

## ПАНКРЕАСНАТА БЕТА-КЛЕТЪЧНА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ГЕСТАЦИОНЕН ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И НЕЙНАТА РОЛЯ В ПАТОГЕНЕЗАТА НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

**М. Генова**

*Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, Централна клинична лаборатория УМБАЛ „Александровска”, Медицински университет – София*

## PANCREAS BETA CELL DYSFUNCTION WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS AND ITS ROLE IN PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**M. Genova**

*Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology,  
Central Clinical Laboratory, University Multiprofile Hospital for Active Treatment “Aleksandrovskia”,  
Medical University – Sofia*

**Резюме.** Гестационният захарен диабет (ГЗД) се дефинира като глюкозен интолеранс с различна степен на изява, диагностициращ се за първи път през настояща бременност. Появява се в резултат на широк спектър от физиологични и генетични нарушения, на синергичното действие на ендогенни и екзогенни фактори, и идентифицира бременните жени с висок риск за перинатална смъртност, дълготрайно наднормено тегло и нарушен глюкозен толеранс след раждането. Жените с ГЗД са с висок риск за развитие на ЗДТ2 извън бременността. Съществуват редица фактори, които са в основата на развитието на ГЗД, но само някои от тях са добре проучени. Затлъстяването, наследствеността и обездвижването са основните екзогенни фактори, а патологично високата инсулинова резистентност (ИР) и променената  $\beta$ -клетъчна функция са основните ендогенни фактори, които са и основни фактори в патогенезата на ЗДТ2. Патогенетичните механизми на нарушенията в плацентната функция, инсулиновата резистентност и  $\beta$ -клетъчната дисфункция при бременни с ГЗД не са добре проучени. Налице са достатъчно сериозни доказателства за решаващата роля на мастната тъкан в развитието на ИР и ЗДТ2. Експресия и регулация на адипоцитокините в тъканите на бременните жени и връзката им с ГЗД не е напълно изяснена. Важността на този медицински проблем в контекста на повишаващата се честота на ГЗД и свързаните с него усложнения при новороденото и майката, както и недостатъчното проучване на проблема у нас, обяснява интереса към изучаване патогенетичните механизми и диагностични възможности за оценка на риска и ранна диагноза на състоянието гестационен захарен диабет.

**Ключови думи:** гестационен захарен диабет, инсулинова резистентност, инсулинова чувствителност,  $\beta$ -клетъчна дисфункция

**Адрес за кореспонденция:** д-р Мариана Генова, гл. ас., Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, ЦКЛ, УМБАЛ „Александровска”, ул. „Св. Г. Софийски” № 1, 1431 София

*Summary.* Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during the current pregnancy. It appears to be a result of a wide spectrum of physiological and genetic dysfunctions, the synergistic action of some endogenous and exogenous factors. It identifies pregnant women with a high risk of perinatal mortality, prolonged overweight and impaired glucose tolerance after birth. Women with GDM have high risk for developing diabetes mellitus of type 2 (DMT2) outside pregnancy. There are several factors which can trigger GDM, but only some of them are well studied. Obesity, heredity and limited exercise activity are the main exogenous factors and abnormally high insulin resistance (IR) and changed  $\beta$ -cell function are the main endogenous factors

*which are key factors in the pathogenesis of DM T2. The pathogenetic mechanisms associated with impaired placental function, insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction in pregnant women with GDM are not well studied. There are enough strong evidence for the crucial role of adipose tissue in the development of IR and DM T2. Expression and regulation of adipocytokine in tissues of pregnant women and their relationship with GDM do not fully understood. The importance of this medical problem in context of the increasing frequency of GDM, related consecutive complications for newborns and mothers and not sufficient investigation of this medical problem in the country, explains the interest in studying pathogenetic mechanisms and diagnostic opportunities for risk assessment and early diagnosis of the condition "gestational diabetes mellitus".*

*Key words: gestational diabetes mellitus, insulin resistance, insulin sensitivity,  $\beta$ -cell dysfunction*

*Address for correspondence: Mariana Genova, Department of Clinical laboratory and Clinical immunology, Central Clinical Laboratory, University Hospital "Aleksandrovska", 1 Sv. G. Sofiiski, St., Bg – 1431 Sofia*

Гестационният захарен диабет (ГЗД) се дефинира като глюкозен интолеранс с различна степен на изява, диагностициран за първи път през настояща бременност. Жените с ГЗД са с висок риск за развитие на диабет след раждането. Бременните, които отключват ГЗД, са хетерогенна по своята същност група. При част от тях настъпилите по време на бременността промени изчезват напълно. При друга част остава клинично изявен захарен диабет, а при трета – продължава състоянието на нарушен въглехидратен толеранс, което при бъдеща бременност се изявява отново като ГЗД [1].

