetljivost i najmanju rezistenciju natašte imale su ispitanice normalne tjelesne mase, a najveću pretile. Nađen je mali koeficijent povezanosti indeksa tjelesne mase i inzulinske rezistencije ($r_s$ = 0,312; P < 0,001, n = 251). U tablici 37., kao i slikom 10. prikazane su vrijednosti inzulinske rezistencije, odnosno inzulinske osjetljivosti.

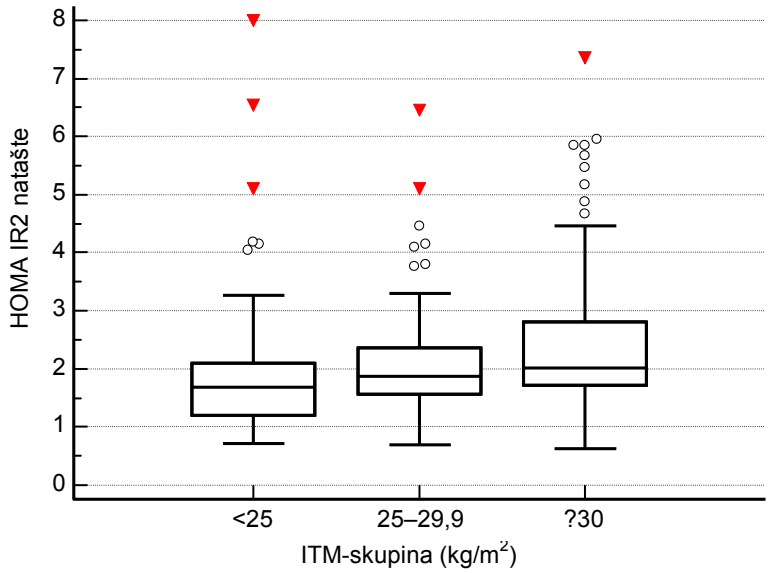
Tablica 37. Inzulinska osjetljivost i rezistencija natašte između skupina ispitanica s obzirom na indeks tjelesne mase

| | ITM-skupina ($kg/m^2$) | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % B (funkcija β-stanica gušterače natašte) | < 25 (A) | 97 | 146,60 | 125,80 | 184,90 | 0,047 | 0,977 |
| | 25 – 29,9 (B) | 67 | 142,60 | 121,40 | 200,80 | | |
| | ≥ 30 (C) | 87 | 157,30 | 111,60 | 204,50 | | |
| % B (funkcija β-stanica gušterače natašte) | < 25 (A) | 97 | 59,30 | 48,20 | 83,20 | 19,966 | < 0,001 (A:B:C) |
| | 25 – 29,9 (B) | 67 | 53,60 | 42,40 | 64,30 | | |
| | ≥ 30 (C) | 87 | 49,50 | 35,50 | 58,80 | | |
| HOMA IR2 natašte | < 25 (A) | 97 | 1,69 | 1,20 | 2,10 | 19,701 | < 0,001 (A:B:C) |
| | 25 – 29,9 (B) | 67 | 1,87 | 1,56 | 2,36 | | |
| | ≥ 30 (C) | 87 | 2,02 | 1,70 | 2,82 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*% S (natašte)* – A:B Z = -2,236; P = 0,025; A:C Z = -4,385; P < 0,001; B:C Z = -2,054; P = 0,040

*HOMA IR2 natašte* – A:B Z = -2,220; P = 0,026; A:C Z = -4,358; P < 0,001; B:C Z = -2,034; P = 0,042




Slika 10. Inzulinska rezistencija natašte, po ITM-skupinama

Također je izračunana inzulinska rezistencija dva sata nakon opterećenja glukozom, koja je pokazala sličnu raspodjelu kao i natašte. Najveću osjetljivost i najmanju rezistenciju imale su ispitanice normalne tjelesne mase, a najmanju osjetljivost, odnosno najveću rezistenciju imale su pretile ispitanice (slika 11.). Nađen je mali koeficijent povezanosti indeksa tjelesne mase i inzulinske rezistencije dva sata nakon opterećenja glukozom ($r_s$ = 0,312; P < 0,001, n = 251). U tablici 38. prikazane su vrijednosti inzulinske rezistencije i osjetljivosti dva sata nakon opterećenja glukozom.

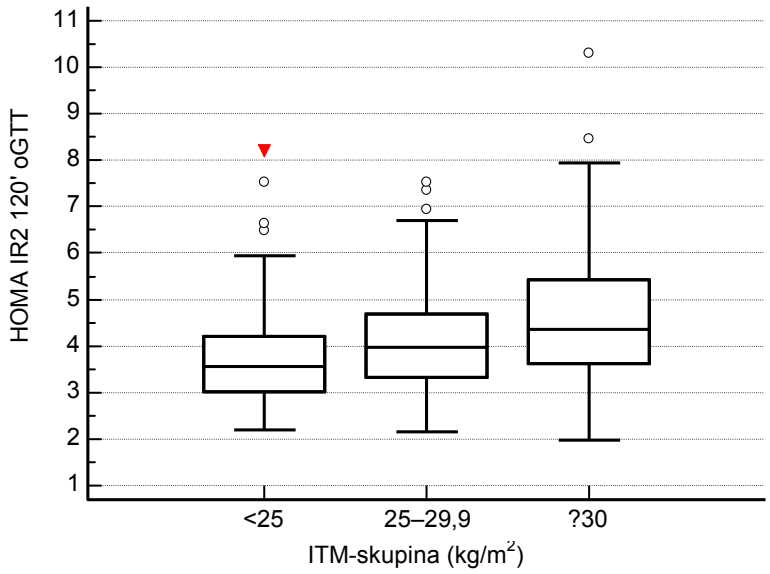
Tablica 38. Inzulinska osjetljivost i rezistencija dva sata nakon opterećenja glukozom, po skupinama ispitanica podijeljenih prema ITM-u

| | ITM-skupina ($kg/m^2$) | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % B (funkcija β-stanica gušterače – 120' oGTT) | < 25 (A) | 97 | 150,40 | 117,90 | 202,90 | 2,456 | 0,293 |
| | 25 – 29,9 (B) | 67 | 129,90 | 113,40 | 173,60 | | |
| | ≥ 30 (C) | 87 | 131,40 | 109,80 | 170,20 | | |
| % B (funkcija β-stanica gušterače – 120' oGTT) | < 25 (A) | 97 | 28,10 | 23,80 | 33,00 | 21,876 | < 0,001 (A:B:C) |
| | 25 – 29,9 (B) | 67 | 25,20 | 21,10 | 30,00 | | |
| | ≥ 30 (C) | 87 | 22,90 | 18,40 | 27,60 | | |
| HOMA IR 120' oGT-test | < 25 (A) | 97 | 3,56 | 3,03 | 4,20 | 21,490 | < 0,001 (A:B:C) |
| | 25 – 29,9 (B) | 67 | 3,97 | 3,33 | 4,74 | | |
| | ≥ 30 (C) | 87 | 4,37 | 3,63 | 5,43 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*% S (120' oGTT)* – A:B Z = -2,307; P = 0,021; A:C Z = -4,564; P < 0,001; B:C Z = -2,258; P = 0,024

*HOMA IR 120' oGT-test* – A:B Z = -2,124; P = 0,034; A:C Z = -4,547; P < 0,001; B:C Z = -2,343; P = 0,019




Slika 11. Inzulinska rezistencija dva sata nakon opterećenja glukozom, po ITM-skupinama

Nađena je razlika u koncentracijama lipida između skupina ispitanica podijeljenih s obzirom na ITM. Koncentracija ukupnog kolesterola bila je znakovito viša u pretilih i ispitanica s prekomjernom tjelesnom masom u odnosu prema onima s urednim ITM-om. Koncentracija trigliceride bila je najniža u ispitanica s normalnim ITM-om, a najviša, u prosjeku oko 1,64 mmol/L, u pretilih ispitanica. Za koncentraciju HDL-a pokazana je upravo suprotna raspodjela. Najnižu koncentraciju HDL-a imale su pretile ispitanice. Koncentracija LDL-čestica bila je najviša u pretilih ispitanica (tablica 39., slike 12. do 15.).

Tablica 39. Koncentracije lipida u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na ITM

| | ITM-skupina (kg/m$^2$) | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kolesterol, ukupni (mmol/L) | < 25 | 97 | 4,80 | 4,10 | 5,30 | 20,794 | < 0,001 (A:C B:C) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 4,90 | 4,50 | 5,50 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 5,40 | 4,80 | 6,00 | | |
| Trigliceridi (mmol/L) | < 25 | 97 | 0,900 | 0,680 | 1,290 | 44,927 | < 0,001 (A:B:C) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 1,210 | 0,940 | 1,700 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 1,640 | 1,060 | 2,730 | | |
| HDL (mmol/L) | < 25 | 97 | 1,60 | 1,40 | 1,80 | 20,747 | < 0,001 (A:B:C) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 1,51 | 1,20 | 1,70 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 1,34 | 1,17 | 1,60 | | |
| LDL (mmol/L) | < 25 | 97 | 2,74 | 2,10 | 3,28 | 12,258 | 0,002 (A:C B:C) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 2,88 | 2,40 | 3,27 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 3,14 | 2,63 | 3,55 | | |

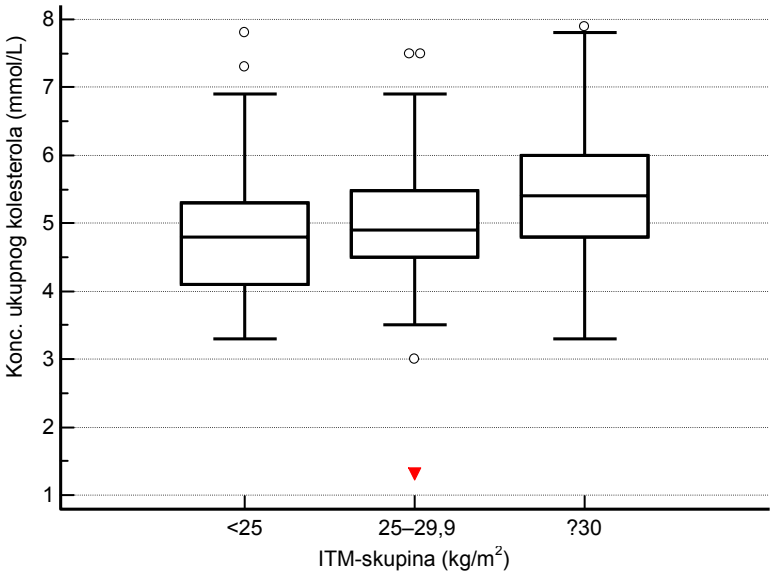
N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*Kolesterol, ukupni (mmol/L)* – A:B Z = -1,463; P = 0,143; A:C Z = -4,403; P < 0,001; B:C Z = -2,904; P = 0,004

*Trigliceridi (mmol/L)* – A:B Z = -3,791; P = 0,000; A:C Z = -6,452; P < 0,001; B:C Z = -2,876; P = 0,004

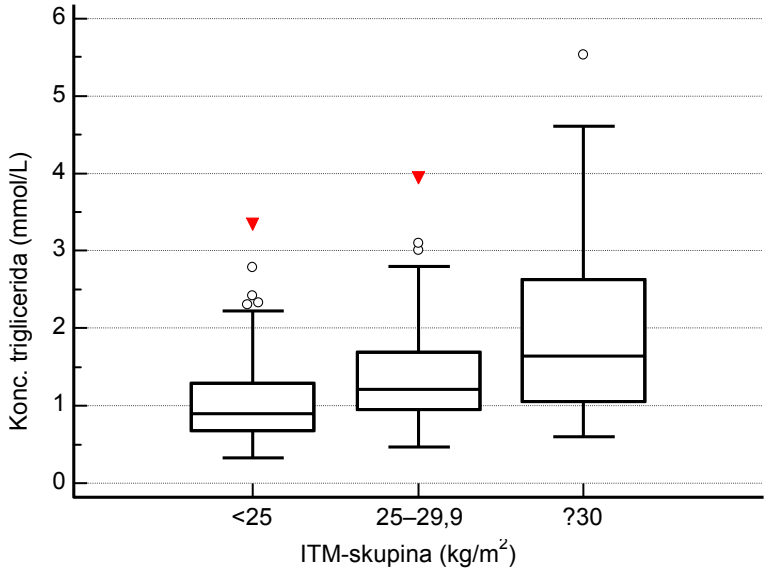
*HDL (mmol/L)* – A:B Z = -2,115; P = 0,034; A:C Z = -4,625; P < 0,001; B:C Z = -1,864; P = 0,062

*LDL (mmol/L)* – A:B Z = -1,380; P = 0,168; A:C Z = -3,359; P = 0,001; B:C Z = -2,123; P = 0,034

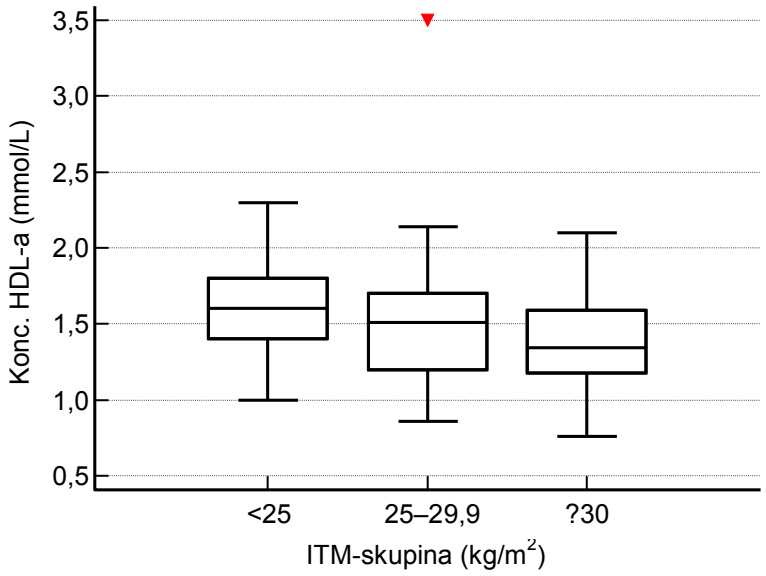



Slika 12. Koncentracija ukupnog kolesterola, po skupinama ITM-a

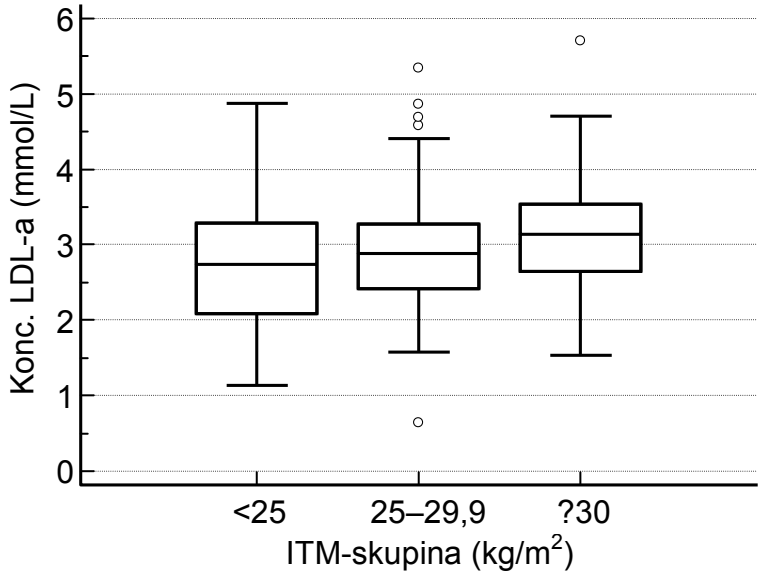
Od znakovitih koeficijenata korelacije nađena je povezanost indeksa tjelesne mase s koncentracijom triglicerida ($r_s$ = 0,346; P < 0,001) i obrnuta proporcionalnost s HDL-om ($r_s$ = -0,293; P < 0,001).




Slika 13. Koncentracija triglicerida, po skupinama ITM-a




Slika 14. Koncentracija HDL-a ispitanica, po skupinama ITM-a




Slika 15. Koncentracija LDL-a ispitanica, po skupinama ITM-a

Za vrijednosti arterijskoga krvnog tlaka također su nađene znakovite razlike u ispitanica s obzirom na indeks tjelesne mase (tablica 40. i slika 16.). Razlika je postojala između svih skupina. Nađeni su srednje veliki pozitivni koeficijenti korelacije između vrijednosti indeksa tjelesne mase i vrijednosti arterijskoga sistoličkog ($r_s$ = 0,509; P < 0,001, n = 251), odnosno dijastoličkoga krvnog tlaka ($r_s$ = 0,464; P < 0,001, n = 251).

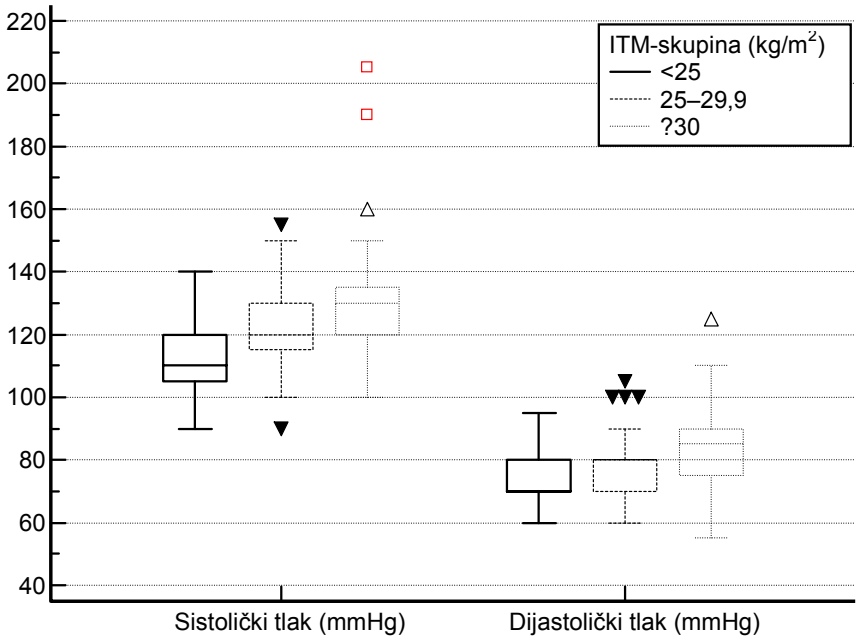
Tablica 40. Vrijednosti arterijskog tlaka u ispitanica podijeljenih s obzirom na ITM

| | ITM-skupina ($kg/m^2$) | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sistolički tlak (mmHg) | < 25 | 97 | 110 | 105 | 120 | 60,798 | < 0,001 (A:B:C) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 120 | 115 | 130 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 130 | 120 | 135 | | |
| Dijastolički tlak (mmHg) | < 25 | 97 | 70 | 70 | 80 | 43,591 | < 0,001 (A:B:C) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 80 | 70 | 80 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 85 | 75 | 90 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*Sistolički tlak (mmHg)* – A:B Z = -4,340; P < 0,001; A:C Z = -7,604; P < 0,001; B:C Z = -3,134; P = 0,002

*Dijastolički tlak (mmHg)* – A:B Z = -3,471; P = 0,001; A:C Z = -6,324; P < 0,001; B:C Z = -3,282; P = 0,001




Slika 16. Arterijski krvni tlak prema skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na indeks tjelesne mase

Nije bilo razlike u količini cigareta popušenih na dan, a ispitanice koje puše u prosjeku konzumiraju 10 cigareta na dan (tablica 41.).

Tablica 41. Količina cigareta popušenih na dan među ispitanicama različitog ITM-a

| | ITM-skupina ($kg/m^2$) | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dnevna količina cigareta (n) | < 25 | 97 | 10 | 5 | 15 | 1,494 | 0,474 |
| | 25 – 29,9 | 67 | 10 | 5 | 10 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 10 | 10 | 20 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost

Iz tablice 42. vidljivo je da nije bilo znakovite razlike u učestalosti pušenja duhana između skupina ispitanica s obzirom na indeks tjelesne mase.

Tablica 42. Učestalost ispitanica s navikom pušenja podijeljenih po skupinama temeljem ITM-a

| ITM-skupina (kg/m$^2$) | | Pušenje duhana poslije trudnoće | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| < 25 | N (%) | 57 (58,8) | 40 (41,2) | 97 (38,6) |
| 25 – 29,9 | N (%) | 42 (62,7) | 25 (37,3) | 67 (26,7) |
| ≥ 30 | N (%) | 49 (56,3) | 38 (43,7) | 87 (34,7) |
| Ukupno | N (%) | 148 (59,0) | 103 (41,0) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2$ = 0,636, P = 0,727

Koncentracija adiponektina bila je najviša u ispitanica s najmanjim indeksom tjelesne mase (tablica 43.). Najnižu koncentraciju adiponektina imale su ispitanice s najvećim indeksom tjelesne mase. Nađen je negativni koeficijent povezanosti između koncentracije adiponektina i indeksa tjelesne mase ($r_s$ = -0,274; P < 0,001, n = 251).

Koncentracije PAI-1 u plazmi i leptina u serumu bile su također različite. Što je indeks tjelesne mase bio veći, to je i koncentracija PAI-1 u plazmi bila viša ($r_s$ = 0,369; P < 0,001, n = 251). Između koncentracije leptina i indeksa tjelesne mase nađen je veliki koeficijent korelacije ($r_s$ = 0,644; P < 0,001, n = 251). Koncentracija IL-6 bila je najviša i statistički znakovito različita u pretilih žena u odnosu prema preostalim dvjema skupinama (tablica 43. i slike 17. do 20.), a nađena je pozitivna povezanost s indeksom tjelesne mase ($r_s$ = 0,283; P < 0,001, n = 251).