По своите метаболитни нарушения ГЗД се доближава повече до захарен диабет тип 2 (ЗДТ2). При ГЗД времето на изява и тежестта на възникналата хипергликемия са в зависимост от секреторните резерви на  $\beta$ -клетката. Жените, при които панкреасните  $\beta$ -клетки не могат да отговорят с повишена инсулинова секреция (ИС) в условията на инсулинова резистентност (ИР), развиват лекостепенен диабет през втората половина на бременността. След раждането, вследствие рязкото намаляване на нивото на хормоните и връщането им до изходни нива, диабетът напълно изчезва. Тези жени са с висок риск от развитие на ЗДТ2 през следващите 10 години от своя живот [1].

Повече от 3-4% от всички бременни жени от бялата раса отключват ГЗД. Това е потенциално сериозно състояние, засягащо 2-6% от бременните в Европа [2]. Данни за българската популация показват 10.2% честота на ГЗД при рискови за това състояние бременни жени според диагностичните критерии на *Международната асоциация за изучаване на диабет по време на бременността* (IADPSG) [3]. През 2011 г. АДА публикува нови диагностични критерии за диагноза на ГЗД в светлината на НАРО проучването, според което се очаква честотата на ГЗД да се увеличи [4].

## РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕ НА ГЗД

Няколко рискови фактора са свързани с развитието на ГЗД. Един от най-важните е затлъстяването (ИТМ > 30), установено преди настъпване на бременността. Принадлежността към етническа група с висока честота на ЗДТ2, синдром на поликистозните яйчници (СПЯ), есенциална хипертония или свързана с бременността хипертония, фамилна история за диабет и наличие на ГЗД при предишна бременност са важни рискови фактори. Въпреки това при около 50% от бременните жени с ГЗД не всички рискови фактори са известни [5].

Съществуват достатъчно доказателства, които налагат твърдението, че ЗДТ2 има неоспорим генетичен компонент. Изследвани са фамилии с ГЗД и ЗДТ2, свързвайки ЗДТ2 с нарушения глюкозен толеранс при ГЗД, като са установени доказателства за висока честота на ЗДТ2 при майки на жени с ГЗД. Последните изследвания на генома идентифицират редица генетични варианти, които могат да обяснят предразположението към развитие на диабет при различните индивиди, както и гени, асоцииращи се с ГЗД и ЗДТ2. Настоящи изследвания откриват генетични доказателства, свързани с PPARG, KCNJ 11, TCF2/HNF1B, WFS1 или HNF4A, които са свързани с панкреасната  $\beta$ -клетъчна дисфункция при ГЗД, създавайки нови възможности за изучаването му [6].

Според някои научни мнения е възможно да се разглежда ролята на епигенетичните фактори в комплекса от взаимодействия между гените и околната среда, свързани с развитие на ИР, ГЗД и ЗДТ2. Установено е, че перинаталната обкръжаваща среда предразполага към развитие на затлъстяване и ЗДТ2 през определен етап от развитието на човека [7].

Бременността е особено състояние и би могла да бъде индикатор за предразположение към развитие на ЗДТ2 в бъдеще, след раждането. Проучванията показват, че ГЗД и ЗДТ2 са различните лица на едно и също заболяване през различни етапи от живота.