Tablica 43. Koncentracije pojedinih adipokina po skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na indeks tjelesne mase

| | ITM-skupina ($kg/m^2$) | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Konc. adiponektina (ng/mL) | < 25 | 97 | 7251,00 | 4914,00 | 9769,00 | 15,341 | < 0,001 (A:B,C) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 5689,00 | 2757,00 | 9568,00 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 4586,00 | 3012,00 | 7566,00 | | |
| Konc. PAI-1 (ng/mL) | < 25 | 97 | 11,46 | 9,14 | 14,24 | 31,671 | < 0,001 (A:B:C) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 14,34 | 11,02 | 16,47 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 15,83 | 12,45 | 17,96 | | |
| Konc. IL-6 (pg/mL) | < 25 | 97 | 3,86 | 2,94 | 4,94 | 24,797 | < 0,001 (C:A,B) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 4,19 | 3,15 | 5,62 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 5,35 | 4,10 | 7,14 | | |
| Konc. leptina (pg/mL) | < 25 | 97 | 14.565,36 | 7996,23 | 18.124,36 | 96,046 | < 0,001 (A:B:C) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 23.874,97 | 17.635,35 | 32.421,04 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 32.936,83 | 21.173,26 | 43.425,00 | | |
| *Konc. C-peptida natašte (nmol/L)* | < 25 | 97 | 0,78 | 0,57 | 0,95 | 15,437 | < 0,001 (A:B) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 0,86 | 0,72 | 1,10 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 0,91 | 0,76 | 1,31 | | |
| *Konc. C-peptida oGTT 120' (nmol/L)* | < 25 | 97 | 1,53 | 1,31 | 1,74 | 17,809 | <0,001 (A:B,C) |
| | 25 – 29,9 | 67 | 1,64 | 1,41 | 1,92 | | |
| | ≥ 30 | 87 | 1,78 | 1,52 | 2,17 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*Konc. adiponektina (ng/mL)* – A:B Z = -1,746; P = 0,081; A:C Z = -4,060; P < 0,001; B:C Z = -1,458; P = 0,145

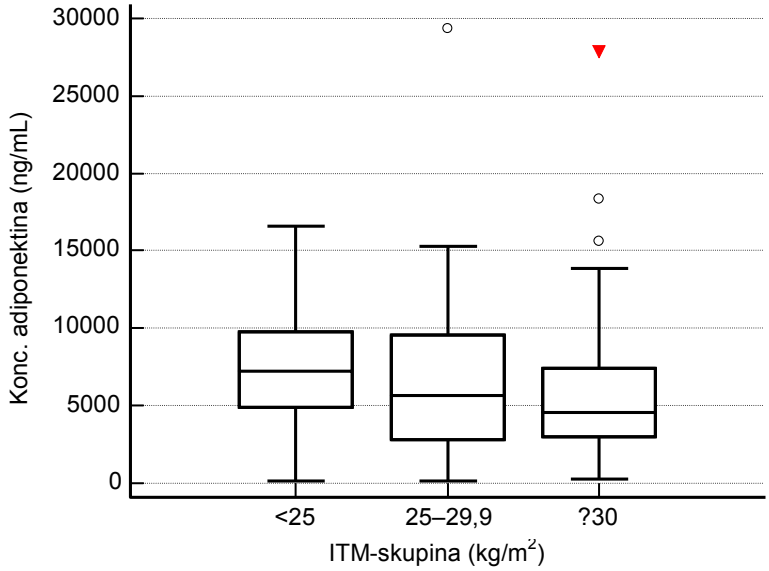
*Konc. PAI-1 (ng/mL)* – A:B Z = -3,399; P = 0,001; A:C Z = -5,379; P < 0,001; B:C Z = -2,196; P = 0,028

*Konc. IL-6 (pg/mL)* – A:B Z = -1,275; P = 0,202; A:C Z = -4,867; P < 0,001; B:C Z = -3,211; P = 0,001

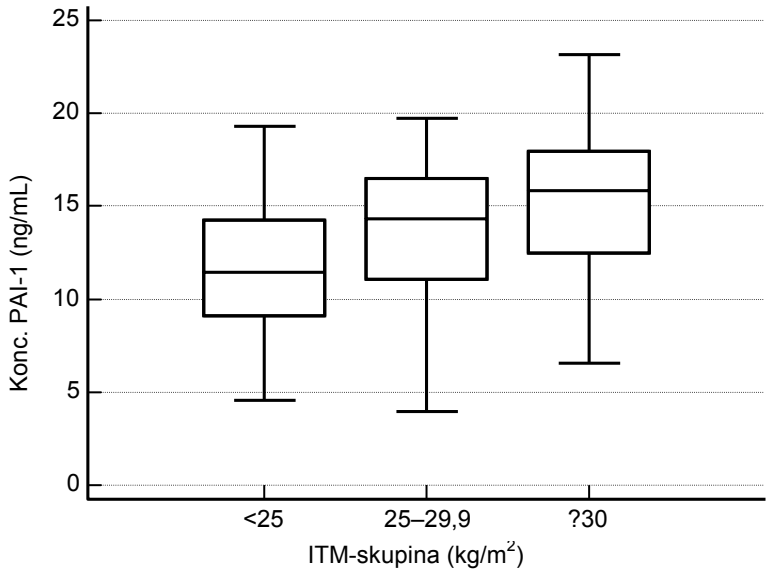
*Konc. leptina (pg/mL)* – A:B Z = -7,007; P < 0,001; A:C Z = -8,894; P < 0,001; B:C Z = -3,349; P = 0,001

*Konc. C-peptida natašte (nmol/L)* – A:B Z = -1,937; P = 0,053; A:C Z = -3,853; P < 0,001; B:C Z = -1,846; P = 0,065

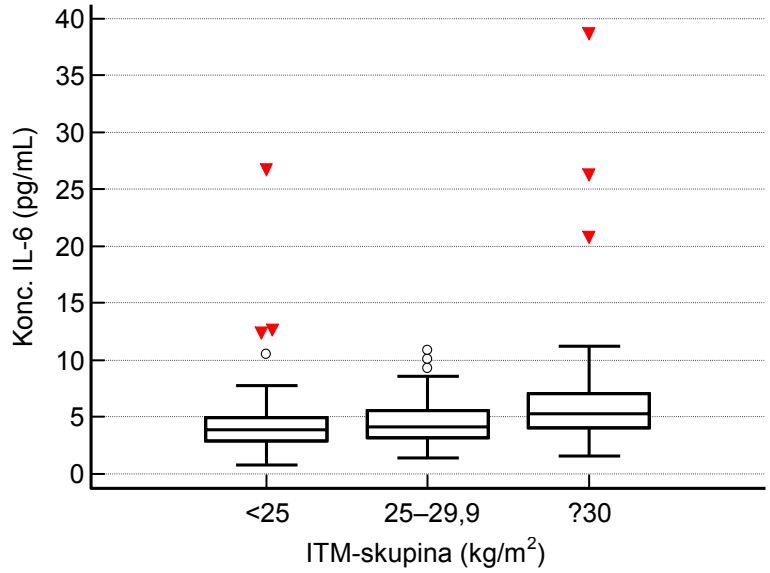
*Konc. C-peptida oGTT 120' (nmol/L)* – A:B Z = -1,944; P = 0,052; A:C Z = -4,156; P < 0,001; B:C Z = -2,081; P = 0,037



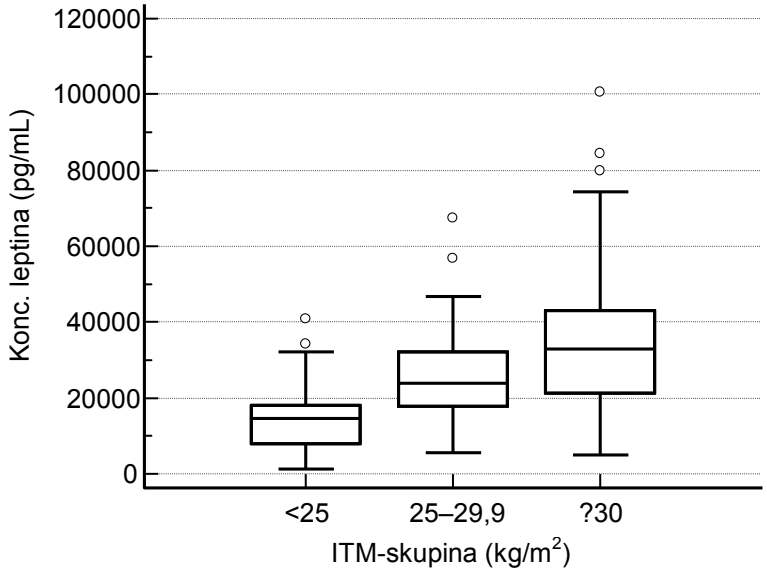

Slika 17. Koncentracija adiponektina ispitanica podijeljenih s obzirom na njihov ITM




Slika 18. Koncentracija PAI-1 ispitanica podijeljenih s obzirom na njihov ITM




Slika 19. Koncentracija IL-6 ispitanica podijeljenih s obzirom na njihov ITM




Slika 20. Koncentracija leptina ispitanica podijeljenih s obzirom na njihov ITM

Ispitanice s normalnim indeksom tjelesne mase rjeđe su imale opseg struka ≥ 80 cm. Ta razlika postojala je u odnosu prema ispitanicama s prekomjernom tjelesnom masom i pretilim ispitanicama, a učestalost u ispitanica s normalnim ITM-om bila je oko 29%. Razlike nije bilo između ispitanica s prekomjernom tjelesnom masom i pretilih ispitanica. Gotovo sve ispitanice s prekomjernom tjelesnom masom i sve pretile žene imale su struk ≥ 80 cm. U prosjeku, opseg struka u žena s normalnim indeksom tjelesne mase bio je 75 centimetara, ispitanica s prekomjernom tjelesnom masom oko 90 te pretilih oko 101 centimetar (tablica 44.).

Tablica 44. Učestalost opsega struka ≥ 80 cm u ispitanica s obzirom na ITM

| ITM-skupina (kg/m$^2$) | | Opseg struka ≥ 80cm | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| < 25 (A) | N (%) | 69 (71,1) | 28 (28,9) | 97 (38,6) |
| 25 – 29,9 (B) | N (%) | 1 (1,5) | 66 (98,5) | 67 (26,7) |
| ≥ 30 (C) | N (%) | 0 (0) | 87 (100) | 87 (34,7) |
| Ukupno | N (%) | 70 (27,9) | 181 (72,1) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 147,063$; $P < 0,001$

*post hoc*: A:B $\chi^2 = 75,655$; $P < 0,001$; A:C $\chi^2 = 68,746$; $P < 0,001$; B:C $\chi^2 = 0,019$; $P = 0,891$

Učestalost poremećaja metabolizma glukoze bila je najveća u pretilih žena. Oko 35% žena s indeksom tjelesne mase većim od 30 kg/m$^2$ imalo je poremećen metabolizam glukoze. Razlika je postojala između skupina ispitanica s normalnom tjelesnom masom i ispitanica s prekomjernom tjelesnom masom s jedne te pretilih s druge strane, kako je prikazano tablicom 45. Učestalost dijabetesa tipa 2 u skupini ispitanica s ITM-om < 25 kg/m$^2$ bila je 4,1% (4 ispitanice), u skupini ispitanica s ITM-om 25 – 29,9 kg/m$^2$ bila je 4,5% (3 ispitanice) te u pretilih ispitanica 11,5% (10 ispitanica), što je bilo statistički znakovito različito (H = 13,192, P = 0,010).

Tablica 45. Učestalost poremećaja metabolizma glukoze u ispitanica podijeljenih s obzirom na njihov indeks tjelesne mase

| ITM-skupina (kg/m$^2$) | | Poremećaj metabolizma glukoze | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| < 25 (A) | N (%) | 83 (85,6) | 14 (14,4) | 97 (38,6) |
| 25 – 29,9 (B) | N (%) | 55 (82,1) | 12 (17,9) | 67 (26,7) |
| ≥ 30 (C) | N (%) | 56 (64,4) | 31 (35,6) | 87 (34,7) |
| Ukupno | N (%) | 194 (77,3) | 57 (22,7) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2$ = 12,942; P = 0,002

*post hoc*: A:B $\chi^2$ = 0,193; P = 0,660; A:C $\chi^2$ = 10,369; P = 0,001; B:C $\chi^2$ = 5,048; P = 0,025

Učestalost poremećene glikemije natašte bila je znakovito veća u ispitanica s ITM-om ≥ 30 kg/m$^2$ te je iznosila oko 16%. U tablici 46. dane su vrijednosti učestalosti i statističkih testova koji pokazuju znakovitost razlike.

Tablica 46. Učestalost poremećene glikemije natašte u skupinama ispitanica podijeljenih temeljem njihova indeksa tjelesne mase

| ITM-skupina (kg/m$^2$) | | Poremećena glikemija natašte | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| < 25 (A) | N (%) | 94 (96,9) | 3 (3,1) | 97 (38,6) |
| 25 – 29,9 (B) | N (%) | 64 (95,5) | 3 (4,5) | 67 (26,7) |
| ≥ 30 (C) | N (%) | 73 (83,9) | 14 (16,1) | 87 (34,7) |
| Ukupno | N (%) | 231 (92,0) | 20 (8,0) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2$ = 12,087; P = 0,002

*post hoc*: A:B $\chi^2$ = 0,002; P = 0,963; A:C $\chi^2$ = 7,752; P = 0,005; B:C $\chi^2$ = 4,068; P = 0,044

Dvostruko veću učestalost poremećene tolerancije glukoze imale su pretile ispitanice u odnosu prema ispitanicama normalne tjelesne mase, što je i statistički znakovito različito. Iz tablice 47. vidljivo je da je ukupna učestalost poremećene tolerancije glukoze bila oko 20%, od 13,4% u ispitanica s normalnim ITM-om do 28,7% u žena s ITM-om ≥ 30 kg/m$^2$.

Tablica 47. Učestalost poremećene tolerancije glukoze u skupinama ispitanica podijeljenih temeljem njihova indeksa tjelesne mase

| ITM-skupina (kg/m$^2$) | | Poremećena tolerancija glukoze | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| < 25 (A) | N (%) | 84 (86,6) | 13 (13,4) | 97 (38,6) |
| 25 – 29,9 (B) | N (%) | 55 (82,1) | 12 (17,9) | 67 (26,7) |
| ≥ 30 (C) | N (%) | 62 (71,3) | 25 (28,7) | 87 (34,7) |
| Ukupno | N (%) | 201 (80,1) | 50 (19,9) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2$ = 6,991; P = 0,030

*post hoc*: A:B $\chi^2$ = 0,322; P = 0,571; A:C $\chi^2$ = 5,655; P = 0,018; B:C $\chi^2$ = 1,864; P = 0,172

Ispitanice s normalnim indeksom tjelesne mase imale su učestalost hipertenzivnog poremećaja oko 2%, dok je u ispitanica s prekomjernom tjelesnom masom učestalost bila oko 15% te u pretilih 25,3%. Postojala je statistička razlika između ispitanica s normalnim ITM-om i ispitanica s ITM-om od 25 kg/m$^2$ do 29,9 kg/m$^2$ te ≥ 30 kg/m$^2$. U tablici 48. prikazane su proporcije s obzirom na indeks tjelesne mase.

Tablica 48. Učestalost arterijske hipertenzije u ispitanica podijeljenih s obzirom na ITM

| ITM-skupina (kg/m$^2$) | | Arterijska hipertenzija | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| < 25 (A) | N (%) | 95 (97,9) | 2 (2,1) | 97 (38,6) |
| 25 – 29,9 (B) | N (%) | 57 (85,1) | 10 (14,9) | 67 (26,7) |
| ≥ 30 (C) | N (%) | 65 (74,7) | 22 (25,3) | 87 (34,7) |
| Ukupno | N (%) | 217 (86,5) | 34 (13,5) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 21,274$; $P < 0,001$

*post hoc*: A:B $\chi^2 = 7,767$; $P = 0,005$; A:C $\chi^2 = 19,734$; $P < 0,001$; B:C $\chi^2 = 1,896$; $P = 0,169$

Učestalost metaboličkog sindroma bila je najveća u ispitanica s indeksom tjelesne mase ≥ 30 kg/m$^2$. Ona se povećavala kako se povećavala i vrijednost indeksa tjelesne mase (Kentalov tau-b 0,477, P < 0,001). Učestalost u ispitanica normalne tjelesne mase bila je oko 11%, u ispitanica s prekomjernom tjelesnom masom 38,8%, a u pretilih dvije od tri ispitanice ujedno su imale metabolički sindrom (tablica 49.).

Tablica 49. Zastupljenost metaboličkog sindroma u ispitanica s obzirom na njihov indeks tjelesne mase

| ITM-skupina (kg/m$^2$) | | Metabolički sindrom | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| < 25 (A) | N (%) | 86 (88,7) | 11 (11,3) | 97 (38,6) |
| 25 – 29,9 (B) | N (%) | 41 (61,2) | 26 (38,8) | 67 (26,7) |
| ≥ 30 (C) | N (%) | 27 (31,0) | 60 (69,0) | 87 (34,7) |
| Ukupno | N (%) | 154 (61,4) | 97 (38,6) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2$ = 64,233; P < 0,001

*post hoc*: A:B $\chi^2$ = 15,628; P < 0,001; A:C $\chi^2$ = 62,026; P < 0,001; B:C $\chi^2$ = 12,803; P < 0,001

## 5.3. Analiza ispitanica podijeljenih u skupine s obzirom na njihovu glikemiju pri kontrolnom pregledu

U provedenom istraživanju poremećaj metabolizma glukoze sastojao se u poremećenoj glikemiji natašte, poremećenoj toleranciji glukoze i dijabetesu tipa 2. Radi potreba analize poremećena glikemija natašte i poremećena tolerancija glukoze ujedinjene su u jednu skupinu, a dijabetes tipa 2 analiziran je kao druga skupina ispitanica.

U 57 ispitanica u kojih je nađen poremećaj metabolizma prosječni indeksi tjelesne mase prije i poslije trudnoće bili su znakovito veći (tablica 50.).

Tablica 50. Prosječne vrijednosti indeksa tjelesne mase u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

| Glikemija | ITM ($kg/m^2$) | N | $\bar{X}$ | SD | t | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Uredna | Prije trudnoće | 194 | 25,93 | 5,47 | -5,857 | < 0,001 |
| | Poslije trudnoće | 194 | 27,03 | 5,81 | | |
| Poremećaj natašte/tolerancije | Prije trudnoće | 40 | 28,17 | 5,40 | -2,465 | 0,018 |
| | Poslije trudnoće | 40 | 29,41 | 5,56 | | |
| Dijabetes tipa 2 | Prije trudnoće | 17 | 28,30 | 5,64 | -2,475 | 0,025 |
| | Poslije trudnoće | 17 | 30,09 | 6,38 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, t – vrijednost Studentova t-testa zavisnih uzoraka, P – statistička vjerojatnost

Razlika u opsegu struka, bokova i njihovu međusobnom omjeru nađena je za neke skupine ispitanica (tablica 51.). Ispitanice s dijabetesom tipa 2 imale su veći opseg struka nego ispitanice s urednom glikemijom.

Tablica 51. Opsezi struka i bokova i njihov međusobni omjer u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na glikemiju poslije trudnoće

| | Glikemija | N | $\bar{X}$ | SD | F | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Opseg struka ispitanice (cm) | Uredna (A) | 194 | 87,12 | 13,36 | 4,745 | 0,010 (A:C) |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 91,94 | 11,43 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 95,50 | 16,21 | | |
| Opseg bokova ispitanice (cm) | Uredna (A) | 194 | 104,70 | 10,42 | 1,871 | 0,156 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 107,65 | 9,38 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 107,76 | 9,97 | | |
| Omjer opsega struk/ bokovi | Uredna (A) | 194 | 0,83 | 0,07 | 5,412 | 0,005 (A:C) |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 0,85 | 0,07 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 0,88 | 0,10 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, F – vrijednost testa (ANOVA), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Tukey

Između skupina ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju pri kontrolnom pregledu nije nađena razlika u izmjerenim veličinama kožnih nabora (tablica 52.).

Tablica 52. Izmjerene veličine kožnih nabora u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

| | Glikemija | N | $\bar{X}$ | SD | F | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Kožni nabor ispitanice, biceps (cm) | Uredna | 194 | 1,66 | 0,89 | 0,536 | 0,586 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije | 40 | 1,81 | 0,78 | | |
| | Dijabetes tipa 2 | 17 | 1,72 | 0,81 | | |
| Kožni nabor ispitanice, triceps (cm) | Uredna | 194 | 2,49 | 0,90 | 1,670 | 0,190 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije | 40 | 2,77 | 1,09 | | |
| | Dijabetes tipa 2 | 17 | 2,68 | 0,99 | | |
| Kožni nabor ispitanice, supskapularni (cm) | Uredna | 194 | 2,49 | 1,29 | 2,866 | 0,059 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije | 40 | 2,90 | 1,13 | | |
| | Dijabetes tipa 2 | 17 | 3,03 | 1,44 | | |
| Kožni nabor ispitanice, suprailijačni (cm) | Uredna | 194 | 2,20 | 1,53 | 2,132 | 0,121 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije | 40 | 2,69 | 1,25 | | |
| | Dijabetes tipa 2 | 17 | 2,57 | 1,35 | | |
| Kožni nabor ispitanice, natkoljenični (cm) | Uredna | 194 | 3,96 | 1,55 | 1,183 | 0,308 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije | 40 | 4,36 | 1,66 | | |
| | Dijabetes tipa 2 | 17 | 4,24 | 1,77 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, F – vrijednost testa (ANOVA), P – statistička vjerojatnost

Nije bilo razlike u indeksu tjelesne mase pri kontrolnom pregledu u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće (tablica 53.).

Tablica 53. Indeks tjelesne mase djece pri kontrolnom pregledu u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

| | Glikemija | N | $\overline{X}$ | SD | F | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ITM djeteta ($kg/m^2$) | Uredna | 194 | 17,16 | 1,90 | 1,370 | 0,256 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije | 40 | 17,20 | 2,12 | | |
| | Dijabetes tipa 2 | 17 | 17,98 | 2,21 | | |

N – broj ispitanica, $\overline{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, F – vrijednost testa (ANOVA), P – statistička vjerojatnost

Ispitanice koje su imale poremećen metabolizam glukoze poslije trudnoće nisu imale porast tjelesne mase tijekom trudnoće veći od ispitanica bez poremećenog metabolizma glukoze poslije trudnoće (tablica 54.).

Tablica 54. Porast tjelesne mase tijekom trudnoće u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

| | Glikemija | N | $\overline{X}$ | SD | F | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Porast tjelesne mase tijekom trudnoće (kg) | Uredna | 194 | 13,1 | 5,2 | 0,802 | 0,449 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije | 40 | 13,1 | 9,0 | | |
| | Dijabetes tipa 2 | 17 | 11,2 | 5,0 | | |

N – broj ispitanica, $\overline{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, F – vrijednost testa (ANOVA), P – statistička vjerojatnost

Sve prosječne vrijednosti koncentracija glukoze prilikom oGT-testa prikazane su u tablici 55.

Tablica 55. Koncentracije glukoze ispitanica po skupinama glikemije

| | Glikemija | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| GUP ispitanice natašte (mmol/L) | Uredna (A) | 194 | 4,80 | 4,40 | 5,10 | 42,639 | < 0,001 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 5,50 | 4,70 | 5,75 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 6,50 | 6,20 | 6,80 | | |
| oGTT-30' (mmol/L) | Uredna (A) | 194 | 8,35 | 7,20 | 9,20 | 22,582 | < 0,001 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 9,15 | 8,15 | 9,85 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 10,40 | 8,90 | 11,00 | | |
| oGTT-60' (mmol/L) | Uredna (A) | 194 | 7,95 | 7,00 | 9,40 | 76,462 | < 0,001 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 10,10 | 8,90 | 11,35 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 13,10 | 11,00 | 15,70 | | |
| oGTT-120' (mmol/L) | Uredna (A) | 194 | 6,20 | 5,50 | 6,90 | 113,417 | < 0,001 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 8,30 | 7,90 | 9,55 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 11,40 | 8,60 | 12,10 | | |

GUP – glukoza u plazmi, N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*GUP ispitanice natašte (mmol/L)* – A:B Z = -4,461; P < 0,001; A:C Z = -5,080; P < 0,001; B:C Z = -3,623; P < 0,001

*oGTT-30' (mmol/L)* – A:B Z = -2,842; P = 0,004; A:C Z = -4,057; P < 0,001; B:C Z = -2,330; P = 0,020

*oGTT-60' (mmol/L)* – A:B  Z = -6,462; P < 0,001; A:C  Z = -6,415; P < 0,001; B:C  Z = -4,145; P < 0,001

*oGTT-120' (mmol/L)* – A:B  Z = -8,810; P < 0,001; A:C  Z = -6,836; P < 0,001; B:C  Z = -4,145; P < 0,001

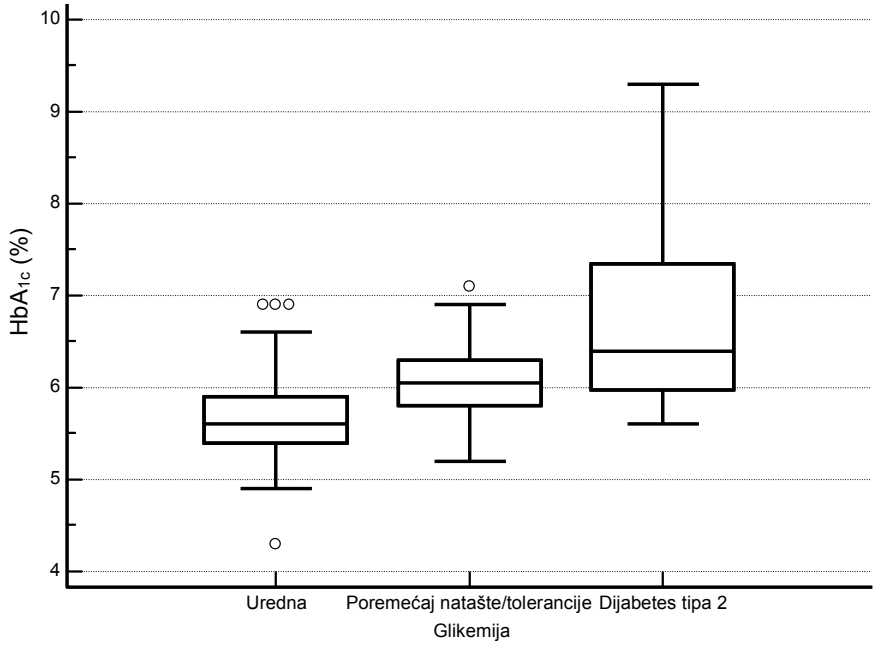
Prosječan postotak $HbA_{1c}$ također je bio različit u svim skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće (tablica 56. i slika 21.).

Tablica 56. Prosječne vrijednosti postotka $HbA_{1c}$ u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

| | Glikemija | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $HbA_{1c}$ (%) | Uredna (A) | 194 | 5,60 | 5,40 | 5,90 | 56,022 | < 0,001 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 6,05 | 5,80 | 6,30 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 6,40 | 6,00 | 7,10 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*$HbA_{1c}$ (%)* – A:B  Z = -5,770; P < 0,001; A:C  Z = -5,348; P < 0,001; B:C  Z = -2,241; P = 0,025




Slika 21. Razlika u postotku $HbA_{1c}$ u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

Koncentracija C-peptida u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće prikazana je u tablici 57.

Tablica 57. Koncentracije C-peptida u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

| | Glikemija | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Konc. C-peptida natašte (nmol/L) | Uredna (A) | 194 | 0,84 | 0,66 | 1,05 | 5,909 | 0,052 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 0,91 | 0,85 | 1,27 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 0,80 | 0,51 | 1,38 | | |
| Konc. C-peptida oGTT 120' (nmol/L) | Uredna (A) | 194 | 1,55 | 1,35 | 1,79 | 45,124 | < 0,001 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 2,07 | 1,86 | 2,22 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 2,03 | 1,73 | 2,36 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*Konc. C-peptida natašte (nmol/L)* – A:B Z = -2,473; P = 0,013; A:C Z = -0,508; P = 0,612; B:C Z = -0,454; P = 0,650

*Konc. C-peptida oGTT 120' (nmol/L)* – A:B Z = -6,043; P < 0,001; A:C Z = -3,628; P < 0,001; B:C Z = -0,218; P = 0,827

Postojala je razlika u koncentracijama triglicerida i HDL-a između pojedinih skupina ispitanica (tablica 58., slike 22. i 23.). Ispitanice s poremećajem glikemije natašte odnosno tolerancije glukoze te ispitanice s dijabetesom tipa 2 imale su višu koncentraciju triglicerida nego ispitanice s urednom glikemijom. Postojala je razlika u koncentraciji HDL-a između ispitanica s urednom glikemijom i skupine dijabetičnih ispitanica.

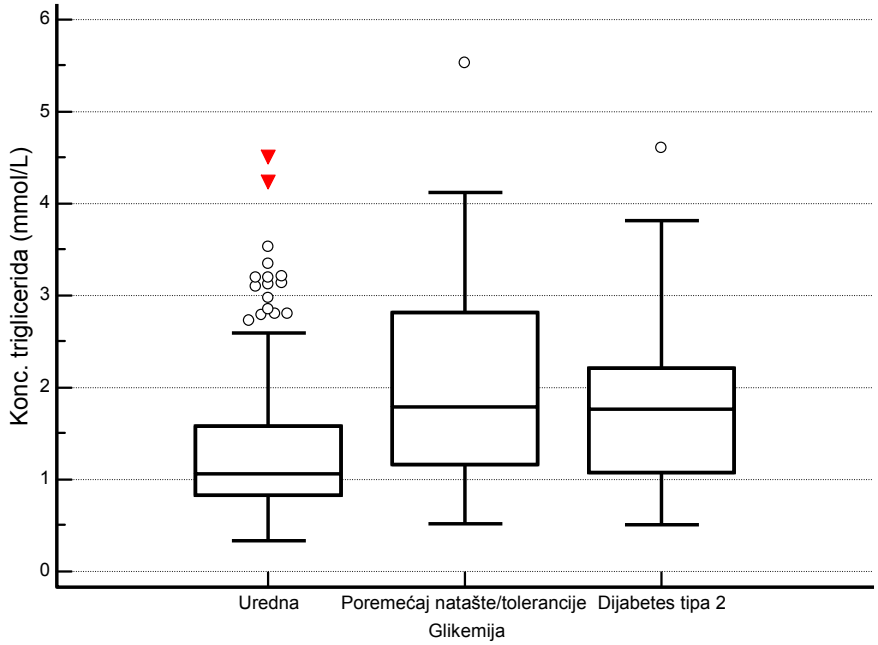
Tablica 58. Koncentracije lipida u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

| | Glikemija | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kolesterol, ukupni (mmol/L) | Uredna (A) | 194 | 5,00 | 4,30 | 5,50 | 5,735 | 0,057 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 5,25 | 4,71 | 5,95 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 5,20 | 4,60 | 6,20 | | |
| Trigliceridi (mmol/L) | Uredna (A) | 194 | 1,060 | 0,830 | 1,580 | 22,995 | < 0,001 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 1,790 | 1,160 | 2,815 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 1,770 | 1,120 | 2,180 | | |
| HDL (mmol/L) | Uredna (A) | 194 | 1,52 | 1,31 | 1,73 | 6,100 | 0,047 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 1,41 | 1,25 | 1,70 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 1,22 | 1,10 | 1,70 | | |
| LDL (mmol/L) | Uredna (A) | 194 | 2,86 | 2,33 | 3,35 | 2,132 | 0,344 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 3,07 | 2,56 | 3,32 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 3,24 | 2,50 | 4,18 | | |

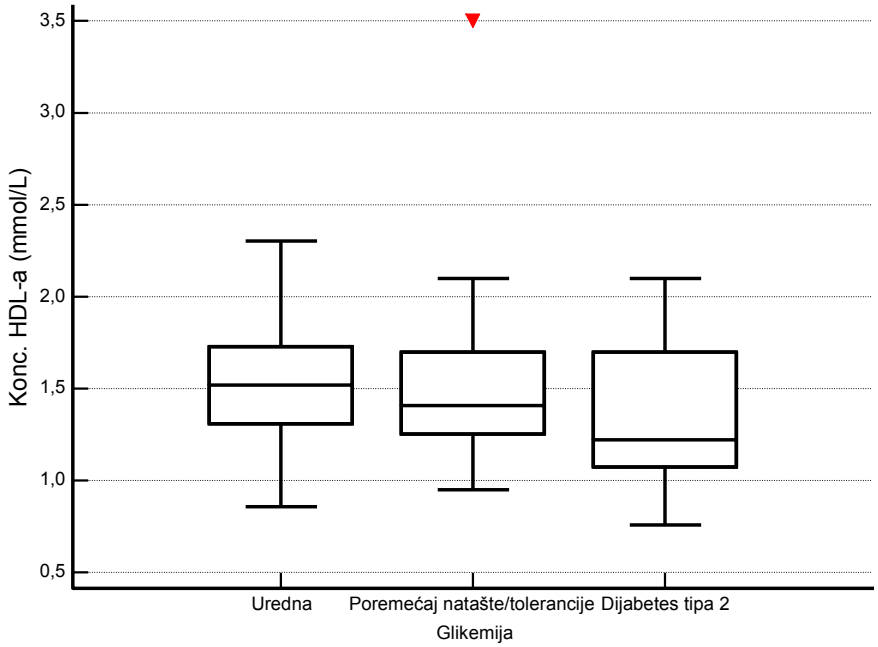
N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*Trigliceridi (mmol/L)* – A:B Z = -4,325; P < 0,001; A:C Z = -2,556; P = 0,011; B:C Z = -0,488; P = 0,625

*HDL (mmol/L)* – A:B Z = -1,254; P = 0,210; A:C Z = -2,218; P = 0,027; B:C Z = -1,493; P = 0,136




Slika 22. Koncentracija triglicerida u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće




Slika 23. Koncentracija HDL-a u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

Ispitanice s dijabetesom tipa 2, ako puše, puše veću količinu cigareta na dan u odnosu prema ispitanicama s urednom glikemijom (tablica 59.).

Tablica 59. Dnevna količina konzumiranih cigareta u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće, u ispitanica koje puše

| | Glikemija | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dnevna količina cigareta (n) | Uredna (A) | 194 | 10 | 5 | 10 | 9,700 | 0,008 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 10 | 10 | 20 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 20 | 15 | 20 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

A:B Z = -1,362; P = 0,173; A:C Z = -2,937; P = 0,003; B:C Z = -1,759; P = 0,079

Koncentracija svih mjerenih adipokina bila je različita s obzirom na postojanje poremećaja metabolizma glukoze. Koncentracija adiponektina bila je znakovito niža u ispitanica s poremećajem glikemije natašte, odnosno tolerancije glukoze te u ispitanica s dijabetesom tipa 2 u odnosu prema ispitanicama s urednom glikemijom. Koncentracija PAI-1 bila je znakovito različita između svih skupina ispitanica (tablica 60., slike 24. i 25.).

Tablica 60. Koncentracije adiponektina i PAI-1 u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

| | Glikemija | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Konc. adipo-nektina (ng/mL) | Uredna (A) | 194 | 6716,00 | 4256,00 | 9689,00 | 22,334 | < 0,001 |
| | Poremećaj natašte/ tolerancije (B) | 40 | 3864,00 | 2721,50 | 5576,50 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 4698,00 | 1662,00 | 5109,00 | | |
| Konc. PAI-1 (ng/mL) | Uredna (A) | 194 | 13,04 | 9,53 | 15,86 | 13,930 | 0,001 |
| | Poremećaj natašte/ tolerancije (B) | 40 | 15,09 | 11,48 | 17,27 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 17,65 | 15,19 | 18,94 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*Konc. adiponektina (ng/mL)* – A:B Z = -4,149; P < 0,001; A:C Z = -2,732; P = 0,006; B:C Z = -0,017; P = 0,986

*Konc. PAI-1 (ng/mL)* – A:B Z = -1,994; P = 0,046; A:C Z = -3,308; P = 0,001; B:C Z = -2,137; P = 0,033

Koncentracija IL-6 i leptina bila je znakovito niža u ispitanica s urednom glikemijom u odnosu prema koncentracijama u skupini s poremećajem glikemije natašte, odnosno poremećenom tolerancijom glukoze. Razlike u koncentracijama IL-6 i leptina nije bilo između skupina ispitanica s poremećajem glikemije natašte, odnosno poremećenom tolerancijom glukoze i ispitanica oboljelih od dijabetesa tipa 2 (tablica 61., slike 26. i 27.).

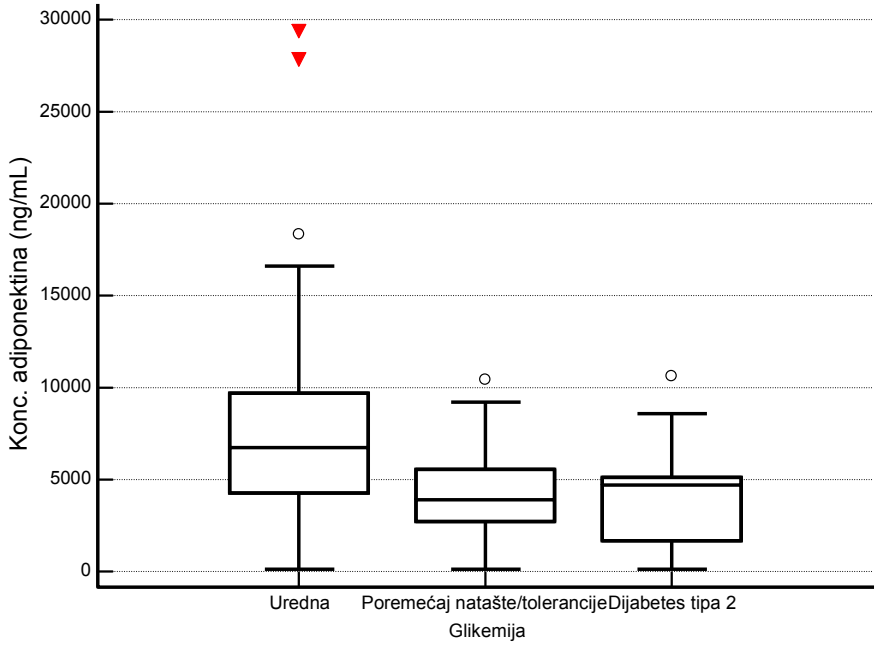
Tablica 61. Koncentracije IL-6 i leptina u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

| | Glikemija | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Konc. IL-6 (pg/mL) | Uredna (A) | 194 | 4,15 | 3,18 | 5,52 | 11,867 | 0,003 |
| | Poremećaj natašte/ tolerancije (B) | 40 | 5,52 | 4,15 | 7,10 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 5,08 | 3,59 | 6,71 | | |
| Konc. leptina (pg/mL) | Uredna (A) | 194 | 18888,12 | 13832,33 | 30652,20 | 7,768 | 0,021 |
| | Poremećaj natašte/ tolerancije (B) | 40 | 28510,23 | 19988,23 | 34541,87 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 23143,74 | 12356,30 | 41273,45 | | |

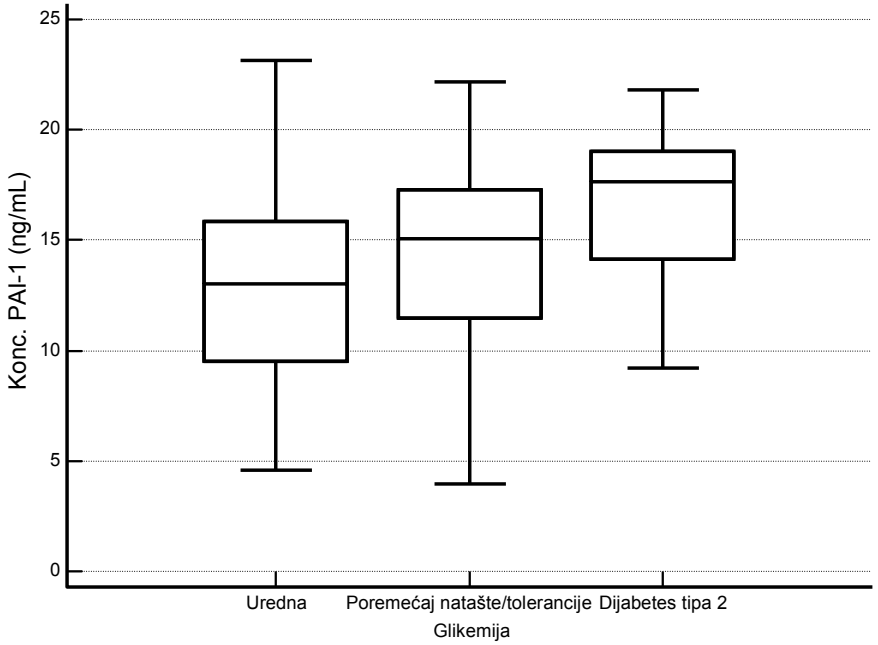
N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*Konc. IL-6 (pg/mL)* – A:B Z = -3,199; P = 0,001; A:C Z = -1,643; P = 0,100; B:C Z = -0,480; P = 0,631

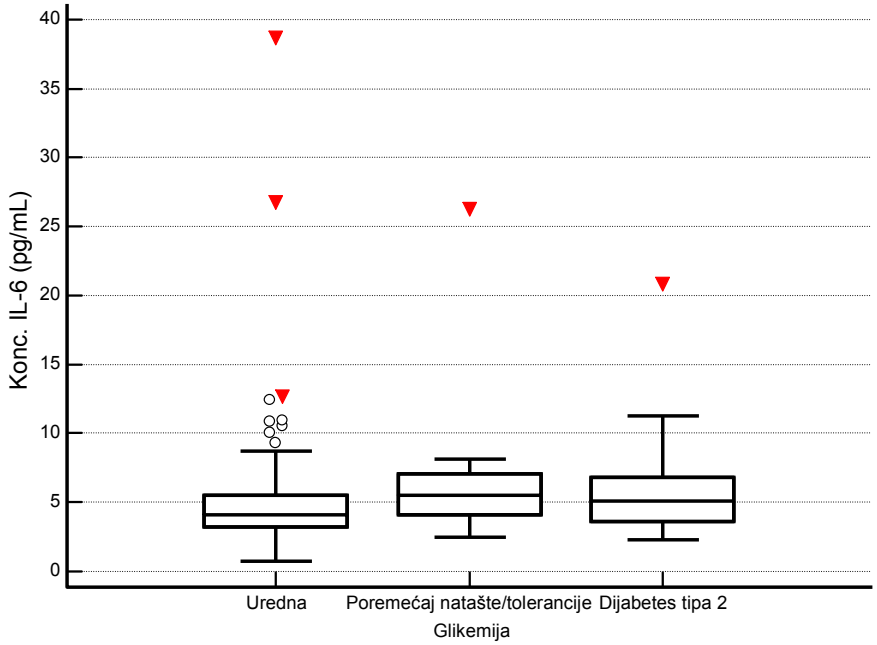
*Konc. leptina (pg/mL)* – A:B Z = -2,864; P = 0,004; A:C Z = -0,505; P = 0,613; B:C Z = -0,401; P = 0,688



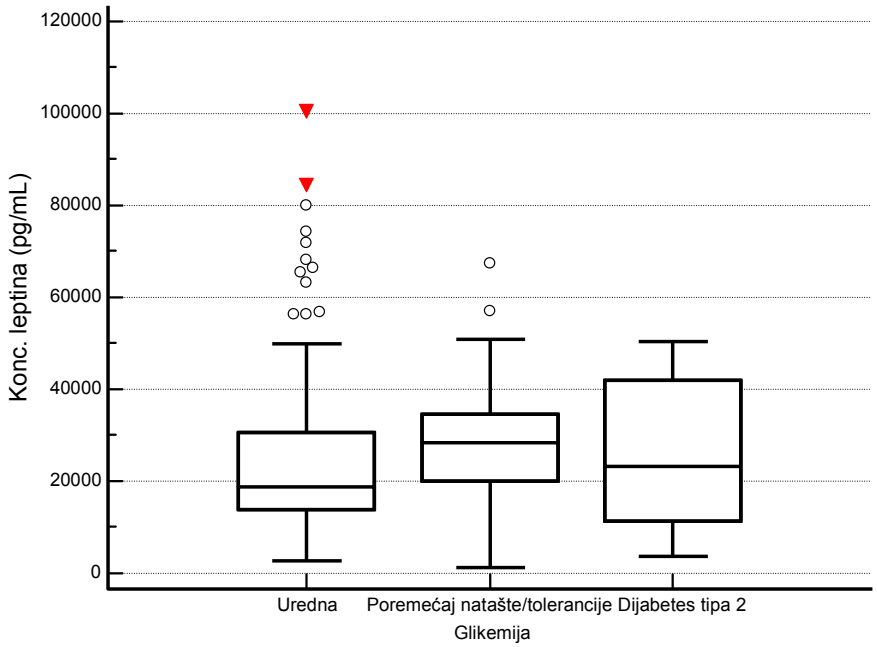

Slika 24. Koncentracija adiponektina u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće




Slika 25. Koncentracija PAI-1 u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće




Slika 26. Koncentracija IL-6 u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće




Slika 27. Koncentracija leptina u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

Ispitanice s poremećajem glikemije natašte, odnosno tolerancije glukoze i ispitanice oboljele od dijabetesa tipa 2 nisu imale veću učestalost opsega struka ≥ 80cm u odnosu prema ispitanicama s urednom glikemijom (tablica 62.).