### **НЯКОИ БИОХИМИЧНИ ПРОМЕНИ В ОРГАНИЗМА НА ЖЕНАТА ПРИ НОРМАЛНА БРЕМЕННОСТ И ПРИ БРЕМЕННОТА С ГЗД**

Нормалната бременност е съпроводена от прогресираща инсулинова резистентност, която настъпва през втората половина на бременността и се увеличава през третия триместър приблизително до нива, подобни на тези при ЗДТ2. ИР е резултат от повишено отлагане на мастна тъкан в майчиния организъм и от повишена продукция на хормони от плацентата с контраинсулино действие, които намаляват чувствителността на тъканите към действието на инсулина. Настъпилата по този начин ИР има прогресивен характер и нараства с напредване на бременността. Биологичната и адаптивната значимост на физиологичната ИР е ускоряване притока на глюкоза към плода и по-добро обезпечаване на неговите енергийни нужди [9]. Панкреасната  $\beta$ -клетка нормално повишава своята инсулинова секреция с цел компенсирание на настъпилата ИР в резултат на бременността. Крайната цел е поддържане на глюкозния баланс в нормални граници, като колебанието в нивото на глюкозата е съвсем малко в сравнение с голямата промяна в ИЧ [9]. Характерно за физиологичната ИР е съчетанието от нормална концентрация на инсулин и намален отговор към тъканното му действие. За постигане на нормален биологичен ефект в условията на намалена тъканна чувствителност е необходимо инсулиновата концентрация да нарасне. Промените във всяко едно от тези две условия – инсулинова секреция и инсулинова чувствителност, са определящи за възникване на ИР. Това е важно уточнение от клинична гледна точка, защото физиологичните и патологичните промени във въглехидратния метаболизъм по време на бременността са в зависимост от плазмената концентрация на инсулина и резистентността към неговото действие [1].

Извършените изследвания при жени с ГЗД преди или след бременността показват, че те имат по-изразена инсулинова резистентност в сравнение с жените без ГЗД, а инсулиновите нива и инсулиновият отговор отразяват различна степен на ИР. Установява се дефект в  $\beta$ -клетъчната функция при предшествващ ГЗД [10, 11].

Голям брой съобщения доказват ролята на мастната тъкан в изявата на ИР при бременни и небре-

менни жени. Адипоцитокините, секретирани се от мастната тъкан, се проучват като участници в регулацията на майчиния метаболизъм и гестационната ИР [12]. Измененията в инсулиновия сигнален път, необичайната субклетъчна локализация на транспортерите GLUT 4, намалената експресия на PPAR- $\gamma$ , повишената експресия на мембрания гликопротеин PC-1 и намаленият инсулино-медиран глюкозен транспорт са промени, установени в скелетните мускули и мастните клетки при жени с ГЗД или с предходен ГЗД при сравняване със здрави жени [8].

Проучванията върху клетъчните механизми на ИР при ГЗД са недостатъчни, а някои от тези промени са общоприети. Освен наличие на инсулинова резистентност редица проучвания показват, че се касае за нарушена  $\beta$ -клетъчна функция, развилата се в течение на години, която по-късно довежда до хипергликемия и диабет [13].

Потенциален механизъм в патофизиологията на ГЗД е ограниченият резерв на панкреасната  $\beta$ -клетка, което се манифестира с хипергликемия при намалена инсулинова секреция и повишена нужда от инсулин през късната бременност. След раждането при жените с анамнеза за ГЗД обикновено инсулиновата резистентност е значително по-изразена в сравнение с небременните здрави жени. При част от бременните с ГЗД съществува дефект в панкреасните  $\beta$ -клетки. Този дефект може да бъде определен чрез измерване на инсулиновата чувствителност и инсулиновата секреция. Разликата в нивата на инсулиновата резистентност между бременните жени с нормална бременност и ГЗД са най-големи след раждането, докато разликата в инсулиновата секреция е най-голяма по време на третия триместър от бременността [13]. Панкреасните  $\beta$ -клетки са с намалена компенсаторна възможност по отношение на ИР в еднаква степен по време на бременността и след нея, показват проучвания на Notko и сътр., 2000 [11]. Изследователите намират, че хроничната  $\beta$ -клетъчна дисфункция се развива по-рано в сравнение с релативния инсулинов дефицит. Рутинното определяне на нивото на кръвната глюкоза по време на бременност има своята важна роля за откриване на жени с дълготрайна и често влошена  $\beta$ -клетъчна функция [13].

### **ПРИЧИНИ И ПАТОБИОХИМИЧНИ МЕХАНИЗМИ ЗА ВЪЗНИКВАНЕ НА НАРУШЕНИЯТА ВЪВ ВЪГЛЕХИДРАТНИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ ПРИ БРЕМЕННО С ГЗД**

За намаляване на инсулиновия отговор през бременността се обсъжда участието на редица патобиохимични механизми, като намалена майчина

ИС, негенетично обусловена ИР, дължаща се на промени в рецепторното свързване, митохондриална дисфункция при ГЗД, нарушения в пострецепторната инсулинова активност и др. [1].