Tablica 62. Proporcija opsega struka ≥ 80 centimetara u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

| Glikemija | | Opseg struka ≥ 80cm | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| Uredna (A) | N (%) | 59 (30,4) | 135 (69,6) | 194 (77,3) |
| Poremećaj natašte/tolerancije (B) | N (%) | 8 (20,0) | 32 (80,0) | 40 (15,9) |
| Dijabetes tipa 2 (C) | N (%) | 3 (17,6) | 14 (82,4) | 17 (6,8) |
| Ukupno | N (%) | 70 (27,9) | 18 (172,1) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 2,739$, $P = 0,254$

Nije nađena veća učestalost arterijske hipertenzije u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće kako je prikazano u tablici 63.

Tablica 63. Učestalost arterijske hipertenzije u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

| Glikemija | | Arterijska hipertenzija | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| Uredna (A) | N (%) | 172 (88,7) | 22 (11,3) | 194 (77,3) |
| Poremećaj natašte/tolerancije (B) | N (%) | 31 (77,5) | 9 (22,5) | 40 (15,9) |
| Dijabetes tipa 2 (C) | N (%) | 14 (82,4) | 3 (17,6) | 17 (6,8) |
| Ukupno | N (%) | 217 (86,5) | 34 (13,5) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 3,789$, $P = 0,150$

U tablici 64. prikazan je udio metaboličkog sindroma u skupinama ispitanica s poremećajem glikemije natašte, odnosno tolerancije glukoze te ispitanica s dijabetesom tipa 2. Učestalost metaboličkog sindroma pri kontrolnom pregledu znakovito se razlikovala između skupina ispitanica s urednom glikemijom i ispitanica s poremećajem glikemije natašte, odnosno tolerancije glukoze, kao i između skupina ispitanica s urednom glikemijom i ispitanica s dijabetesom tipa 2. Nije bilo razlike između skupina ispitanica s poremećajem glikemije natašte, odnosno tolerancije glukoze i ispitanica s dijabetesom tipa 2.

Tablica 64. Udio metaboličkog sindroma u skupinama ispitanica s poremećajem glikemije natašte, odnosno tolerancije glukoze te ispitanica s dijabetesom tipa 2

| Glikemija | | Metabolički sindrom | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| Uredna (A) | N (%) | 141 (72,7) | 53 (27,3) | 194 (77,3) |
| Poremećaj natašte/tolerancije (B) | N (%) | 11 (27,5) | 29 (72,5) | 40 (15,9) |
| Dijabetes tipa 2 (C) | N (%) | 2 (11,8) | 15 (88,2) | 17 (6,8) |
| Ukupno | N (%) | 154 (61,4) | 97 (38,6) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 47,462$, $P < 0,001$

*post hoc*: A:B $\chi^2 = 13,812$; $P < 0,001$; A:C $\chi^2 = 15,527$; $P < 0,001$; B:C $\chi^2 = 0,649$; $P = 0,420$

Nije bilo razlika u antropometrijskim mjerama djece s obzirom na poremećaj metabolizma ugljikohidrata majki (tablice 65. i 66.).

Tablica 65. ITM, opsezi glave i nadlaktice djece u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

| | Glikemija | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ITM djeteta ($kg/m^2$) | Uredna | 194 | 16,93 | 15,97 | 18,43 | 2,325 | 0,313 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije | 40 | 16,83 | 15,88 | 17,91 | | |
| | Dijabetes tipa 2 | 17 | 18,31 | 16,22 | 19,21 | | |
| Opseg nadlaktice djeteta (cm) | Uredna (A) | 194 | 16,00 | 14,50 | 17,00 | 14,127 | 0,001 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 15,00 | 14,25 | 16,75 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 18,50 | 16,00 | 20,00 | | |
| Opseg glavice djeteta (cm) | Uredna (A) | 194 | 46,00 | 44,50 | 49,00 | 7,143 | 0,028 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 46,25 | 44,00 | 49,50 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 49,50 | 47,00 | 50,50 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*Opseg nadlaktice djeteta (cm)* – A:B Z = -1,379; P = 0,168; A:C Z = -3,346; P = 0,001; B:C Z = -3,574; P < 0,001

*Opseg glavice djeteta (cm)* – A:B Z = -0,577; P = 0,564; A:C Z = -2,660; P = 0,008; B:C Z = -1,957; P = 0,050

Tablica 66. Izmjereni kožni nabori djece u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na glikemiju ispitanica poslije trudnoće

| | Glikemija | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | H | P(*) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kožni nabor djeteta, biceps (cm) | Uredna | 194 | 0,760 | 0,620 | 0,920 | 1,412 | 0,494 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije | 40 | 0,710 | 0,600 | 0,900 | | |
| | Dijabetes tipa 2 | 17 | 0,700 | 0,600 | 1,040 | | |
| Kožni nabor djeteta, triceps (cm) | Uredna | 194 | 0,980 | 0,820 | 1,200 | 4,934 | 0,085 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije | 40 | 0,900 | 0,800 | 1,100 | | |
| | Dijabetes tipa 2 | 17 | 1,100 | 0,880 | 1,400 | | |
| Kožni nabor djeteta, supskapularni (cm) | Uredna | 194 | 0,715 | 0,580 | 0,820 | 0,290 | 0,865 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije | 40 | 0,710 | 0,540 | 0,850 | | |
| | Dijabetes tipa 2 | 17 | 0,760 | 0,540 | 0,920 | | |
| Kožni nabor djeteta, suprailijačni (cm) | Uredna | 194 | 0,560 | 0,440 | 0,680 | 2,511 | 0,285 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije | 40 | 0,520 | 0,420 | 0,660 | | |
| | Dijabetes tipa 2 | 17 | 0,600 | 0,500 | 0,760 | | |
| Kožni nabor djeteta, natkoljenični (cm) | Uredna (A) | 194 | 1,670 | 1,320 | 2,060 | 8,962 | 0,011 |
| | Poremećaj natašte/tolerancije (B) | 40 | 1,440 | 1,160 | 1,840 | | |
| | Dijabetes tipa 2 (C) | 17 | 1,780 | 1,560 | 2,340 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, H – vrijednost testa (Kruskal-Wallis), P – statistička vjerojatnost, **post hoc* Mann-Whitney:

*Kožni nabor djeteta, natkoljenični (cm)* – A:B Z = -2,563; P = 0,010; A:C Z = -1,289; P = 0,198; B:C Z = -2,504; P = 0,012

Nije bilo razlike u učestalosti makrosomije između skupina ispitanica koje su pri kontrolnom pregledu podijeljene s obzirom na nalaz glikemije (tablica 67.). Ipak, kada se promatraju skupine ispitanica s poremećajem glikemije natašte, poremećajem tolerancije glukoze i dijabetesa tipa 2, tada razlika postoji. Naime, u skupini s poremećajem metabolizma glukoze 19-ero djece (32,8%) rođeno je makrosomno, za razliku od 38-ero djece (19,7%) u ispitanica s urednom glikemijom pri kontrolnom pregledu ($\chi^2$ = 4,340; P = 0,037). U tom slučaju omjer šansa je OR = 1,987 (95%-tni IP 1,034 – 3,818, P = 0,039); znači da će se u žena s GDM-om u anamnezi i makrosomnom novorođenčadi kasnije razviti poremećaj metabolizma glukoze.

Tablica 67. Učestalost makrosomije djeteta u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na njihovu glikemiju poslije trudnoće

| Glikemija | | Makrosomija | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| Uredna (A) | N (%) | 155 (79,9) | 39 (20,1) | 194 (77,3) |
| Poremećaj natašte/tolerancije (B) | N (%) | 27 (67,5) | 13 (32,5) | 40 (15,9) |
| Dijabetes tipa 2 (C) | N (%) | 11 (64,3) | 6 (35,3) | 17 (6,8) |
| Ukupno | N (%) | 193 (76,9) | 58 (23,1) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2$ = 4,393, P = 0,111

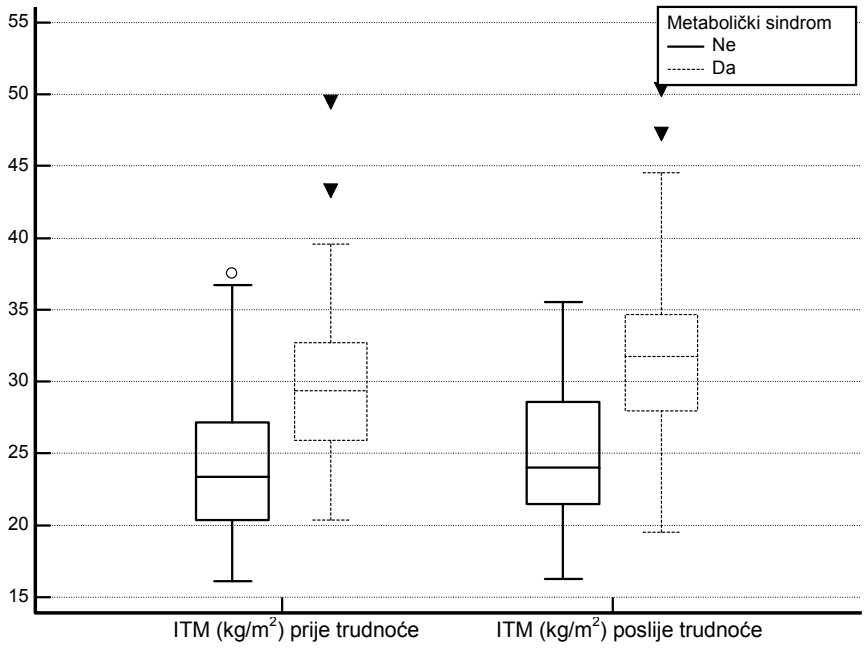
## 5.4. Analiza ispitanica podijeljenih u skupine s obzirom na metabolički sindrom pri kontrolnom pregledu

Indeks tjelesne mase prije trudnoće, kao i indeks tjelesne mase poslije trudnoće razlikovao se znakovito između ispitanica koje su nakon poroñaja oboljele od metaboličkog sindroma u odnosu prema ispitanicama koje pri kontrolnom pregledu nisu imale metabolički sindrom. U ispitanica koje su poslije trudnoće imale metabolički sindrom prosječan indeks tjelesne mase prije trudnoće bio je znakovito veći (29,72 kg/m$^2$) u odnosu prema ITM-u ispitanica prije trudnoće koje pri kontrolnom pregledu nisu imale metabolički sindrom (24,4 kg/m$^2$). Pri kontrolnom pregledu indeks tjelesne mase u ispitanica bez metaboličkog sindroma bio je oko 25 kg/m$^2$, dok je u ispitanica s metaboličkim sindromom iznosio 31,61 kg/m$^2$. U tablici 68., kao i na slici 28. prikazane su vrijednosti ITM-a.

Tablica 68. Indeks tjelesne mase prije i nakon trudnoće u ispitanica s metaboličkim sindromom i bez sindroma pri kontrolnom pregledu

| | Metabolički sindrom | N | $\bar{X}$ | SD | t | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ITM (kg/m$^2$) prije trudnoće | Ne | 154 | 24,38 | 4,70 | -8,235 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 29,72 | 5,18 | | |
| ITM (kg/m$^2$) poslije trudnoće | Ne | 154 | 25,11 | 4,64 | -9,717 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 31,61 | 5,46 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, t – vrijednost Studentova t-testa zavisnih uzoraka, P – statistička vjerojatnost



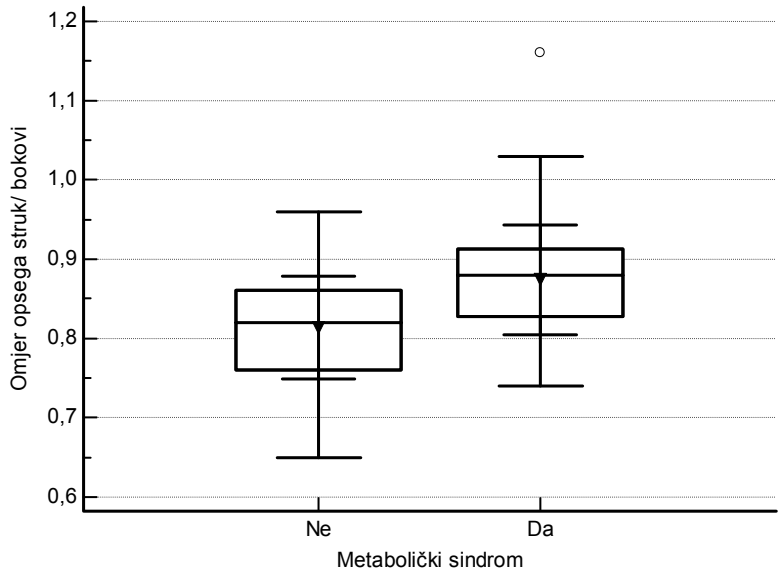

Slika 28. Indeksi tjelesne mase prije i poslije trudnoće u ispitanica s metaboličkim sindromom i bez njega

Opseg struka, opseg bokova i međusobni omjer spomenutih opsega pri kontrolnom pregledu prikazani su u tablici 69. i na slici 29. Znakovito veće opsege imale su ispitanice s metaboličkim sindromom u odnosu prema ispitanicama bez sindroma. Opseg struka ispitanica bez metaboličkog sindroma bio je u prosjeku oko 82 centimetra, a u ispitanica s metaboličkim sindromom opseg struka bio je u prosjeku oko 98 centimetara.

Tablica 69. Opseg struka, bokova i njihov međusobni omjer u ispitanica s metaboličkim sindromom i bez njega pri kontrolnom pregledu

| | Metabolički sindrom | N | $\bar{X}$ | SD | t | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Opseg struka ispitanice (cm) | Ne | 154 | 82,48 | 10,47 | -10,284 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 97,94 | 12,26 | | |
| Opseg bokova ispitanice (cm) | Ne | 154 | 101,22 | 8,05 | -9,369 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 111,97 | 9,99 | | |
| Omjer opsega struk/bokovi | Ne | 154 | 0,81 | 0,06 | -6,917 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 0,87 | 0,07 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, t – vrijednost Studentova t-testa zavisnih uzoraka, P – statistička vjerojatnost



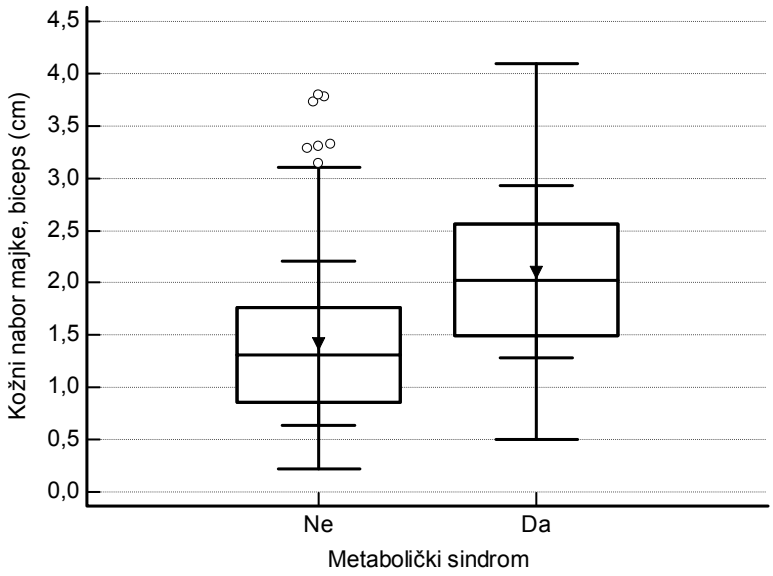

Slika 29. Omjer opsega struka i bokova u ispitanica s obzirom na metabolički sindrom pri kontrolnom pregledu

Ispitanice s metaboličkim sindromom imale su sve izmjerene kožne nabore veće nego ispitanice bez metaboličkog sindroma. U tablici 70. prikazane su vrijednosti kožnih nabora u ispitanica s metaboličkim sindromom i bez njega (slike 30. do 34.).

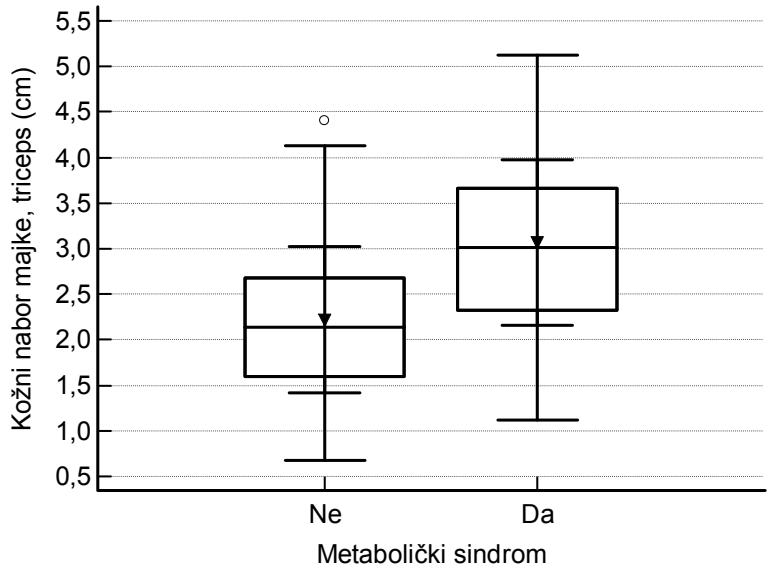
Tablica 70. Prosječne mjere kožnih nabora s obzirom na metabolički sindrom pri kontrolnom pregledu

| | Metabolički sindrom | N | $\bar{X}$ | SD | t | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Opseg nadlaktice ispitanice (cm) | Ne | 154 | 26,71 | 3,22 | -10,334 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 31,30 | 3,55 | | |
| Kožni nabor ispitanice, biceps (cm) | Ne | 154 | 1,42 | 0,79 | -6,512 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 2,10 | 0,83 | | |
| Kožni nabor ispitanice, triceps (cm) | Ne | 154 | 2,22 | 0,80 | -7,515 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 3,07 | 0,91 | | |
| Kožni nabor ispitanice, supskapularni (cm) | Ne | 154 | 2,10 | 1,09 | -8,405 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 3,36 | 1,19 | | |
| Kožni nabor ispitanice, suprailijačni (cm) | Ne | 154 | 1,84 | 1,44 | -6,950 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 3,03 | 1,24 | | |
| Kožni nabor ispitanice, natkoljenični (cm) | Ne | 154 | 3,51 | 1,35 | -7,243 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 4,90 | 1,56 | | |

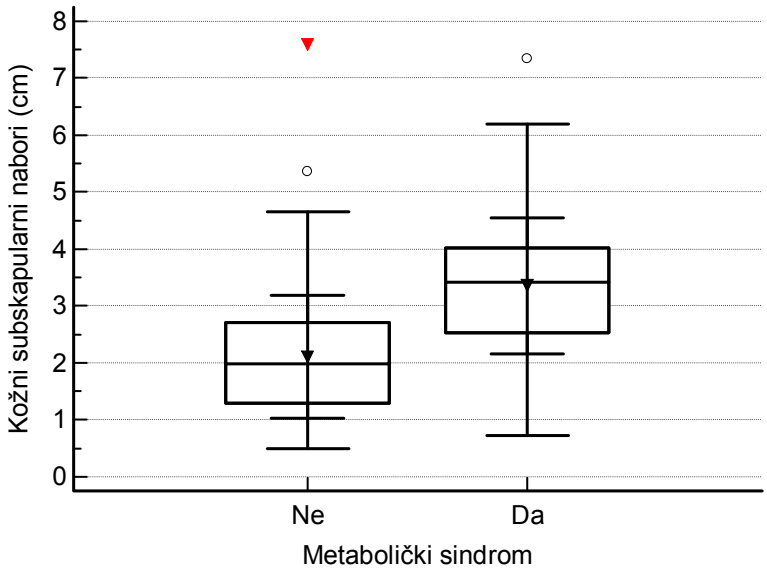
N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, t – vrijednost Studentova t-testa zavisnih uzoraka, P – statistička vjerojatnost



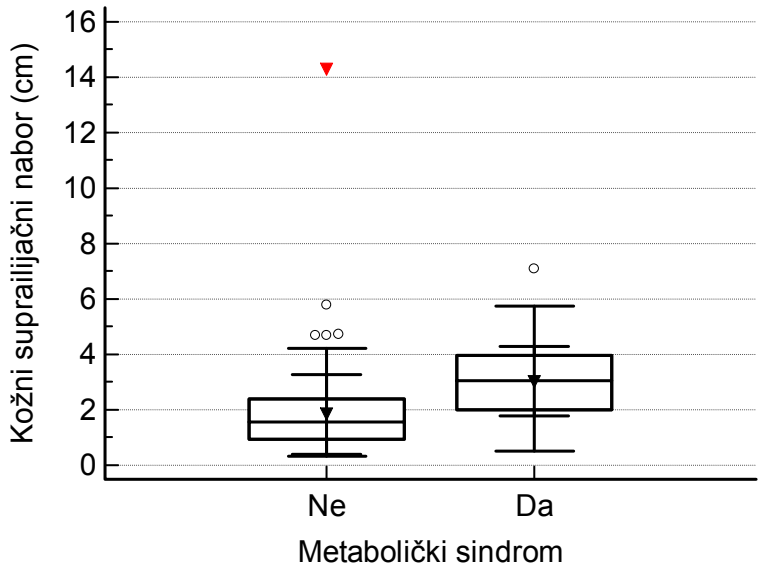

Slika 30. Kožni nabor nad bicepsom nadlaktice u ispitanica s obzirom na metabolički sindrom pri kontrolnom pregledu



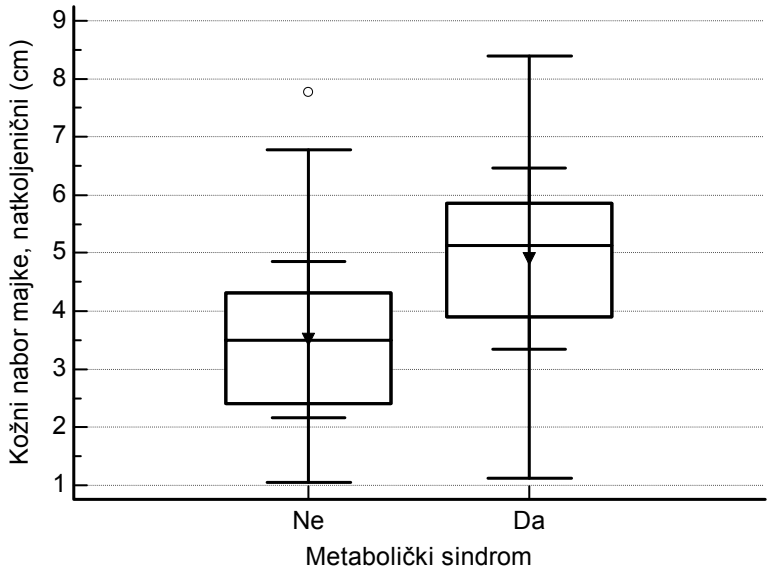

Slika 31. Kožni nabor nad tricepsom nadlaktice u ispitanica s obzirom na metabolički sindrom pri kontrolnom pregledu




Slika 32. Supskapularni kožni nabor u ispitanica s obzirom na metabolički sindrom pri kontrolnom pregledu




Slika 33. Suprailijačni kožni nabor u ispitanica s obzirom na metabolički sindrom pri kontrolnom pregledu




Slika 34. Kožni nabor natkoljenice u ispitanica s metaboličkim sindromom i bez njega

Nađena je statistički znakovita razlika u indeksu tjelesne mase djece s obzirom na metabolički sindrom u ispitanica pri kontrolnom pregledu (tablica 71.). Razlike u dobi majke nije bilo s obzirom na metabolički sindrom (Z = -1,333, P = 0,193), ali je postojala blaga razlika u dobi djece (u prosjeku 5 mjeseci, Z = -3,087, P = 0,002).

Tablica 71. Indeks tjelesne mase djece s obzirom na metabolički sindrom pri kontrolnom pregledu

| | Metabolički sindrom | N | $\bar{X}$ | SD | t | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ITM djeteta ($kg/m^2$) | Ne | 154 | 22,40 | 5,36 | 2,260 | 0,025 |
| | Da | 97 | 21,39 | 4,81 | | |

N – broj ispitanica, $\bar{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, t – vrijednost Studentova t-testa zavisnih uzoraka, P – statistička vjerojatnost

Između skupine ispitanica koje su pri kontrolnom pregledu imale metabolički sindrom i skupine ispitanica koje ga nisu imale nije bilo znakovite razlike u prosječnom porastu tjelesne mase tijekom trudnoće, kako je prikazano u tablici 72.

Tablica 72. Porast tjelesne mase ispitanica tijekom trudnoće s obzirom na metabolički sindrom ustanovljen pri kontrolnom pregledu

| | Metabolički sindrom | N | $\overline{X}$ | SD | t | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Porast tjelesne mase tijekom trudnoće (kg) | Ne | 154 | 13,02 | 5,15 | 0,065 | 0,948 |
| | Da | 97 | 12,97 | 7,05 | | |

N – broj ispitanica, $\overline{X}$ – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, t – vrijednost Studentova t-testa zavisnih uzoraka, P – statistička vjerojatnost

Postojala je razlika u prosječnoj koncentraciji glukoze natašte i tijekom opterećenja glukozom u ispitanica s metaboličkim sindromom i bez njega. Prosječne razlike u koncentracijama nisu bile klinički značajne (tablica 73.).

Tablica 73. Prosječne koncentracije glukoze natašte i tijekom oGT-testa u ispitanica s metaboličkim sindromom i bez sindroma

| | Metabolički sindrom | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | Z | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| GUP ispitanice natašte (mmol/L) | Ne | 154 | 4,75 | 4,40 | 5,10 | -5,131 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 5,20 | 4,70 | 5,80 | | |
| oGTT-30' (mmol/L) | Ne | 154 | 8,50 | 7,10 | 9,30 | -2,726 | 0,006 |
| | Da | 97 | 8,80 | 7,90 | 9,90 | | |
| oGTT-60' (mmol/L) | Ne | 154 | 8,20 | 7,10 | 9,40 | -3,665 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 9,50 | 7,70 | 10,50 | | |
| oGTT-120' (mmol/L) | Ne | 154 | 6,50 | 5,60 | 7,10 | -3,582 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 6,90 | 6,00 | 8,10 | | |

GUP – glukoza u plazmi, N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, Z – vrijednost testa (Mann-Whitney), P – statistička vjerojatnost

Statistički znakovit, ali klinički beznačajno veći postotak $HbA_{1c}$ imale su ispitanice s metaboličkim sindromom u odnosu prema ispitanicama bez metaboličkog sindroma (tablica 74.).

Tablica 74. Postotak $HbA_{1c}$ u ispitanica s obzirom na metabolički sindrom

| | Metabolički sindrom | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | Z | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $HbA_{1c}$ (%) | Ne | 154 | 5,60 | 5,40 | 5,90 | -3,693 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 5,80 | 5,50 | 6,10 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, Z – vrijednost testa (Mann-Whitney), P – statistička vjerojatnost

Inzulinska rezistencija natašte bila je veća u ispitanica s metaboličkim sindromom (tablica 75.).

Tablica 75. Inzulinska osjetljivost i rezistencija u ispitanica s metaboličkim sindromom i bez njega pri kontrolnom pregledu

| | Metabolički sindrom | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | Z | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % B (funkcija β-stanica gušterače) natašte | Ne | 154 | 146,35 | 123,50 | 189,50 | -0,191 | 0,848 |
| | Da | 97 | 147,20 | 116,30 | 214,90 | | |
| % S (inzulinska osjetljivost) natašte | Ne | 154 | 57,50 | 49,80 | 77,00 | -5,649 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 46,20 | 30,40 | 57,00 | | |
| HOMA IR2 natašte | Ne | 154 | 1,74 | 1,30 | 2,01 | -5,635 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 2,16 | 1,75 | 3,29 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, Z – vrijednost testa (Mann-Whitney), P – statistička vjerojatnost

Također, postojala je razlika u inzulinskoj osjetljivosti i rezistenciji dva sata nakon opterećenja glukozom s obzirom na metabolički sindrom. Rezistencija je bila veća u ispitanica s metaboličkim sindromom (tablica 76.).

Tablica 76. Inzulinska osjetljivost i rezistencija dva sata nakon opterećenja glukozom u ispitanica s obzirom na metabolički sindrom pri kontrolnom pregledu

| Metabolički sindrom | | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | Z | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| % B (funkcija β-stanica gušterače) natašte (120' oGTT) | Ne | 154 | 140,45 | 116,10 | 193,50 | -1,064 | 0,287 |
| | Da | 97 | 132,60 | 105,00 | 177,70 | | |
| % S (inzulinska osjetljivost) natašte (120' oGTT) | Ne | 154 | 27,30 | 24,20 | 31,70 | -5,778 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 21,70 | 16,60 | 27,30 | | |
| HOMA IR2 120' oGT-test | Ne | 154 | 3,66 | 3,11 | 4,13 | -5,829 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 4,61 | 3,66 | 6,02 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, Z – vrijednost testa (Mann-Whitney), P – statistička vjerojatnost

U tablici 77. prikazan je udio ispitanica između skupina s poremećajem glikemije natašte, odnosno tolerancije glukoze te ispitanica s dijabetesom tipa 2 s obzirom na metabolički sindrom pri kontrolnom pregledu.

Tablica 77. Udio poremećaja glikemije natašte, odnosno tolerancije glukoze te ispitanica s dijabetesom tipa 2 s obzirom na metabolički sindrom

| Metabolički sindrom | | Glikemija | | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Uredna | Poremećaj natašte/tolerancije | Dijabetes tipa 2 | |
| Ne | N (%) | 141 (91,6) | 11 (7,1) | 2 (1,3) | 154 (61,4) |
| Da | N (%) | 53 (54,6) | 29 (29,9) | 15 (15,5) | 97 (38,6) |
| Ukupno | N (%) | 194 (77,3) | 40 (15,9) | 17 (6,8) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 47,462$, $P < 0,001$

*post hoc*:

*Uredna glikemija:* $\chi^2 = 32,554$, $P < 0,001$

*Poremećaj natašte/tolerancije:* $\chi^2 = 1,208$, $P < 0,272$

*Dijabetes tipa 2:* $\chi^2 = 0,296$, $P < 0,587$

Od 97 ispitanica s metaboličkim sindromom 19 ispitanica (19,6%) imalo je poremećaj glikemije natašte, a samo jedna ispitanica s poremećajem glikemije natašte nije imala metabolički sindrom (tablica 78.).

Tablica 78. Poremećaj glikemije natašte između skupina ispitanica podijeljenih s obzirom na metabolički sindrom

| Metabolički sindrom | | Poremećena glikemija natašte | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| Ne | N (%) | 153 (99,4) | 1 (0,6) | 154 (61,4) |
| Da | N (%) | 78 (80,4) | 19 (19,6) | 97 (38,6) |
| Ukupno | N (%) | 231 (92,0) | 20 (8,0) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 29,108$, $P < 0,001$

Metabolički sindrom i poremećenu toleranciju glukoze imalo je 38 ispitanica (39,2%) od 97 u kojih se razvio metabolički sindrom (tablica 79.). Poremećena tolerancija glukoze bila je prisutna u 12 (7,8%) ispitanica u skupini bez metaboličkog sindroma pri kontrolnom pregledu.

Tablica 79. Poremećena tolerancija glukoze između skupina ispitanica podijeljenih s obzirom na metabolički sindrom

| Metabolički sindrom | | Poremećena tolerancija glukoze | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| Ne | N (%) | 142 (92,2) | 12 (7,8) | 154 (61,4) |
| Da | N (%) | 59 (60,8) | 38 (39,2) | 97 (38,6) |
| Ukupno | N (%) | 201 (80,1) | 50 (19,9) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 36,744$, $P < 0,001$

Udio arterijske hipertenzije u skupini ispitanica s metaboličkim sindromom bio je 30,9%, dok je u skupini ispitanica bez metaboličkog sindroma udio ispitanica s arterijskom hipertenzijom bio svega 2,6%. U tablici 80. prikazan je udio ispitanica s arterijskom hipertenzijom s obzirom na metabolički sindrom pri kontrolnom pregledu.

Tablica 80. Udio arterijske hipertenzije između skupina ispitanica s obzirom na metabolički sindrom

| Metabolički sindrom | | Arterijska hipertenzija | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| Ne | N (%) | 150 (97,4) | 4 (2,6) | 154 (61,4) |
| Da | N (%) | 67 (69,1) | 30 (30,9) | 97 (38,6) |
| Ukupno | N (%) | 217 (86,5) | 34 (13,5) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 40,788$, $P < 0,001$

U žena s razvijenim metaboličkim sindromom naviku pušenja ima 54,6% (tablica 81.).

Tablica 81. Udio pušačica s metaboličkim sindromom pri kontrolnom pregledu

| Metabolički sindrom | | Konzumacija duhana poslije trudnoće | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| Ne | N (%) | 104 (67,5) | 50 (32,5) | 154 (61,4) |
| Da | N (%) | 44 (45,4) | 53 (54,6) | 97 (38,6) |
| Ukupno | N (%) | 148 (59,0) | 103 (41,0) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 12,091$, $P = 0,001$

Koncentracije HDL-a ≤ 1,29 mmol/L u žena s metaboličkim sindromom ima 53,6% ispitanica (tablica 82.).

Tablica 82. Udio ispitanica s HDL-om ≤ 1,29 mmol/L s obzirom na metabolički sindrom

| Metabolički sindrom | | HDL ≤ 1,29 mmol/L | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| Ne | N (%) | 140 (90,9) | 14 (9,1) | 154 (61,4) |
| Da | N (%) | 45 (46,4) | 52 (53,6) | 97 (38,6) |
| Ukupno | N (%) | 185 (73,7) | 66 (26,3) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 60,857$, $P < 0,001$

Koncentracije TAG-a ≤ 1,7 mmol/L u žena s metaboličkim sindromom ima 63,9% ispitanica (tablica 83.).

Tablica 83. Udio ispitanica s TAG-om ≤ 1,7 mmol/L s obzirom na metabolički sindrom pri kontrolnom pregledu

| Metabolički sindrom | | TAG ≤ 1,7 mmol/L | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| Ne | N (%) | 145 (94,2) | 9 (5,9) | 154 (61,4) |
| Da | N (%) | 35 (36,1) | 62 (63,9) | 97 (38,6) |
| Ukupno | N (%) | 180 (71,7) | 71 (28,3) | 251 (100) |

TAG – trigliceridi, N – broj ispitanica, $\chi^2 = 98,944$, $P < 0,001$

Prije trudnoće naviku pušenja imalo je 58,8% ispitanica u kojih se poslije razvio metabolički sindrom (tablica 84.).

Tablica 84. Udio ispitanica s navikom pušenja prije trudnoće s obzirom na metabolički sindrom poslije trudnoće

| Metabolički sindrom | | Pušenje duhana prije trudnoće | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| Ne | N (%) | 91 (59,1) | 63 (40,9) | 154 (61,4) |
| Da | N (%) | 40 (41,2) | 57 (58,8) | 97 (38,6) |
| Ukupno | N (%) | 131 (52,2) | 120 (47,8) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 7,603$, $P = 0,006$

Za vrijeme trudnoće naviku pušenja imalo je 40,2% ispitanica u kojih se poslije trudnoće razvio metabolički sindrom (tablica 85.).

Tablica 85. Udio ispitanica s navikom pušenja tijekom trudnoće i metaboličkim sindromom pri kontrolnom pregledu

| Metabolički sindrom | | Pušenje duhana za vrijeme trudnoće | | Ukupno |
|---|---|---|---|---|
| | | Ne | Da | |
| Ne | N (%) | 112 (72,7) | 42 (27,3) | 154 (61,4) |
| Da | N (%) | 58 (59,8) | 39 (40,2) | 97 (38,6) |
| Ukupno | N (%) | 170 (67,7) | 81 (32,3) | 251 (100) |

N – broj ispitanica, $\chi^2 = 4,555$, $P = 0,033$

Koncentracija adiponektina bila je niža u skupini ispitanica s metaboličkim sindromom. Koncentracije leptina, IL-6 i PAI-1 te koncentracije C-peptida natašte i dva sata poslije opterećenja glukozom bile su znakovito više (tablica 86.).

Tablica 86. Koncentracije pojedinih adipokina i C-peptida u ispitanica s obzirom na metabolički sindrom

| Metabolički sindrom | | N | Medijan | 25. P. | 75. P. | Z | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Konc. adiponektina (ng/mL) | Ne | 154 | 7692,00 | 5109,00 | 9875,00 | -7,267 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 4211,00 | 2068,00 | 5109,00 | | |
| Konc. PAI-1 (ng/mL) | Ne | 154 | 11,36 | 8,59 | 14,70 | -7,517 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 16,01 | 14,24 | 17,96 | | |
| Konc. IL-6 (pg/mL) | Ne | 154 | 3,99 | 3,15 | 4,94 | -5,104 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 5,49 | 3,99 | 7,14 | | |
| Konc. leptina (pg/mL) | Ne | 154 | 16248,25 | 10475,62 | 21810,93 | -8,152 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 32251,54 | 23085,19 | 41245,45 | | |
| Konc. C-peptida natašte (nmol/L) | Ne | 154 | 0,81 | 0,59 | 0,95 | -5,027 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 0,98 | 0,78 | 1,42 | | |
| Konc. C-peptida oGTT 120' (nmol/L) | Ne | 154 | 1,55 | 1,35 | 1,76 | -5,202 | < 0,001 |
| | Da | 97 | 1,87 | 1,52 | 2,26 | | |

N – broj ispitanica, 25. P. – 75. P. – 25. – 75. percentila, Z – vrijednost testa (Mann-Whitney), P – statistička vjerojatnost

U model binarne logističke regresije uključene su koncentracije leptina, adiponektina, IL-6, PAI-1, HOMA IR2 natašte i HOMA IR2 120 minuta poslije opterećenja glukozom te indeks tjelesne mase. Od ukupnog uzorka 80,5% nastanka metaboličkog sindroma može se objasniti ovim modelom.

Najveći omjer šansa u predikciji metaboličkog sindroma imala je varijabla HOMA IR2 120 minuta poslije opterećenja glukozom te indeks tjelesne mase i koncentracija PAI-1 (tablica 87.).

Tablica 87. Logistička regresija s obzirom na nastanak metaboličkog sindroma

| | | | 95%-tni IP | |
|---|---|---|---|---|
| | B (SE) | OR | Donji | Gornji |
| Konstanta | -7,90 (1,15) | | | |
| ITM sada | 0,2 (0,04) | 1,22 | 1,16 | 1,33 |
| HOMA IR2 120 min. poslije opterećenja glukozom | 0,65 (0,25) | 1,91 | 1,17 | 3,13 |
| PAI-1 | 0,23 (0,05) | 1,25 | 1,12 | 1,39 |

$R^2$ = 0,414 (Cox & Snell), 0,562 (Nagelkerke)

Model $\chi^2$ (1) = 134,167; P < 0,001, prije modela 61,4% uzorka, poslije 80,5%

Istim modelom binarne logističke regresije provjeren je prediktorni utjecaj pojedinih varijabla na razvoj poremećaja glukoze kasnije u životu. Varijable uključene u model bile su: koncentracija leptina, adiponektina, IL-6, PAI-1 te indeks tjelesne mase. Model je prema izračunu obuhvatio 76,9% ukupnog uzorka.

Najveći omjer šansa u predikciji poremećaja metabolizma glukoze imao je indeks tjelesne mase (tablica 88.).

Tablica 88. Logistička regresija s obzirom na nastanak poremećaja metabolizma glukoze

| | | | 95%-tni IP | |
|---|---|---|---|---|
| | B (SE) | OR | Donji | Gornji |
| Konstanta | -4,10 (1,03) | | | |
| ITM pri kontr. pregledu | 0,8 (0,04) | 1,08 | 1,01 | 1,16 |

$R^2$ = 0,067 (Cox & Snell); 0,101 (Nagelkerke)

Model $\chi^2(1)$ = 17,312; P = 0,004; prije modela 77,3% uzorka, poslije 76,9%

U tablici 89. prikazani su koeficijenti povezanosti pojedinih varijabla i metaboličkog sindroma. Može se uočiti povezanost indeksa tjelesne mase i metaboličkog sindroma, koncentracije triglicerida i metaboličkog sindroma, kao i koncentracije PAI-1 te leptina i metaboličkog sindroma. Negativna povezanost ustanovljena je za koncentracije adiponektina i metaboličkog sindroma te koncentracije HDL-a i metaboličkog sindroma.

Tablica 89. Povezanosti pojedinih varijabla i metaboličkog sindroma u ispitanica (broj ispitanica za sve varijable je 251)

| | | Metabolički sindrom |
|---|---|---|
| ITM (kg/m$^2$) pri kontr. pregledu | r | 0,538 |
| | P | < 0,001 |
| HOMA IR2 natašte | r | 0,351 |
| | P | < 0,001 |
| Trigliceridi (mmol/L) | r | 0,580 |
| | P | < 0,001 |
| HDL (mmol/L) | r | -0,426 |
| | P | < 0,001 |
| Konc. adiponektina (ng/mL) | r | -0,384 |
| | P | < 0,001 |
| Konc. PAI-1 (ng/mL) | r | 0,479 |
| | P | < 0,001 |
| Konc. leptina (pg/mL) | r | 0,460 |
| | P | < 0,001 |
| Konc. C-peptida natašte (nmol/L) | r | 0,323 |
| | P | < 0,001 |
| Konc. C-peptida oGTT 120' (nmol/L) | r | 0,361 |
| | P | < 0,001 |

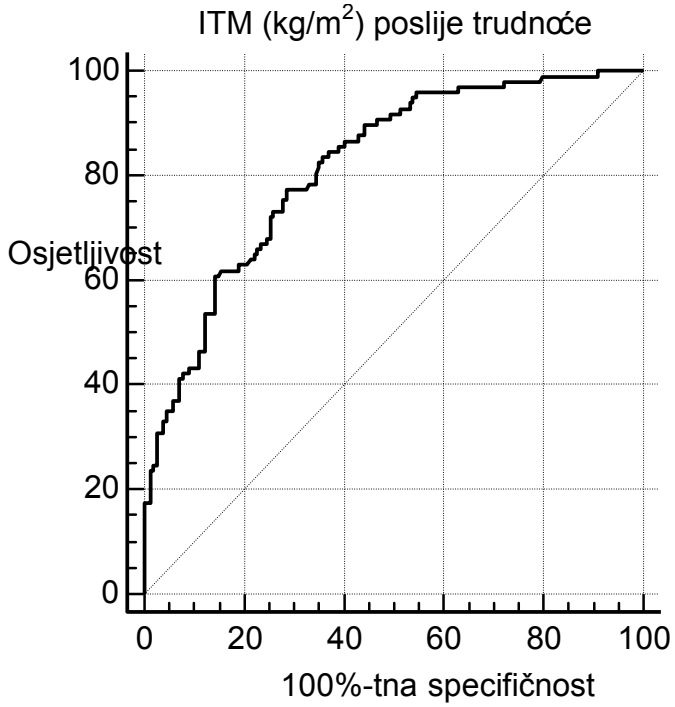
Analizirajući pojedine varijable povezane s nastankom metaboličkog sindroma, s obzirom na povezanosti indeksa tjelesne mase i metaboličkog sindroma učinjena je analiza ROC (engl. *Receiver Operating Characteristic*) te prikazana osjetljivost i specifičnost vrijednosti ITM-a kao prediktora metaboličkog sindroma. Površina ispod krivulje uz osjetljivost od 77,32% i specifičnost od 71,43% prikazana je u tablici 90. Slikom 35. prikazana je krivulja dobivena ROC-analizom.