Основни патобиохимични промени, в резултат на които намалява крайният биологичен ефект на инсулина при част от бременните с ГЗД, са намалената ИС, повишената концентрация на плацентни хормони, намален афинитет на свързване на инсулина към неговите рецептори и др., в т.ч. и ролята на адипоцитокините. Маснатият тъкан е метаболитно активен, продуцираща адипоцитокини с ендокринен и паракринен ефект [14]. Тя може да модулира глюкозния метаболизъм в човешкото тяло, като регулира нивото на циркулиращите свободни мастни киселини и отделя адипокини [15]. През последното десетилетие се увеличиха доказателствата, че цитокините играят важна роля в процесите на  $\beta$ -клетъчното увреждане. Нарушеният баланс между цитокините с протективна роля и тези с негативно влияние заема важно място в развитието и прогресията на панкреасната  $\beta$ -клетъчна дисфункция в условията на инсулинова резистентност [16]. От друга страна, панкреасната  $\beta$ -клетъчна дисфункция и редукцията на  $\beta$ -клетъчната маса са решаващи и при прогресията към ЗДТ2 [17].

По време на бременност част от адипоцитокините се секретират и от плацентата. Те участват в регулацията на майчиния енергиен метаболизъм при нормално протичащата бременност и в патогенезата на някои от усложненията ѝ – ГЗД, прееклампсия и интраутеринна ретардация на плода [3]. Добре проучен адипокин е лептинът. При нормално протичаща бременност плацентата синтезира значителна част от циркулиращия лептин със значимо нарастване през втория и третия триместър, достига максимум в края на бременността и се връща обратно до нивото си преди забременяване около момента на раждането. Така, майчините лептинови нива са сбор от лептина от маснатия тъкан – пропорционален на количеството майчина мастна тъкан, и от плацентата – количество, независимо от маснатия тъкан. Ролята на лептина, синтезиран от плацентата, не е напълно изяснена [18].

Yamashita и сътр. (2001) стигат до извода, че промяната в лептиновата активност може да играе роля при развитие на ГЗД и бързото нарастване теглото на плода, несъответстващо на гестационната му възраст [19]. Налице са противоречиви данни по отношение нивата на лептин при бременни жени с ГЗД, като се съобщават подобни, намалени или повишени нива на лептин при бременни с ГЗД в сравнение с тези при здрави бременни [20, 21, 22]. Въпреки това е прието да се смята, че ГЗД е свързан с повишена плацентарна лептинова експресия [3]. Няколко проучвания показват, че той може да повиши нивото на глюкозата в скелетните мускули

– важен елемент от глюкозомедиацияния метаболизъм, както и в другите периферни тъкани [23].

### **ПРОМЕНИ В ПАНКРЕАСНАТА БЕТА-КЛЕТКА, ИНСУЛИНОВА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ (ИЧ) И ИНСУЛИНОВА СЕКРЕЦИЯ (ИС) ПРИ ГЗД**

Подобно на други форми на хипергликемия, ГЗД се характеризира с неадекватна  $\beta$ -клетъчна функция, която не е в състояние да посрещне повишените инсулинови нужди на бременната. Съществуват редица доказателства, подсказващи, че промените в панкреасната  $\beta$ -клетка при ГЗД са резултат на спектър причини, които са в основата на хипергликемията като цяло, и включват аутоимунни заболявания, моногенетични случаи и ИР. Така ГЗД често се представя като диабет в развитие, съдържа потенциал като състояние за изучаване патогенезиса на диабета, както и за развитие на стратегии за неговата превенция [14]. Изследователи развиват идеята, че инсулиновата резистентност е причина за  $\beta$ -клетъчната дисфункция при възприемчиви индивиди, използвайки натрупаната досега информация за бременни с ГЗД. Според тях инсулиновата резистентност би могла да влоши  $\beta$ -клетъчната функция при тези жени, а намаляването ѝ би могло да стабилизира или промени  $\beta$ -клетъчния дефект [24].

При редица проучвания са извършени физиологични изследвания с цел определяне глюкозната регулация при бременни жени с ГЗД и риска от развитие на диабет. Установени са 2 основни типа физиологични промени, които се асоциират с риска от развитие на ЗДТ2:

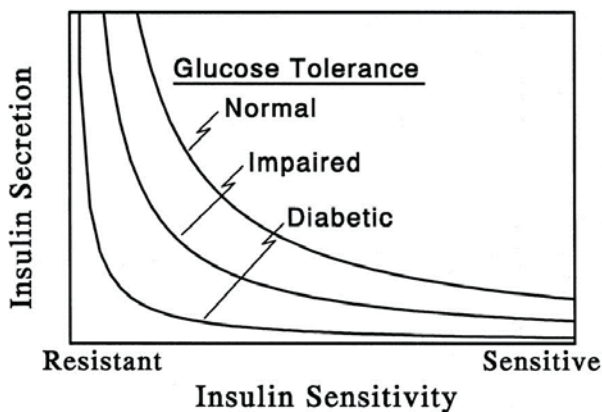
- степен на метаболитната промяна като основа за прогресия (ниска ИЧ и нарушена  $\beta$ -клетъчна функция, високо ниво на глюкозата);
- скорост на влошаване след това (намалена  $\beta$ -клетъчна компенсация при наличната инсулинова резистентност) [13].

Съвременното познание свързва тези 2 промени с риск от развитие на диабет. Днес се възприема концепцията, че ГЗД в най-голяма степен и по-скоро представлява хронично състояние (намалена  $\beta$ -клетъчна компенсаторна функция към периферната инсулинова резистентност), отколкото развитие на остро такова (невъзможност за компенсиране на придобита ИР) по време на бременността. Проучванията показват, че обсъжданите  $\beta$ -клетъчни дефекти през третия триместър от бременността съществуват преди и след бременността [11, 13].

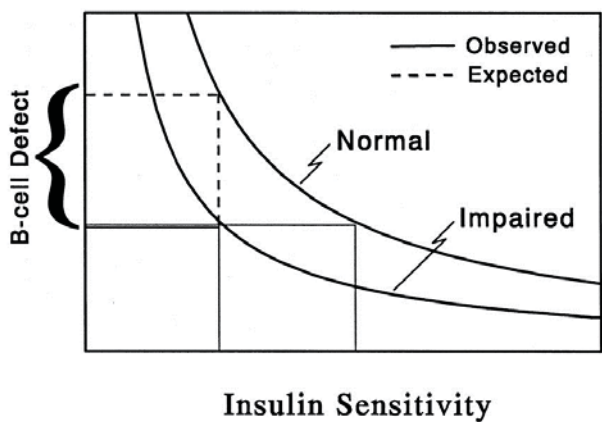
Важно е да се направи разграничението между инсулиновата чувствителност и инсулиновата секреция за краткия период от няколко месеца (по време на бременността), като според Xiang и сътр. (2006) тази промяна може да продължи години след това. Дълготрайната промяна често води до

прогресивна загуба на  $\beta$ -клетъчната компенсаторна възможност спрямо инсулиновата резистентност, което по-късно довежда до хипергликемия и диабет. Рутинното определяне на нивото на кръвната глюкоза по време на бременността има своята важна роля за откриване на жени с намалена  $\beta$ -клетъчна функция във време, когато е възможно да се забави или спре прогресията до диабет [25].

Бета-клетъчната функция може да бъде оценена чрез определяне на инсулиновия отговор спрямо храна или характеризиране на пептидният микс, освободен от  $\beta$ -клетката (отношението проинсулин/инсулин) [26]. Bergman и сътр. (2000) първи предполагат, че връзката между инсулиновата секреция и инсулиновата чувствителност би могла да се охарактеризира най-добре чрез правоъгълна хипербола при нормална  $\beta$ -клетъчна функция между отделеното количество инсулин от  $\beta$ -клетките и чувствителността на тъканите към глюкозопонижаващия ефект на инсулина [27]. Тази идея се развива до намирането на хиперболична връзка между ИЧ и отделения от  $\beta$ -клетките инсулин (ИС) при жени с нарушен глюкозен толеранс (фиг. 1А и 1Б) [28].