Tablica 90. Vrijednosti parametara ROC-analize ITM-a kao prediktora u nastanku metaboličkog sindroma poslije trudnoće

| | |
|---|---|
| Površina ispod krivulje | 0,83 |
| Standardna pogreška* | 0,03 |
| 95%-tni interval pouzdanosti** | 0,76 – 0,86 |
| Vrijednost Z-testa | 11,913 |
| P | < 0,001 |
| Youden indeks J | 0,488 za ITM > 27,7kg/$m^2$ |
| Osjetljivost testa (95%-tni IP) | 77,32 (67,7 – 85,2) |
| Specifičnost testa (95%-tni IP) | 71,43 (63,6 – 78,4) |

**DeLong i sur., 1988.*

***Binomialni efekt*




Slika 35. Površina ispod krivulje ITM-a kao prediktora za nastanak metaboličkog sindroma u ispitanica s GDM-om u anamnezi

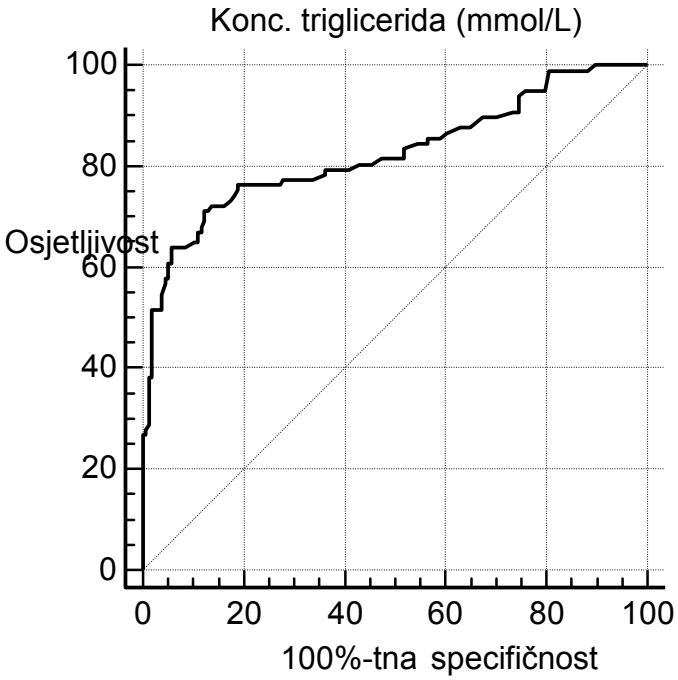
Slična je analiza učinjena za koncentraciju triglicerida koja je znakovito bila povezana s metaboličkim sindromom (r = 0,58, P < 0,001, N = 251). Prikazane su osjetljivost i specifičnost testa u kojem je koncentracija triglicerida rabljena kao prediktorna u razvoju metaboličkog sindroma. Površina ispod krivulje uz osjetljivost od 77,32% i specifičnost od 71,43% prikazana je u tablici 91. Slikom 36. prikazana je krivulja dobivena ROC-analizom.

Tablica 91. Vrijednosti parametara ROC-analize ITM-a kao prediktora u nastanku metaboličkog sindroma poslije trudnoće

| | |
|---|---|
| Površina ispod krivulje | 0,83 |
| Standardna pogreška* | 0,03 |
| 95%-tni interval pouzdanosti** | 0,77 – 0,87 |
| Vrijednost Z-testa | 11,056 |
| P | < 0,001 |
| Youden indeks J | 0,589 za TAG > 1,51 mmol/L |
| Osjetljivost testa (95%-tni IP) | 71,13 (61,0 – 79,9) |
| Specifičnost testa (95%-tni IP) | 87,66 (81,4 – 92,4) |

**DeLong i sur., 1988.*

***Binomialni efekt*




Slika 36. Površina ispod krivulje koncentracije triglicerida kao prediktora za nastanak metaboličkog sindroma u ispitanica s GDM-om u anamnezi

# 6. RASPRAVA

Dosadašnja provedena istraživanja u svijetu o dugoročnim posljedicama GDM-a vrlo su različita s obzirom na dužinu vremena praćenja, metode, etničku pripadnost istraživanih skupina, dijagnostičke kriterije upotrijebljene tijekom trudnoće i poslije, a spomenute razlike dovele su do teškoća prilikom usporedbe i objašnjavanja rezultata. Pojedini pregledni radovi upozorili su na važnost praćenja žena s GDM-om zbog povećanog rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti. Postoje opisi iz ne tako davne 1937. godine u kojima se osobama oboljelim od dijabetesa nije preporučivalo stupanje u bračnu zajednicu, a pokušaji stvaranja potomstva čak su i zabranjivani prema tadašnjima mišljenjima struke. Stajališta iznesena u spomenutom vremenu temeljila su se na istraživanjima provedenima na osobama oboljelima od dijabetesa tipa 1. Današnji je rastući problem pretilost, žene svoju trudnoću postižu u kasnijoj životnoj dobi, a indeks tjelesne mase žena reproduktivne dobi u porastu je. U prošlosti su postojala razdoblja u kojima je u bračnu zajednicu vrlo rado prihvaćana žena za koju bi se danas moglo reći da boluje od morbidne pretilosti. Uzevši u obzir činjenicu da u pojedinim sredinama postoje i dalje takva mišljenja, a i podatke da suvremeni način života ne ostavlja mnogo vremena za zdrave životne navike, pretilost i poremećaji metabolizma ugljikohidrata nalaze posebno mjesto i u perinatologiji. Patofiziologija GDM-a uvelike je slična onoj u dijabetesu tipa 2, naravno, imajući u vidu hormone koji nastaju u trudnoći, kao i svu dinamiku hormonskih promjena napredovanjem trudnoće. Dijabetes tipa 2 povezan je s pretilošću pa bi za budućnost bilo dobro naći rani i pouzdani biljeg, tj. prediktor razvoja bolesti. Već je spomenut porast prevalencije dijabetesa i pretilosti, a pooštravanjem kriterija za postavljanje dijagnoze GDM-a može se očekivati sve veći broj novooboljelih trudnica. IDF procjenjuje da je oko 21,4 milijuna trudnica tijekom 2013. godine bilo izloženo nekom obliku hiperglikemije tijekom trudnoće, a to uključuje oko 16,8% živorođene djece iz spomenutih trudnoća (13). Slaba tjelesna aktivnost, pretilost, loše prehrambene navike, veća dob, prisutnost dijabetesa u obitelji, hiperglikemija tijekom trudnoće s utjecajem na dijete, sve su to rizični čimbenici za nastanak dijabetesa tipa 2 i s njim povezanih kardiometaboličkih bolesti.

Skupine ispitanica u ovom istraživanju bile su statistički gledano pogodne za kvalitetnu analizu. Gledajući skupine ispitanica podijeljene s obzirom na vrijeme proteklo od porođaja do kontrolnog pregleda i njihov indeks tjelesne mase prije trudnoće, uočili smo da znakovita razlika u indeksu tjelesne mase prije trudnoće ne postoji. Analizom razlika u prosječnim indeksima tjelesne mase poslije trudnoće uočava se da je znakovita razlika postojala u svim skupinama osim u prvoj skupini ispitanica, odnosno onoj u razdoblju od šest mjeseci poslije porođaja. Ovakav rezultat u skladu je s rezultatima drugih istraživača i govori u prilog tendenciji debljanja.

Nepostojanje razlika u antropometrijskim mjerenjima između skupina ispitanica podijeljenih s obzirom na razdoblje proteklo od porođaja do kontrolnog pregleda govori u prilog tomu da se radi o izjednačenoj raspodjeli ispitanica i samim time kvaliteti dobivenih podataka. U ukupnom uzorku ispitanica opseg struka ≥ 80 cm kao osnovni uvjet za metabolički sindrom prema definiciji IDF-a imalo je čak 70% ispitanica. Učestalost poremećaja metabolizma glukoze raste s vremenom poslije trudnoće; oko 8% žena nije imalo uredne vrijednosti glukoze natašte ili u oralnom testu opterećenja glukozom. Ta je učestalost bila veća u skupini ispitanica do jedne godine poslije porođaja, s trendom usporenog rasta udjela ispitanica s poremećajem metabolizma glukoze dvije i pet godina poslije porođaja. Naime, 29% ispitanica u skupini dvije godine poslije porođaja te 30,9% ispitanica u skupini pet godina poslije porođaja su imalo je poremećaj glikemije natašte, odnosno poremećenu toleranciju glukoze ili dijabetes tipa 2. Ovaj rezultat u skladu je s većinom dosadašnjih istraživanja. Kim i suradnici pokazali su najveću kumulativnu incidenciju dijabetesa tipa 2 oko pete godine poslije porođaja (196). Jedino je Albareda našao najveću kumulativnu incidenciju oko 11 godina poslije porođaja (188). Pet godina nakon porođaja svaka deseta žena imala je poremećaj glikemije natašte. Mnogo češće od tog poremećaja ispitanice su imale poremećenu toleranciju glukoze. Nju je imalo 24,6% ispitanica u skupini dvije godine poslije porođaja, odnosno 27,3% ispitanica u skupini pet godina poslije porođaja do kontrolnog pregleda.

Vidljivo je da se nakon porođaja početni trend porasta poremećaja tolerancije glukoze usporava te da se to usporavanje preklapa s porastom učestalosti dijabetesa tipa 2 u ispitanica. Taj tip nije imala nijedna ispitanica u prvom razdoblju

praćenja, a oko 8% imalo je poremećenu toleranciju glukoze. No, pet godina poslije poroñaja 16,4% ispitanica imalo je poremećenu toleranciju glukoze, a 14,5% imalo je dijabetes tipa 2. Ovom podatku treba dodati i onaj o udjelu glikiranog hemoglobina ≥ 6%. On je u ukupnom uzorku iznosio 29,5%, s najvećom učestalošću od 40,6% u ispitanica dvije godine poslije poroñaja. Inzulinska rezistencija natašte bila je najveća u skupinama ispitanica dvije i pet godina poslije poroñaja, statistički znakovito veća od vrijednosti ispitanica u prve dvije skupine. Gotovo jednake odnose učestalosti pokazale su osjetljivost i rezistencija na inzulin dva sata poslije opterećenja glukozom. Posljednje dvije ispitivane skupine imale su veću inzulinsku rezistenciju u usporedbi s prve dvije skupine.

Učestalost metaboličkog sindroma pokazala je sličnu raspodjelu. Učestalost je udvostručena, počevši od četvrtine ispitanica šest mjeseci od poroñaja do kontrolnog pregleda pa do njih 49,1% u razdoblju od pet godina nakon trudnoće opterećene GDM-om. Nije bilo statistički znakovite razlike u udjelima metaboličkog sindroma dvije (46,4%) i pet godina poslije poroñaja, što govori u prilog postizanju platoa u razdoblju od dvije do pet godina poslije poroñaja. Učestalost metaboličkog sindroma u svih ispitanica s GDM-om u anamnezi bila je 38,6%, što je približno rezultatima danskih autora (43,5%) opisanim u uvodnom dijelu disertacije, ali i drugih koji opisuju ispitanice bjelačke populacije (30 – 35%) (184). Osobe oboljele od metaboličkog sindroma pod većim su rizikom od nastanka kardiovaskularnih bolesti. Nekoliko istraživanja napravljeno je u svrhu otkrivanja je li rizik od kardiovaskularnih bolesti povećan zbog prisutnoga metaboličkog sindroma, odnosno jesu li komponente koje čine metabolički sindrom čimbenik rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti. Malik i suradnici usporedili su ljude bez rizika i one s dvije ili tri komponente metaboličkog sindroma. Prema njihovim rezultatima postoji 2,1-put veći rizik od kardiovaskularnih bolesti kad su prisutne dvije ili tri komponente te 3,5 puta veći rizik ako su prisutne četiri ili pet komponenata metaboličkog sindroma (217). I drugi su istraživači potvrdili da rizik raste proporcionalno broju komponenata metaboličkog sindroma prisutnih u osobe (218 – 220).

Hiperglikemija, niže koncentracije HDL-a i hipertenzija kao komponente metaboličkog sindroma prema nekim su autorima veći rizični čimbenici za nastanak kardiovaskularnih bolesti u usporedbi s povišenim koncentracijama triglicerida i s

pretilosti. McNeillovi rezultati pokazuju da su niža koncentracija HDL-a i povišen krvni tlak povezani s nastankom kardiovaskularnih bolesti (218).

Slično kao u našem istraživanju, Malik je sa suradnicima poremećaj metabolizma glukoze podijelio na poremećaj glikemije natašte, poremećenu toleranciju glukoze i dijabetes tipa 2. U svojem je istraživanju našao da je dijabetes tipa 2 veći rizični čimbenik za nastanak kardiovaskularne bolesti i smrtnost nego metabolički sindrom (217). Stern je sa suradnicima pokazao povezanost metaboličkog sindroma i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, ali najviše zbog dijabetesa tipa 2 kao komponente metaboličkog sindroma. Pri poboljšanju glikemije smanjio se utjecaj metaboličkog sindroma na smrtnost (221). Hunt je sa suradnicima slično pokazao za poremećenu glikemiju natašte, uspoređujući ju s ostalim komponentama metaboličkog sindroma (222). S obzirom na opisano, bilo bi jako dobro znati hijerarhijski poredak komponenata metaboličkog sindroma u vezi s rizikom koji one znače za nastanak kardiovaskularnih bolesti.

Poremećaj metabolizma glukoze usko je povezan s poremećajem metabolizma masti. U ljudi kojima je oštećen metabolizam glukoze češće se nalaze patološke vrijednosti u lipidogramu. Povezanost masnog tkiva, inzulinske osjetljivosti i masti neupitna je. U rezultatima ovog istraživanja pokazane su znakovite razlike u koncentracijama HDL-a i LDL-a. Prosječna vrijednost koncentracije HDL-a s vremenom se snižavala i bila je najniža u skupini ispitanica pet godina poslije poroñaja. Obrnut trend imala je koncentracija LDL-a, koja je statistički znakovito viša bila u skupini ispitanica pet godina poslije poroñaja nego u ostalim skupinama. Ravi Retnakaran i suradnici našli su niže koncentracije HDL-a i više koncentracije triglicerida u ispitanica s GDM-om u anamnezi nego u ispitanica čija trudnoća nije bila opterećena GDM-om (199). Prema nekim autorima, GDM je nezavisni prediktor koncentracija kolesterola, LDL-a i triglicerida (223).

Literaturni podaci o adiponektinu govore u prilog zaštitnoj ulozi očuvanja inzulinske osjetljivosti (58, 67, 73, 81). U ljudi koji imaju niže koncentracije adiponektina naña je veća učestalost obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti i poremećaja metabolizma glukoze (75, 78, 79). Bilo je i pokušaja davanja adiponektina u terapijske svrhe (65). Prosječna koncentracija adiponektina u ovom istraživanju bila

je najviša u skupini žena šest mjeseci poslije porođaja i ta je koncentracija bila znakovito viša nego u svim preostalim skupinama te je pokazivala trend sniženja s obzirom na vrijeme praćenja. Dugotrajna primjena adiponektina može smanjiti inzulinsku rezistenciju (65). Sniženjem koncentracije adiponektina s vremenom u ispitanica izostaje njegov povoljni učinak. Uzimajući u obzir ulogu adiponektina kao inhibitora jetrene glukoneogeneze, induktora beta-oksidacije u masnim stanicama, ali i zaštitnu ulogu za endotel (osobito multimernih oblika), ispitanice s nižom koncentracijom adiponektina mogu se opravdano svrstati u one s većim rizikom od nastanka kardiovaskularnih bolesti. Prema rezultatima istraživanja nekih autora, adiponektin je negativno povezan s inzulinskom rezistencijom i metaboličkom upalom (141, 224). Također, obrnuto je povezan i s drugim čimbenicima koji znače rizik od kardiovaskularnih bolesti, poput povišenoga krvnog tlaka, koncentracija LDL-a i triglicerida (225, 226).

Rezultati Pischona, Kojime i drugih autora pokazuju da je adiponektin velik i nezavisan čimbenik rizika obrnuto povezan s nastankom kardiovaskularnih bolesti (227 – 230). Koncentracija adiponektina povezana je s manjim rizikom od nastanka dijabetesa tipa 2, što pokazuje da u patofiziologiji dijabetesa tipa 2 adiponektin ima zaštitnu ulogu (81) i može biti pokazatelj rizika od njegova nastanka.

Nasuprot tomu PAI-1 dovodi do hipofibrinolize, stvaranja aterosklerotskih plakova, a koncentracije PAI-1 koje se sa starenjem povisuju u organizmu su u korelaciji s nastankom dijabetesa tipa 2, u prosjeku oko 5,2 godine poslije porođaja (108). Ispitanice u ovom istraživanju imale su trend povišenja koncentracija PAI-1 odmicanjem vremena nakon porođaja. Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su uključenost PAI-1 u razvoj pretilosti (88, 91). S obzirom na rezultate do sada objavljenih istraživanja možda bi se inhibicijom PAI-1 moglo djelovati na smanjenje pretilosti i povećanje osjetljivosti na djelovanje inzulina. Jasno je da u žena s GDM-om u anamnezi i povišenim koncentracijama PAI-1 postoji veći rizik od obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti (108, 109). Rezultati istraživanja s hiperinzulinemijskom euglikemijskom *clamp* tehnikom u zdravih ispitanika i ispitanika s dijabetesom tipa 2 pokazali su da je koncentracija PAI-1 povezana s inzulinskom rezistencijom, koncentracijama triglicerida, krvnim tlakom i antropometrijskim mjerama, stoga autori zaključuju da je PAI-1 čimbenik rizika od kardiovaskularnih bolesti (231).

Premda većina literaturnih podataka govori u prilog povišenju koncentracije leptina u osoba oboljelih ili pod rizikom od nastanka poremećaja metabolizma glukoze, masti i kardiovaskularnih bolesti (232), rezultati ovog istraživanja nisu pokazali znakovitu razliku u koncentracijama leptina između podskupina ispitanica podijeljenih temeljem razdoblja proteklog od porođaja do kontrolnog pregleda. Koncentracije leptina bile su više u žena s metaboličkim sindromom, većim indeksom tjelesne mase i u ispitanica s poremećajem metabolizma glukoze, ali nisu postojale razlike u skupinama ispitanica s obzirom na razdoblje od porođaja do kontrolnog pregleda. Ni izmjerene koncentracije IL-6 nisu bile znakovito različite u skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na vrijeme proteklo od porođaja do kontrolnog pregleda, već je statistička znakovitost bila granična (P = 0,051).

Indeks tjelesne mase ispitanica prije trudnoće nije se bitnije mijenjao tijekom petogodišnjeg razdoblja poslije porođaja. Naime, ispitanice koje su imale povećan ITM ujedno su i poslije trudnoće ostale sa sličnim ili većim ITM-om. U istraživanju Kew i suradnika opisano je razdoblje od prva tri mjeseca pa do godine dana poslije porođaja, u kojem je važno smanjiti višak tjelesne mase radi smanjenja njezina negativnog utjecaja na daljnji razvoj kardiometaboličkog rizika (233). U spomenutom istraživanju promatran je utjecaj promjene tjelesne mase poslije porođaja na zdravlje. Većina žena nije se vratila na svoju tjelesnu masu u prva tri mjeseca poslije porođaja, no velik dio njih to je uspio u razdoblju od 9 mjeseci. Dobivanje na tjelesnoj masi umjesto gubitka zaostalog viška nakon porođaja povezano je s razvojem hipertenzivnih poremećaja, smanjenjem učinka inzulina, nižim koncentracijama adiponektina i višim koncentracijama LDL-a (234, 235). Spomenuto povećanje indeksa tjelesne mase u ovom je istraživanju pokazalo slične odnose. Izmjerene koncentracije glukoze u plazmi, triglicerida, kolesterola, HDL-a i LDL-a te inzulinska rezistencija bile su više u skupinama pretilih ispitanica nego u ispitanica s urednim ITM-om. Izmjerena koncentracija adiponektina bila je niža u pretilih ispitanica, a izmjerene koncentracije leptina, IL-6 i PAI-1 bile su više u pretilih ispitanica nego u ispitanica s urednim ITM-om.

Jasna je povezanost indeksa tjelesne mase i antropometrijskih mjerenja pa su tako vrijednosti svih mjerenja bile u ovom istraživanju bez iznimke veće u ispitanica s većim indeksom tjelesne mase. Svi kožni nabori bili su veći u ispitanica

proporcionalno njihovim indeksima tjelesne mase s velikim vrijednostima koeficijenata povezanosti. Rezultatima ovog istraživanja pokazana je jasna povezanost indeksa tjelesne mase i metaboličkog sindroma. Indeks tjelesne mase može poslužiti kao prediktor nastanka metaboličkog sindroma. Za ITM od 27,7 kg/$m^2$ pokazana je osjetljivost testa od 77,32% i specifičnost testa od 71,43% za prisutnost metaboličkog sindroma.

Unos hrane i fizička aktivnost utječu na indeks tjelesne mase. S obzirom na povećanje unosa hrane, ali i sve prisutniji sedentarni način života, prosječan indeks tjelesne mase sve je veći. Stupnjevi su fizičke aktivnosti raznoliki, od uobičajenih dnevnih pokreta, aktivnosti na poslu, aktivnosti poput uređivanja vrta pa do organiziranog vježbanja poput trčanja, vožnje bicikla, plivanja, planinarenja, plesa ili vježba snage. Organizirane sportske aktivnosti najviše pridonose smanjenju masnog tkiva, a prema rezultatima nekih istraživanja, znakoviti rezultati postižu se za nekoliko mjeseci (236, 237), čak i bez promjene kalorijskog unosa. Problem je dugoročno pridržavanje zdravih životnih navika, pogotovo pretilih osoba. Istraživanja pokazuju da je lakše postići kratkoročni gubitak tjelesne mase (masnog tkiva), ali njezino održavanje ili daljnji gubitak masnog tkiva teže je postići te poslije nekog vremena rezultat izostaje (237 – 239). Vježbe snage mogu poboljšati osjetljivost na inzulin, što je vrlo važno u slučaju pretilosti (240).

Udio masti u području trbuha povezan je s dijabetesom tipa 2. Opseg trbuha i omjer opsega trbuha i bokova čimbenici su rizika od dijabetesa tipa 2, bez obzira na indeks tjelesne mase (241, 242). Naše istraživanje pokazuje povezanost triglicerida i metaboličkog sindroma. Slično kao i indeks tjelesne mase, za koncentraciju triglicerida od 1,51 mmol/L postojala je osjetljivost testa od 71,13% i specifičnost testa od 87,66% za prisutnost metaboličkog sindroma.

Koncentracije glukoze natašte bile su niže u ispitanica s urednim ITM-om, a statistički znakovito više bile su u skupinama s ITM-om 25 – 29,9 i ≥ 30 kg/$m^2$. Identične rezultate pokazale su koncentracije glukoze u plazmi dva sata poslije opterećenja glukozom. Pretile ispitanice imale su najmanju osjetljivost na inzulin, odnosno najveću vrijednost inzulinske rezistencije. U Nacionalnoj medicinskoj knjižnici SAD-a Nacionalnog instituta za zdravlje prilikom pretraživanja povezanosti

pretilosti i inzulinske rezistencije dobije se više od pedeset tisuća članaka, i to samo za razdoblje od dvije godine. Uzimajući u obzir povećan rizik od samoga GDM-a, zadržavanje povećane tjelesne mase te promjene u lipidogramu, žene s GDM-om u anamnezi i većim ITM-om višestruko su izložene nastanku inzulinske rezistencije kasnije u životu. K tomu, rezultati našeg istraživanja pokazuju da 43,7% pretilih žena puši prosječno do deset cigareta na dan. Koncentracije leptina, PAI-1 i IL-6 bile su znakovito povezane s ITM-om, a obrnutu proporcionalnost pokazale su koncentracije adiponektina. Učestalost poremećaja metabolizma glukoze u pretilih ispitanica bila je oko 35%. Oko 16% ispitanica koje su pretile imalo je poremećenu glikemiju natašte, a 28,7% poremećenu toleranciju glukoze. Pretilih ispitanica s dijabetesom tipa 2 bilo je 10 (11,5%). Svaka četvrta pretila ispitanica bolovala je od arterijske hipertenzije, a dvije od tri imale su metabolički sindrom. Komplikacije povezane s GDM-om mogle bi se dijelom objasniti povećanim indeksom tjelesne mase. Velik je broj žena s GDM-om pretežak ili pretio (243) pa bi zato veliku pozornost trebalo usmjeriti na promjene tjelesne mase tijekom trudnoće (244).

Ispitanice s poremećajem metabolizma glukoze imale su veće vrijednosti antropometrijskih parametara, kolesterola, triglicerida i LDL-a te niže koncentracije HDL-a, što jasno govori u prilog kardiometaboličkom riziku. Četiri od pet ispitanica s poremećenom glikemijom natašte, odnosno poremećajem tolerancije glukoze ili dijabetesom tipa 2 imale su opseg struka ≥ 80 cm. Promatrajući ispitanice s poremećajem metabolizma glukoze, uočavamo niže koncentracije adiponektina te više koncentracije leptina, PAI-1 i IL-6.

Prema rezultatima istraživanja objavljenog 2011. godine, sama makrosomija bez GDM-a nije nosila veći rizik od nastanka poremećaja metabolizma glukoze kasnije u životu (245). U našem istraživanju rizik od nastanka poremećaja metabolizma glukoze poslije porođaja makrosomnog djeteta iz trudnoće opterećene GDM-om bio je oko dva puta veći negoli za ispitanice u kojih novorođenčad nije bila makrosomna.

U istraživanju posljedica liječenja GDM-a inzulinom odnosno metforminom koji prolazi kroz posteljicu nije bilo razlike u ukupnoj količini masnog tkiva djece dvije godine poslije rođenja, ali su djeca čije su majke tijekom trudnoće liječene metforminom imala veći udio potkožnoga masnog tkiva nego djeca čije su majke

liječene inzulinom tijekom trudnoće. Zaključeno je da su potrebna daljnja istraživanja kako bi se odgovorilo hoće li djeca izložena metforminu imati manje visceralnoga masnog tkiva i biti osjetljivija na inzulin. Autori su, na osnovi rezultata, zaključili da je veća količina potkožnoga masnog tkiva prisutna zbog preraspodjele masti, odnosno smanjenja količine visceralnoga masnog tkiva. Ako bi liječenje metforminom rezultiralo manjom količinom visceralnoga masnog tkiva u djece, to bi dalo nove mogućnosti u borbi protiv pandemije dijabetesa (246).

Naviku pušenja imalo je 41% žena, a znakovitih razlika u prosječnom broju cigareta popušenih na dan između podskupina ispitanica podijeljenih s obzirom na vrijeme proteklo od porođaja do kontrolnog pregleda nije bilo. U prosjeku, žene koje su konzumirale duhan pušile su oko 10 cigareta na dan. Svaka četvrta majka koja doji ujedno i puši duhan. Svaka druga žena koja boluje od metaboličkog sindroma nakon GDM-a puši. Udio žena s metaboličkim sindromom poslije trudnoće, a koje su prije trudnoće pušile i nastavile s pušenjem poslije trudnoće bio je oko 59%. Oko 40% žena u kojih se nakon trudnoće razvio metabolički sindrom pušilo je tijekom trudnoće, što može upućivati na to da se radi o ispitanicama s velikom ovisnošću o nikotinu. Rezultati mnogih kliničkih randomiziranih istraživanja pokazali su da pušenje negativno utječe na endotel krvnih žila, dovodeći do ubrzanog razvoja ateroskleroze i stvarajući rizik od kardiovaskularnih bolesti (247 – 250). U ovom istraživanju rezultati pokazuju da ispitanice s GDM-om u anamnezi imaju povećan rizik od nastanka metaboličkih bolesti kasnije u životu i time od nastanka kardiovaskularnih bolesti, a riziku pridonosi štetna navika konzumacije duhana. Na ispitanice koje puše može se djelovati nizom aktivnosti. Time bi se smanjio ionako već velik rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti u životu žena s GDM-om u anamnezi.

Razvoju metaboličkog sindroma pridonijela je tjelesna masa trudnice, odnosno indeks tjelesne mase koji je i prije trudnoće i poslije nje ostao veći nego u žena bez metaboličkog sindroma. U međuvremenu, indeks tjelesne mase povećao se poslije trudnoće (s otprilike 29,7 na 31,6 kg/$m^2$). Ispitanice s metaboličkim sindromom imale su veće antropometrijske mjere, a nađena je i razlika u indeksima tjelesne mase djece (nije bilo razlike u dobi ispitanica i djece). S obzirom na to da nije bilo razlike u

porastu tjelesne mase tijekom trudnoće, vjerojatno je rizik od nastanka metaboličkog sindroma povećan samim ulaskom u trudnoću s većim ITM-om i njegovim kasnijim porastom. Prosječna inzulinska rezistencija natašte u žena s metaboličkim sindromom veća je od 2. Oko 30% ispitanica s metaboličkim sindromom imalo je poremećenu toleranciju glukoze, a oko 15% dijabetes tipa 2. Svaka treća žena s GDM-om u anamnezi i metaboličkim sindromom imala je povišen krvni tlak ili je uzimala antihipertenzivnu terapiju. U ispitanica s metaboličkim sindromom učestalost poremećaja u lipidogramu veća je nego u ispitanica s GDM-om u anamnezi, ali bez metaboličkog sindroma. Koncentracija triglicerida bila je gotovo dvostruko viša u žena s metaboličkim sindromom nego u ispitanica bez tog sindroma.

Većina žena netom nakon trudnoće opterećene GDM-om ima urednu glikemiju, ali imaju rizik od ponavljanja GDM-a ili dijabetesa tipa 2 kasnije u životu. Učestalost ponovnoga GDM-a je između 30 do 70% (251). Osim dobi ženama s GDM-om u anamnezi rizik od ponavljanja GDM-a ili nastanka dijabetesa tipa 2 donosi povećana tjelesna masa nakon trudnoće (252).

Ako se rano nakon porođaja ne provede testiranje na postojanje poremećaja tolerancije glukoze te odredi lipidni profil žene, propušta se izvrsna prilika za poboljšanje zdravstvenog stanja žene s GDM-om u anamnezi. Većina žena s GDM-om neće imati teže posljedice hiperglikemije odmah poslije porođaja. Pravodobno prepoznavanje žena s rizikom, liječenje i planiranje trudnoće poslije GDM-a važno je i za sljedeće trudnoće. Provođenje mjera u zdravstvenoj skrbi žena poslije trudnoće opterećene GDM-om korisno je i pruža mogućnost smanjenja učestalosti dijabetesa tipa 2 (253). Ne postoje podaci o incidenciji komplikacija, odnosno isplativosti liječenja dijabetesa u žena s GDM-om u anamnezi, a učestalost provođenja probira za dijabetes nakon porođaja jest malena.

# 7. ZAKLJUČAK

GDM povećava ženi rizik ne samo od nastanka dijabetesa tipa 2 već i od nastanka kardiovaskularnih bolesti u mlađoj dobi. Praćenje i daljnja skrb korisni su jer omogućuju selekciju ženske populacije s povećanim rizikom. Poremećaj metabolizma glukoze i masti, metabolički sindrom, upala i disfunkcija endotela postaju „vidljivi“ već nekoliko mjeseci poslije porođaja. Određivanje nekoliko laboratorijskih vrijednosti daje uviđaj u zdravstveno stanje žene s GDM-om u anamnezi i pruža kliničaru priliku da smišljenim pristupom umanji opisani rizik.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi potencijal dostupnih biomarkera rizika od dijabetesa, metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih promjena u žena s GDM-om u anamnezi.

U ovom istraživanju ispitanice su podijeljene u skupine s obzirom na vrijeme proteklo od porođaja do kontrolnog pregleda. Indeks tjelesne mase raste s dobi, najmanji indeks tjelesne mase imale su ispitanice šest mjeseci poslije porođaja, a najveći ispitanice u skupini pet godina poslije porođaja.
Struk ≥ 80 cm imalo je više od 72% ispitanica. Učestalost poremećaja glikemije također raste s dobi, a trend usporenja rasta incidencije poremećaja glikemije uočen je oko pete godine poslije porođaja. U skupini ispitanica šest mjeseci poslije porođaja nijedna ispitanica nije imala poremećaj glikemije natašte, 8,1% imalo je poremećenu toleranciju glukoze, a nijedna dijabetes tipa 2. U skupini ispitanica pet godina poslije porođaja poremećaj glikemije natašte imalo je 16,4% ispitanica, poremećenu toleranciju glukoze 27,3%, a dijabetes tipa 2 imalo je 14,5% ispitanica.
Uočeno je smanjenje učestalosti poremećaja glikemije natašte, odnosno tolerancije glukoze od druge do pete godine poslije porođaja, ali i porast incidencije dijabetesa tipa 2.
Metabolički sindrom imalo je 22,6% ispitanica šest mjeseci poslije porođaja, 36,9% ispitanica godinu dana poslije porođaja, 46,4% ispitanica u skupini dvije godine poslije porođaja i 49,1% ispitanica u skupini pet godina poslije porođaja. Ukupno je 38,6% ispitanica s GDM-om u anamnezi imalo metabolički sindrom.

Pretile ispitanice imale su veću inzulinsku rezistenciju. Poremećenu glikemiju natašte imalo je 16,1% pretilih ispitanica, poremećenu toleranciju glukoze imalo je 28,7% pretilih ispitanica te 11,5% dijabetes tipa 2. Od svih ispitanica koje su imale dijabetes tipa 2 njih 58,8% bilo je pretilo. Metabolički sindrom imalo je 11,3% ispitanica s urednim indeksom tjelesne mase, 38,8% ispitanica s prekomjernom tjelesnom masom imalo je metabolički sindrom, a čak 69% ispitanica koje su pretile imaju metabolički sindrom. Blizu 44% pretilih ispitanica je pušilo. Ukupno je 41% ispitanica s anamnezom GDM-a pušilo duhanske cigarete.

S poremećenom glikemijom natašte bilo je 16% pretilih ispitanica, s poremećenom tolerancijom glukoze bilo je 28,7% pretilih ispitanica i 11,5% pretilih ispitanica s dijabetesom tipa 2. Čak 54,6% pretilih ispitanica pušilo je duhan.

Oko 39% ispitanica s metaboličkim sindromom imalo je poremećenu toleranciju glukoze, 15,5% dijabetes tipa 2, odnosno 88,2% ispitanica s dijabetesom tipa 2 ujedno je imalo metabolički sindrom.

Koncentracije adipokina bile su različite među skupinama ispitanica podijeljenih s obzirom na vrijeme od porođaja do kontrolnog pregleda, indeks tjelesne mase te metabolički sindrom. Najvišu koncentraciju adiponektina imale su ispitanice šest mjeseci poslije porođaja, a najnižu ispitanice u skupini pet godina poslije porođaja. Koncentracija leptina pokazala je suprotnu raspodjelu.

Ovim istraživanjem pokazano je da zadržavanje tjelesne mase stečene tijekom trudnoće ima negativne posljedice koje se pojave vrlo brzo poslije porođaja.

Razdoblje između 3 i 6 mjeseci poslije porođaja vrlo je važno jer ženina i liječnikova pozornost trebaju biti usmjerene k dugoročnom očuvanju zdravlja. Nikakve stručne preporuke za dijagnostiku i liječenje neće donijeti toliki uspjeh koliko odgovarajuće promjene u načinu razmišljanja žena i stručnjaka o GDM-u kao cjeloživotnome zdravstvenom riziku.

# 8. SAŽETAK

U Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb provedeno je prospektivno istraživanje u razdoblju od 2009. godine do 2014. godine s 251 ispitanicom s GDM-om u anamnezi te njihovom djecom. Cilj istraživanja bio je utvrditi učestalost poremećaja glikemije, lipida, metaboličkog sindroma te naći rane biljege bolesti. Ispitanice su podijeljene u četiri skupine s obzirom na vrijeme proteklo od poroda do kontrolnog pregleda, prva šest mjeseci, druga godinu dana, treća dvije i četvrta pet godina poslije poroda. Uz antropometrijske mjere izmjerene su koncentracije C-peptida, leptina, adiponektina, interleukina 6, inhibitora aktivacije plazminogena 1, glukoze, glikiranog hemoglobina, kolesterola, triglicerida, HDL-a i LDL-a, izračunana je inzulinska rezistencija te utvrđena učestalost arterijske hipertenzije.

Antropometrijske mjere ispitanica bile su najmanje u prvoj skupini, a najveće u četvrtoj. Poremećaj glikemije natašte nije imala nijedna ispitanica u prvoj skupini, u drugoj je 6,2% ispitanica imalo poremećaj, u trećoj 10,1% te u četvrtoj 16,4% ispitanica. Slična raspodjela pokazana je za poremećenu toleranciju glukoze, dijabetes tipa 2, arterijsku hipertenziju, učestalost pušenja i indeks tjelesne mase. Metabolički sindrom pokazao je sličnu raspodjelu, i to 22,6%, 36,9%, 46,4% te 49,1% u četvrtoj skupini, ukupno 38,6%. Pretile ispitanice imale su veću učestalost metaboličkog sindroma. Patološki promijenjene koncentracije adipokina uočene su u ispitanica s obzirom na indeks tjelesne mase te metabolički sindrom. Rezultati govore u prilog nepovoljnim dugoročnim posljedicama za zdravlje i većemu zdravstvenom riziku. Promjenom načina razmišljanja i nastavljanjem skrbi netom poslije poroda pružit će se mogućnost ženama s GDM-om da smanje cjeloživotni zdravstveni rizik.

Ključne riječi: GDM, intolerancija glukoze, dijabetes tipa 2, inzulinska rezistencija, metabolički sindrom, adipokini, dugotrajne posljedice

## 9. SUMMARY

DIABETES AND METABOLIC SYNDROME AFTER GESTATIONAL DIABETES

Josip Juras, 2015

Women with GDM have higher risk of disturbed glucose and lipids metabolism later in life, which, along with higher anthropometric measures and higher incidence of arterial hypertension, is the basis of metabolic syndrome. This cohort study involved women with GDM which have been monitored after delivery to ascertain the risk of developing glucose and lipid metabolism disorders, inflammation and metabolic syndrome, as well as to identify the earliest point in which it is possible to detect changes in potential disease markers. Along with anthropometric measures, concentrations of C-peptide, leptin, adiponectin, interleukin-6, plasminogen activation inhibitor-1, glucose, glycated hemoglobin, cholesterol, triglyceride, HDL and LDL have also been measured. Insulin resistance and arterial hypertension incidence have been calculated. The incidence of glucose intolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome has been determined. Women with GDM had higher incidence of glucose and lipids metabolism disorder, and metabolic syndrome compared to the healthy population, and have earlier disease onset. The results suggest poor long-term effects on health. Change in mindset and continuing with care right after delivery will provide women with GDM the ability to reduce the risk they live with.

Key words: GDM, glucose intolerance, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, insulin resistance, adipokines, long-term consequences

## 10. LITERATURA


1. Jastrow M. The medicine of Babilonians and Assyrians. Proc R Soc Med Lond 1913–1914;7:109.
2. Reece EA. The history of diabetes mellitus. U: Reece EA, Coustan DR. Diabetes Mellitus in Pregnancy. New York-Edinburgh-London-Melbourne: Churchill Livingstone, 1988;3–16.
3. von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreas-extirpation. Arch Exp Path Pharm Leipzig 1980;26:371.
4. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med 1922;7:251.
5. Offergeld H. Zuckerkrankheit und Schwangerschaft in ihren Wechselbeziehungen. Arch Gynäkol 1908;86:160.
6. Pedersen J, Mølsted-Pedersen L. Prognosis of the outcome of pregnancy in diabetes. Acta Endocrinol 1965;50:70.
7. http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf.
8. Report of a WHO Consultation, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 2006.
9. Blake D, Meigs J, Muller D, Najjar S, Andres R, Nathan D. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. Diabetes 2004;53:2095–100.
10. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. Diabetes Care 1996;19:827–30.
11. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B i sur. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676–82.

12. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P i sur. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J 2003;22:156–60.
13. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6. izd. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
14. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278–85.
15. Carpenter MW. Testing for gestational diabetes. U: Reece EA. Coustan DR. Diabetes mellitus in pregnancy. Principles and practice. New York, Edinburgh, London, Melbourne: Churchill Livingstone, 1988:423–39.
16. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. Diabetes 1979;28:1039–57.
17. Kautzky-Willer A, Prager R, Thomaseth K i sur. Pronounced insulin resistance and inadequate B-cell insulin secretion characterize lean gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1997;20:1717–23.
18. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR i sur. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. Am J Physiol 1993;264:E60–7.
19. Garvey WT, Maianu L, Hancock JA, Golichowski AM, Baron A. Gene expression of GLUT4 in skeletal muscle from insulin-resistant patients with obesity, IGT, GDM, NIDDM. Diabetes 1992;41:465–75.
20. Shao J, Catalano P, Yamashita H i sur. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus. Diabetes 2000;49:603–10.
21. Kautzky-Willer A, Krssak M, Winzer C i sur. Increased intramyocellular lipid concentration identifies impaired glucose metabolism in women with previous gestational diabetes. Diabetes 2004;52:244–51.
22. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. Trends Endocrinol Metab. 2000;11:327–32.

23. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425–32.
24. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1953;140:578–96.
25. Ahima RS, Flier JS. Leptin. Annu Rev Physiol 2000;62:413–37.
26. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 1998;395:763–70.
27. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M i sur. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. Science 1995;269:543–6.
28. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB i sur. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 1995;269:540–3.
29. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science 1995;269:546–9.
30. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. Front Neuroendocrinol 2000;21:263–307.
31. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. Cell 2004;116:337–50.
32. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C i sur. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. Nature 1996;382:250–2.
33. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature 1998;394:897–901.
34. Gavrilova O, Leon LR, Marcus-Samuels B i sur. Torpor in mice is induced by both leptin-dependent and -independent mechanisms. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:14623–8.
35. Welt CK, Chan JL, Bullen J i sur. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med 2004;351:987–97.
36. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. J Clin Invest 2003;111:1409–21.

37. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D i sur. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. J Clin Invest 2005;115:3579–86.
38. Légrádi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. Endocrinology 1997;138:2569–76.
39. Guo F, Bakal K, Minokoshi Y, Hollenberg AN. Leptin signaling targets the thyrotropin-releasing hormone gene promoter in vivo. Endocrinology 2004;145:2221–7.
40. Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, Rand WM, Flier JS, Lechan RM. Arcuate nucleus ablation prevents fasting-induced suppression of ProTRH mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus. Neuroendocrinology 1998;68:89–97.
41. Fekete C, Marks DL, Sarkar S i sur. Effect of Agouti-related protein in regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the melanocortin 4 receptor knockout mouse. Endocrinology 2004;145:4816–21.
42. Carro E, Señarís RM, Considine RV, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. Endocrinology 1997;138:2203–6.
43. Carro E, Señarís RM, Seoane LM i sur. Role of growth hormone (GH)-releasing hormone and somatostatin on leptin-induced GH secretion. Neuroendocrinology 1999;69:3–10.
44. Koutkia P, Canavan B, Johnson ML, DePaoli A, Grinspoon S. Characterization of leptin pulse dynamics and relationship to fat mass, growth hormone, cortisol, and insulin. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;285:E372–9.
45. Elmquist JK, Maratos-Flier E, Saper CB, Flier JS. Unraveling the central nervous system pathways underlying responses to leptin. Nat Neurosci 1998;1:445–50.
46. Bates SH, Stearns WH, Dundon TA i sur. STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. Nature 2003;421:856–9.
47. Niswender KD, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin and its evolving partnership with leptin in the hypothalamic control of energy homeostasis. Trends Endocrinol Metab 2004;15:362–9.

48. Zabolotny JM, Bence-Hanulec KK, Stricker-Krongrad A i sur. PTP1B regulates leptin signal transduction in vivo. Dev Cell 2002;2:489–95.
49. Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, Tzameli I, Bjørbaek C, Flier JS. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3. Nat Med 2004;10:734–8.
50. Mori H, Hanada R, Hanada T i sur. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. Nat Med 2004;10:739–43.
51. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E i sur. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. Science 1999;283:1544–8.
52. Cheng A, Uetani N, Simoncic PD i sur. Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase 1B. Dev Cell 2002;2:497–503.
53. Wunderlich CM, Hövelmeyer N, Wunderlich FT. Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity. JAKSTAT 2013;2:e23878.
54. Pérez C, Fernández-Galaz C, Fernández-Agulló T i sur. Leptin impairs insulin signaling in rat adipocytes. Diabetes 2004;53:347–53.
55. Kautzky-Willer A, Prager R, Ludvik B i sur. Increased plasma leptin in gestational diabetes. Diabetologia 2001;44:164–72.
56. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:568–73.
57. Emilsson V, Liu YL, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. Diabetes 1997;46:313–6.
58. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y i sur. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature 2003;423:762–9.
59. Arita Y, Kihara S, Ouchi N i sur. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun 1999;257:79–83.
60. Wang Y, Lam KS, Chan L i sur. Post-translational modifications of the four conserved lysine residues within the collagenous domain of adiponectin are

required for the formation of its high molecular weight oligomeric complex. J Biol Chem 2006;281:16391–400.