**А**  
А. Схематично представяне на хиперболичната връзка между инсулиновата чувствителност и инсулиновата секреция в групи с различни нива на гликемия



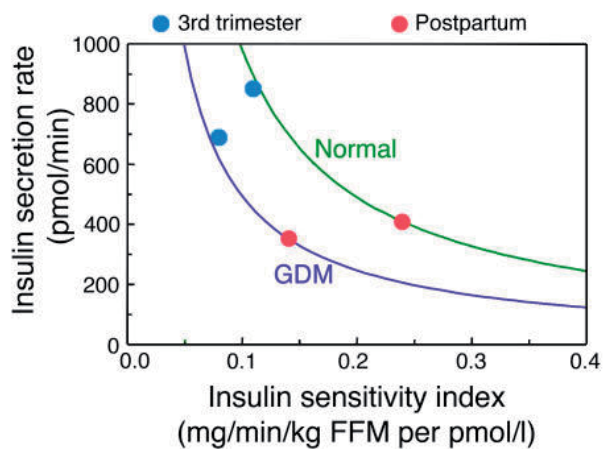
**Б**  
Б. Инсулинова секреция в две групи индивиди с нормален и нарушен глюкозен толеранс

Фиг. 1. (По Buchanan T A, JCEM 2001; 86: 989-993)

През 1981 г. Bergman и сътр. предлагат въвеждането на т.нар disposition index (индекс на глюкозно поемане – физиологичен индекс) при измерване на ИЧ и ИС с оглед оценка на  $\beta$ -клетъчната компенсаторна реакция в състояние на инсулинова резистентност като най-важно количествено измерване на  $\beta$ -клетъчната функция *in vivo*. Индексът на глюкозно поемане би трябвало да бъде постоянен при определено ниво на глюкозен толеранс. В хода на прогресията от нормален глюкозен толеранс през нарушен толеранс до диабет индексът намалява, което отразява съществуващото нарушение в  $\beta$ -клетъчната компенсаторна реакция спрямо инсулиновата резистентност [26].

Жените с ГЗД в ранна бременност имат инсулинов отговор, подобен на този при бременните без ГЗД. Това показва подобни функции на островните клетки, но разликата в отговора се появява през третия триместър, когато инсулиновата резистентност е увеличена, но липсва адекватен отговор от страна на  $\beta$ -клетката [24]. Проведено проучване в САЩ с бременни с ГЗД от испански произход е установило, че инсулиновият отговор към орален или венозен прием на глюкоза е с около 27-34% по-нисък в сравнение с отговора при здрави бременни (фиг. 2) [29].

Здравите бременни и жените с ГЗД отразяват инсулиновата секреция посредством 2 отделни хиперболични криви. Жените с ГЗД манифестират по-нисък инсулинов отговор за степента на инсулинова резистентност (фиг. 2).



Фиг 2. Връзка между ИЧ–ИС при здрави бременни и бременни с ГЗД (По Thomas A. Buchanan and Anny H. Xiang, J Clin Invest., 2005,115 (3): 485-491)

Повишената секреция на инсулиновия прекурсор проинсулин (ПИ), изразена чрез повишено съотношение ПИ/И, се асоциира с  $\beta$ -клетъчна дисфункция. При пациентите със ЗДТ2 нивото на ПИ е повишено във връзка с увеличеното отделяне на инсулин, оттам – съотношението ПИ/И е повишено. Тази релативна хиперпроинсулинемия се открива при предиабетни състояния, които проспективно се асоциират с развитието на диабет. Всичко това е свързано с хипотезата, че относителната хиперпроинсулинемия е маркер за  $\beta$ -клетъчна дисфункция, развиваща се рано в патологичните процеси на ЗДТ2 [30]. Повишеният интактен ПИ е индикатор за напреднало  $\beta$ -клетъчно изчерпване и е високоспецифичен маркер за ИР [31]. Имайки предвид риска от развитие на ЗДТ2 при бременните с анамнеза за ГЗД, релативната хиперпроинсулинемия в tandem с прогресиращата  $\beta$ -клетъчна дисфункция може да доведат до развитие на ЗДТ2. Редица проучвания, проведени при жени с ГЗД, показват различни и често противоречиви резултати. Според някои изследователи съотношението ПИ/И е повишено при бременни с ГЗД в сравнение с контролната група и това може да се използва като индикатор за нарушен глюкозен толеранс [30]. При други не се установява разлика в съотношението ПИ/И при базисни условия, въпреки че това съотношение се повишава постпрандиално. Във всички случаи влияние оказват различни фактори – тегло, степен на нарушен глюкозен толеранс, чернодробна инсулинова секреция [31]. Установено е, че хиперпроинсулинемията при жени с история за ГЗД би могла да се развива продължително време до влошаване на  $\beta$ -клетъчната функция. Доказателство за това е полученото повишено съотношение ПИ/И при жени с фамилна история за ГЗД [30].