61. Tsao TS, Tomas E, Murrey HE i sur. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. J Biol Chem 2003;278:50810–7.
62. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP i sur. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. J Biol Chem 2004;279:12152–62.
63. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S i sur. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. Circ Res 2004;94:e27–31.
64. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. J Intern Med 2005;257:167–75.
65. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S i sur. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:2005–10.
66. Yamauchi T, Kamon J, Waki H i sur. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med 2001;7:941–6.
67. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. Nat Med 2001;7:947–53.
68. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH i sur. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. Endocrinology 2004;145:367–83.
69. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T i sur. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. J Biol Chem 2002;277:25863–6.
70. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y i sur. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat Med 2002;8:1288–95.
71. Tomas E, Tsao TS, Saha AK i sur. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and

AMP-activated protein kinase activation. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:16309–13.

72. Wu X, Motoshima H, Mahadev K, Stalker TJ, Scalia R, Goldstein BJ. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. Diabetes 2003;52:1355–63.
73. Dietze-Schroeder D, Sell H, Uhlig M, Koenen M, Eckel J. Autocrine action of adiponectin on human fat cells prevents the release of insulin resistance-inducing factors. Diabetes 2005;54:2003–11.
74. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM i sur. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. Nat Med 2004;10:524–9.
75. Hotta K, Funahashi T, Arita Y i sur. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1595–9.
76. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knöfler M, Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2004;191:2120–4.
77. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T i sur. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. Diabetes 2002;51:1884–8.
78. Stefan N, Stumvoll M, Vozarova B i sur. Plasma adiponectin and endogenous glucose production in humans. Diabetes Care 2003;26:3315–9.
79. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S i sur. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1930–5.
80. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL i sur. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet 2002;360:57–8.
81. Spranger J, Kroke A, Möhlig M i sur. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. Lancet 2003;361:226–8.
82. Arita Y, Kihara S, Ouchi N i sur. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates

growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. Circulation 2002;105:2893–8.

83. Ouchi N, Kihara S, Arita Y i sur. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. Circulation 2001;103:1057–63.
84. Metzler B, Xu Q. The role of mast cells in atherosclerosis. Int Arch Allergy Immunol 1997;114:10–4.
85. Ouchi N, Kihara S, Arita Y i sur. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation 1999;100:2473–6.
86. Fang X, Palanivel R, Zhou X i sur. Hyperglycemia and hyperinsulinemia-induced alteration of adiponectin receptor expression and adiponectin effects in L6 myoblasts. J Mol Endocrinol 2005;35:465–76.
87. Winzer C, Wagner OF, Festa A i sur. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2004;27:1721–7.
88. Morange PE, Alessi MC, Verdier M i sur. PAI-1 produced ex vivo by human adipose tissue is relevant to PAI-1 blood level. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1361–5.
89. Bastelica D, Morange P, Berthet B i sur. Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:173–8.
90. Fain JN, Madan AK, Hiler ML i sur. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. Endocrinology 2004;145:2273–82.
91. Venugopal J, Hanashiro K, Nagamine Y. Regulation of PAI-1 gene expression during adipogenesis. J Cell Biochem 2007;101:369–80.
92. Alessi MC, Bastelica D, Mavri A i sur. Plasma PAI-1 levels are more strongly related to liver steatosis than to adipose tissue accumulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:1262–8.

93. Samad F, Uysal KT, Wiesbrock SM i sur. Tumor necrosis factor alpha is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:6902–7.
94. Pandey M, Tuncman G, Hotamisligil GS, Samad F. Divergent roles for p55 and p75 TNF-alpha receptors in the induction of plasminogen activator inhibitor-1. Am J Pathol 2003;162:933–41.
95. Kruszynska YT, Yu JG, Olefsky JM, Sobel BE. Effects of troglitazone on blood concentrations of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with type 2 diabetes and in lean and obese normal subjects. Diabetes 2000;49:633–9.
96. Trost S, Pratley R, Sobel B. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. Curr Diab Rep 2006;6:47–54.
97. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. Int J Obes Relat Metab Disord 2004;28:1357–64.
98. Skurk T, Birgel M, Lee YM, Hauner H. Effect of troglitazone on tumor necrosis factor alpha and transforming growth factor beta expression and action in human adipocyte precursor cells in primary culture. Metabolism 2006;55:309–16.
99. Zhang J, Fu M, Zhao L, Chen YE. 15-Deoxy-prostaglandin J2 inhibits PDGF-A and -B chain expression in human vascular endothelial cells independent of PPAR gamma. Biochem Biophys Res Commun 2002;298:128–32.
100. Fujita H, Kang M, Eren M i sur. Foxc2 is a common mediator of insulin and transforming growth factor beta signaling to regulate plasminogen activator inhibitor type I gene expression. Circ Res 2006;98:626–34.
101. Di Gregorio GB, Westergren R, Enerback S i sur. Expression of FOXC2 in adipose and muscle and its association with whole body insulin sensitivity. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;287:E799–E803.
102. Cederberg A, Gronning LM, Ahren B i sur. FOXC2 is a winged helix gene that counteracts obesity, hypertriglyceridemia, and diet-induced insulin resistance. Cell 2001;106:563–73.

103. Ferroni P, Guagnano MT, Manigrasso MR i sur. Increased plasminogen activator inhibitor-1 levels in android obesity: correlation with oxidative stress. J Thromb Haemost 2005;3:1086–7.
104. Iwasaki H, Okamoto R, Kato S i sur. High glucose induces plasminogen activator inhibitor-1 expression through Rho/Rho-kinase-mediated NF-kappaB activation in bovine aortic endothelial cells. Atherosclerosis 2008;196:22–8.
105. Sartipy P, Loskutoff DJ. Expression profiling identifies genes that continue to respond to insulin in adipocytes made insulin-resistant by treatment with tumor necrosis factor-alpha. J Biol Chem 2003;278:52298–306.
106. Laviola L, Perrini S, Cignarelli A i sur. Insulin signaling in human visceral and subcutaneous adipose tissue in vivo. Diabetes 2006;55:952–61.
107. Pandey M, Loskutoff DJ, Samad F. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor-alpha-mediated plasminogen activator inhibitor-1 expression in adipocytes. Faseb J 2005;19:1317–19.
108. Festa A, Williams K, Tracy RP i sur. Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes. Circulation 2006;113:1753–9.
109. Meigs JB, O'Donnell CJ, Tofler GH i sur. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. Diabetes 2006;55:530–7.
110. Lijnen HR, Alessi MC, Frederix L i sur. Tiplaxtinin impairs nutritionally induced obesity in mice. Thromb Haemost 2006;96:731–37.
111. De Taeye BM, Novitskaya T, Gleaves L i sur. Bone marrow plasminogen activator inhibitor-1 influences the development of obesity. J Biol Chem 2006;281:32796–805.
112. Ma LJ, Mao SL, Taylor KL i sur. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. Diabetes 2004;53:336–346.
113. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:447–52.
114. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280:E827–47.

115. Granger JP. Inflammatory cytokines, vascular function, and hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004;286:R989–90.
116. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005;115:911–9.
117. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. Trends Immunol 2003;24:25–9.
118. Frühbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents 2004;2:197–208.
119. Chandrasekar B, Mitchell DH, Colston JT, Freeman GL. Regulation of CCAAT/Enhancer binding protein, interleukin-6, interleukin-6 receptor, and gp130 expression during myocardial ischemia/reperfusion. Circulation 1999;99:427–33.
120. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. Endocrinology 2003;144:2195–200.
121. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:847–50.
122. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ i sur. West of Scotland Coronary Prevention Study. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Diabetes 2002;51:1596–600.
123. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes 2002;51:1131–7.
124. Spranger J, Kroke A, Möhlig M i sur. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. Diabetes 2003;52:812–7.
125. Mattacks CA, Pond CM. Interactions of noradrenalin and tumour necrosis factor alpha, interleukin 4 and interleukin 6 in the control of lipolysis from adipocytes around lymph nodes. Cytokine 1999;11:334–46.

126. Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B i sur. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. Obes Res 2004;12:454–60.
127. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. FASEB J 2002;16:1335–47.
128. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. Diabetes 2002;51:3391–9.
129. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E i sur. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3338–42.
130. Vozarova B, Fernández-Real JM, Knowler WC i sur. The interleukin-6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians. Hum Genet 2003;112:409–13.
131. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. Eur J Clin Invest 2002;32:14–23.
132. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA i sur. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. J Biol Chem 2003;278:13740–6.
133. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M i sur. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun 2003;301:1045–50.
134. Steensberg A, Fischer CP, Sacchetti M i sur. Acute interleukin-6 administration does not impair muscle glucose uptake or whole-body glucose disposal in healthy humans. J Physiol 2003;548:631–8.
135. Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B i sur. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. Nat Med 2002;8:75–9.
136. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280:E745–51.
137. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. Obes Res 2001;9:414–7.

138. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001;286:327–34.
139. Aldhahi W, Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. Curr Diab Rep 2003;3:293–8.
140. Fang X, Fetros J, Dadson KE, Xu A, Sweeney G. Leptin prevents the metabolic effects of adiponectin in L6 myotubes. Diabetologia 2009;52:2190–200.
141. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: More than just another fat cell hormone? Diabetes Care 2003;26:2442–50.
142. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C i sur. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. Diabetes 2003;52:239–43.
143. Kirwan JP, Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J i sur. TNFα is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. Diabetes 2002;51:2207–13.
144. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A i sur. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. Biochem Biophys Res Commun 2005;335:1254–63.
145. Liang X, Kanjanabuch T, Mao SL i sur. Plasminogen activator inhibitor-1 modulates adipocyte differentiation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006;290:E103–E113.
146. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. Diabetes Care 1994;17:640–8.
147. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med 2008;358:1996–2002.
148. Ogata ES, Collins JW Jr. Finley S. Insulin injection in the fetal rat accelerated intrauterine growth and altered fetal and neonatal glucose homeostasis. Metab 1988;37:649–55.
149. Susa JB, Neave C, Sehgal P, Singer DB, Zeller WP, Schwartz R. Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus monkey. Effects of physiologic hyperinsulinemia on fetal growth and composition. Diabetes 1984;33:656–660.

150. Phillips AF, Rosenkrantz TS, Clark RM, Knox I, Chaffin DG, Raye JR. Effects of fetal insulin deficiency on growth in fetal lambs. Diabetes 1991;40:20–7.
151. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595–600.
152. Murphy HR, Rayman G, Lewis K i sur. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes in randomized clinical trials. Br Med J 2008;337:a1680.
153. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L. Overweight and obese gestational diabetes: Impact on pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1768–76.
154. Sewell MF, Huston-Presley L, Super DM, Catalano PM. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. Am J Obstet Gynecol 2006;195:1100–3.
155. Sivan E, Homko CJ, Chen X, Reece EA, Boden G. Effect of insulin on fat metabolism during and after normal pregnancy. Diabetes. 1999;48:834–8.
156. Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wallentin L. Plasma lipoproteins including high density lipoprotein subfractions during normal pregnancy. Obstet Gynecol 1985;66:468–72.
157. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasuncion MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. J Lipid Res 1996;37:299–308.
158. Sattar N, Tan CE, Han TS i sur. Associations of indices of adiposity with atherogenic lipoprotein subfractions. Intern J Obes 1998;22:432–9.
159. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4231–7.
160. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. “Glucose Clamp Technique: a Method for Quantifying Insulin Secretion and Resistance.” Am J Physiol 1979;237:E214–E223.
161. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Presley L, Qiao L, Friedman JE. Downregulated IRS-1 and PPARγ in obese women with gestational diabetes: Relationship to free fatty acids during pregnancy. Am J Physiol Endocrine Metab 2002;282:E522–33.

162. Katajima M, Satoshi O, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum triglyceride at 24-32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. Obstet Gynecol 2001;97:776–80.
163. Nolan CJ, Riley SF, Sheedy MT, Walstab JE, Beischer NA. Maternal serum triglyceride, glucose tolerance, and neonatal birth weight ratio in pregnancy. Diabetes Care 1995;18:1550–6.
164. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I i sur. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2008;31:1858–63.
165. Catalano PM. Obesity and pregnancy – The propagation of a viscous cycle? J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3505–6.
166. Catalano PM, Farrell K, Huston-Presley L i sur. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. Am J Clin Nutr 2009;90:1303–13.
167. Dunlop M, Court JM. Lipogenesis in developing human adipose tissue. Early Hum Dev 1978;2:123–30.
168. Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. EMBO Rep 2001;2:282–6.
169. Szabo AJ, Szabo O. Placental free-fatty-acid transfer and fetal adipose-tissue development: an explanation of fetal adiposity in infants of diabetic mothers. Lancet 1974;2:498–9.
170. Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth – a review. Placenta;2002:23:S28–38.
171. Malek R, Sager, Schneider H. Effect of Hypoxia, Oxidative Stress and Lipopolysaccharides on the Release of Prostaglandins and Cytokines from Human Term Placental Explants. Placenta 2001;22:S45–S50.
172. Radaelli T, Lepercq J, Varastehpour A, Basu S, Catalano PM, Hauguel-de Mouzon S. Differential regulation of genes for feto-placental lipid pathways in pregnancy with gestational and type 1 diabetes. Am J Obstet Gynecol 2009;201:e201–209.
173. Siklova-Vitkova M, Polak J, Klimcakova E i sur. Effect of hyperinsulinemia and very-low-calorie diet on interstitial cytokine levels in subcutaneous adipose tissue of obese women. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009;297:E1154–61.

174. Holcberg G, Amash A, Sapir O, Sheiner E, Levy S, Huleihel M. Perfusion with lipopolysaccharide differently affects the secretion of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 by term and preterm human placenta. J Reprod Immunol 2007;74:15–23.
175. Challier JC, Bintein T, Basu S i sur. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. Placenta 2008;29:274–81.
176. Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. Diabetes care 2009;32:1076–80.
177. Aaltonen R, Heikkinen T, Hakala K, Laine K, Alanen A. Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta. Obstet Gynecol 2005;106:802–7.
178. Starr ME, Evers BM, Saito H. Age-associated increase in cytokine production during systemic inflammation: adipose tissue as a major source of IL-6. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009;64:723–30.
179. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. Cytokine 2008;42:145–51.
180. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. J Clin Invest 2006;116:3015–25.
181. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS i sur. Intrauterine exposure to obesity conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sib ships. Diabetes 2000;49:2208–11.
182. Sbarbati A, Osculati F, Silvagni D i sur. Obesity and inflammation: evidence for an elementary lesion. Pediatrics 2006;117:220–3.
183. Mingrone G, Manco M, Mora MEU, Guidone C, Iaconelli A. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion of the offspring. Diabetes Care 2008;31:1872–6.
184. Xu Y, Shen S, Sun L, Yang H, Jin B, Cao X. Metabolic syndrome risk after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9:e87863.

185. O'Sullivan JB. The Boston Gestational Diabetes Studies: Review and Perspectives. U: Sutherland HW, Stowers JM, ur. Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn. New York: Springer; 1989, str. 287–94.
186. Damm P, Kühl C, Bertelsen A, Mølsted-Pedersen L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1992;167:607–16.
187. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM i sur. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes mellitus – a longterm follow-up in a Danish population. Diabetes Care 2004;27:1194–9.
188. Albareda M, Caballero A, Badell G i sur. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. Diabetes Care 2003;26:1199–205.
189. Henry OA, Beischer NA. Long-term implications of gestational diabetes for the mother. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1991;5:461–83.
190. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T i sur. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous GDM is 3-fold higher than in the general population (abstract). Diabetologia 2004;47:A358.
191. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3227–35.
192. Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. Diabetes Care 2003;26:2005–9.
193. Ratner R, Goldberg R, Haffner S i sur. Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. Diabetes Care 2005;28:888–94.
194. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW i sur. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003;28;107:499–511.

195. Kjos SL, Buchanan TA, Montoro M, Coulson A, Mestman JH. Serum lipids within 36 mo of delivery in women with recent gestational diabetes. Diabetes 1991;40:142–6.
196. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002;25:1862–8.
197. Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, 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;30:878–83.
198. O'Sullivan J. Subsequent morbidity among gestational diabetic women. U: Stowers J, Sutherland H, ur. Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984, str. 174–80.
199. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hanley AJ. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:670–7.
200. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1999;180:903–16.
201. Rubanyi GM, Lorenz RR, Vanhoutte PM. Bioassay of endotheliumderived relaxing factor(s): inactivation by catecholamines. Am J Physiol 1985;249:H95–101.
202. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 1994;23:833–43.
203. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT i sur. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Am J Cardiol 1995;75:71B–4B.
204. Knock GA, McCarthy AL, Lowy C, Poston L. Association of gestational diabetes with abnormal maternal vascular endothelial function. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:229–34.

205. Banerjee M, Anderson SG, Malik RA, Austin CE, Cruickshank JK. Small artery function 2 years postpartum in women with altered glycaemic distributions in their preceding pregnancy. Clin Sci (Lond) 2012;122:53–61.
206. Paradisi G, Biaggi A, Ferrazzani S, De Carolis S, Caruso A. Abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy: association with endothelial dysfunction. Diabetes Care 2002;25:560–4.
207. Davenport MH, Goswami R, Shoemaker JK, Mottola MF. Influence of hyperglycemia during and after pregnancy on postpartum vascular function. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2012;302:R768–75.
208. Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M i sur. Impaired endotheliumdependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. Diabetes Care 1998;21:2111–5.
209. Hannemann MM, Liddell WG, Shore AC, Clark PM, Tooke JE. Vascular function in women with previous gestational diabetes mellitus. J Vasc Res 2002;39:311–9.
210. Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali-Ounis N, Seely EW. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3983–8.
211. Calle MC, Vega-López S, Segura-Pérez S, Volek JS, Pérez-Escamilla R, Fernández ML. Low Plasma HDL Cholesterol and Elevated C Reactive Protein further Increase Cardiovascular Disease Risk in Latinos with Type 2 Diabetes. J Diabetes Metab 2010;1:109.
212. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836–43.
213. Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2306–11.
214. Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. Clin Endocrinol 2008;69:407–11.

215. Fioretto P, Stehouwer CD, Mauer M i sur. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. Diabetologia 1998;41:233–6.
216. Bomback AS, Rekhtman Y, Whaley-Connell AT i sur. Gestational diabetes mellitus alone in the absence of subsequent diabetes is associated with microalbuminuria: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Diabetes Care 2010;33:2586–91.
217. Malik S, Wong ND, Franklin SS i sur. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation 2004;110:1245–50.
218. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ i sur. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care 2005;28:385–90.
219. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. Diabetes Care 2002;25:1790–4.
220. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O i sur. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 2003;108:414–9.
221. Stern MP, Williams K, Hunt KJ. Impact of diabetes/metabolic syndrome in patients with established cardiovascular disease. Atheroscler Suppl 2005;6:3–6.
222. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP; San Antonio Heart Study. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. Circulation 2004;110:1251–7.
223. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B. The graded relationship between glucose tolerance status in pregnancy and postpartum levels of low-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in young women: implications for future cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4345–53.
224. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial

dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:972–8.

225. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. Diabetes Care 2002;25:971–6.
226. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2764–9.
227. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA 2004;291:1730–7.
228. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G i sur. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:134–41.
229. Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T i sur. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. Heart 2003;89:667.
230. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S i sur. Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:85–9.
231. Potter van Loon BJ, Kluft C, Radder JK, Blankenstein MA, Meinders AE. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor Type 1 is related to insulin resistance. Metabolism 1993;42:945–9.
232. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B. The graded relationship between glucose tolerance status in pregnancy and postpartum levels of low-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in young women: implications for future cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4345–53.
233. Kew S, Ye C, Hanley AJ i sur. Cardiometabolic implications of postpartum weight changes in the first year after delivery. Diabetes Care 2014;37:1998–2006.

234. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. Metabolism 2013;62:1513–21.
235. Roca-Rodríguez MM, López-Tinoco C, Fernández-Deudero A i sur. Adipokines and metabolic syndrome risk factors in women with previous gestational diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 2012;28:542–8.
236. Ross R, Dagnone D, Jones PJ i sur. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000;133:92–103.
237. Kirk EP, Jacobsen DJ, Gibson C, Hill JO, Donnelly JE. Time course for changes in aerobic capacity and body composition in overweight men and women in response to long-term exercise: the Midwest Exercise Trial (MET). Int J Obes Relat Metab Disord 2003;27:912–9.
238. Ross R, Janssen I. Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. Med Sci Sports Exerc 2001;33:S521–9.
239. Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weight gain – a systematic review. Obes Rev 2000;1:95–111.
240. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003;26:2977–82.
241. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA i sur. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 1997;145:614–9.
242. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. Am J Clin Nutr 2005;81:555–63.
243. Kim SY, England L, Wilson HG, Bish C, Satten GA, Dietz P. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. Am J Public Health 2010;100:1047–52.
244. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.

245. Kew S, Ye C, Sermer M i sur. Postpartum metabolic function in women delivering a macrosomic infant in the absence of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2011;34:2608–13.
246. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Wouldes T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. Diabetes Care 2011;34:2279–84.
247. Gepner AD, Piper ME, Johnson HM, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial. Am Heart J 2011;161:145–51.
248. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. Circulation 1995;92:1094–100.
249. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM i sur. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111–5.
250. Johnson HM, Gossett LK, Piper ME i sur. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol 2010;55:1988–95.
251. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, Van den Hof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. Diabetes Care 2001;24:659–62.
252. Moses RG. The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. Diabetes Care 1996;19:1348–50.
253. Ratner RE. Prevention of type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes. Diabetes Care 2007;30:S242–5.

## 11. ŽIVOTOPIS

Josip Juras rođen je 1984. godine u Šibeniku, gdje je stekao osnovnoškolsku i gimnazijsku naobrazbu. Na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao se 2002. godine te diplomirao 2008. godine. Godinu dana pripravničkog staža obavio je u Kliničkome bolničkom centru Zagreb te potom položio državni ispit. Kao znanstveni novak od 2009. godine zaposlenik je Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom profesorice Marine Ivanišević na Katedri za ginekologiju i opstetriciju u kojoj sudjeluje u izvođenju nastave. Poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ upisao je 2009. godine, a u sklopu projekta „Dijabetes i metabolički sindrom nakon prethodnog gestacijskog dijabetesa“ izrađuje svoju doktorsku disertaciju. Specijalizaciju iz ginekologije i opstetricije započeo je 2012. godine pod mentorstvom profesora Slavka Oreškovića. Član je Hrvatske liječničke komore i raznih stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora. Obavlja dužnost tajnika časopisa „Gynaecologia et Perinatologia“ te rizničara Hrvatskog društva za perinatalnu medicinu. U slobodno vrijeme bavi se veslanjem.