#### **ОЦЕНКА НА БЕТА-КЛЕТЪЧНАТА ФУНКЦИЯ И ИНСУЛИНОВАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ ЧРЕЗ ХОМЕОСТАЗЕН МОДЕЛ (НОМА)**

Моделът НОМА е широко утвърден клиничен и епидемиологичен показател за оценка на ИР и  $\beta$ -клетъчната функция. Той е математическа оценка на баланса между чернодробната глюкозна продукция и ИС. Изчислява се от нивата на глюкоза и инсулин определени на гладно. НОМА-IR се възприема като прост, нескъп и надежден сурогатен маркер за измерване на ИР, докато индексът НОМА-В се използва за оценка на  $\beta$ -клетъчната функция [32]. Инсулиновият секреторен капацитет може да се определи чрез индекса НОМА-В и чрез Stumvoll – първа и втора фаза индекси [33]. Stumvoll и сътр. (2000, 2001) предлагат серия от индекси (приблизително 10) за оценка на  $\beta$ -клетъчната функция и ИЧ, изчис-

лени на базата на глюкоза (mmol/l) и инсулин ( $\mu$ U/ml), определени в хода на 2 ч ОГТТ. Тези индекси отразяват динамиката на инсулиновия отговор и ясно маркират, че ИС показва тенденция към намаляване заедно с нарушенията в глюкозния толеранс [33]. Хиперинсулиновата еугликемична клампа е известна като златен стандарт за измерване на ИЧ. Поради зависимостта от време и цена оценката на ИЧ-ИР се извършва с помощта на индекси, изчислени на базата на резултати, получени в хода на ОГТТ. Тези индекси корелират с резултатите, получени чрез хиперинсулинова еугликемична клампа [33].

#### **ИР И БЕТА-КЛЕТЪЧНА ФУНКЦИЯ СЛЕД РАЖДАНЕТО ПРИ ЖЕНИ С ИСТОРИЯ ЗА ГЗД И ВРЪЗКА С РАЗВИТИЕ НА ЗДТ2**

Установено е, че жените с анамнеза за ГЗД и тези с нарушен глюкозен толеранс по време на бременност са с намалена  $\beta$ -клетъчна функция още през първата година след раждането, което допринася за повишаване риска от диабет в бъдеще. Все още малко е известно за физиологичните промени, настъпващи през първите години след бременността, характеризираща се с ГЗД. Влошената  $\beta$ -клетъчна функция е твърде ранен резултат при тези жени, заемайки важна роля още в рамките на първата година след раждането. Степента на намалената  $\beta$ -клетъчна функция е различна и е в пряка връзка с нивото на кръвната глюкоза по време на бременност. Важна подробност е фактът, че  $\beta$ -клетъчната функция се влошава при жени с анамнеза за ГЗД въпреки стабилните нива на гликемията от 3 до 12 месеца след раждането. Хроничнопрогресиращата  $\beta$ -клетъчна дисфункция вероятно е доминиращият патологичен момент, движещ прогресията до развитие на ЗДТ2 при жени с история за ГЗД [34].

Според направени дългосрочни проучвания – в рамките на 5 год. – съществува връзка между нивото на глюкозата,  $\beta$ -клетъчната функция и ИР при жени с анамнеза за ГЗД и висок риск от развитие на ЗДТ2. Характерното в случая е относително бавното и продължително намаляване на  $\beta$ -клетъчната компенсаторна реакция спрямо ИР, което се съпровожда от повишаване нивото на глюкозата. Получените резултати за функционирането на панкреасните  $\beta$ -клетки се свързват с концепцията за глюкозната токсичност като важен и решаващ фактор за намалена  $\beta$ -клетъчна функция при развитието на ЗДТ2. Повишената глюкоза и влошената  $\beta$ -клетъчна функция са предиктори на прогресията от нормален към нарушен глюкозен толеранс и диабет [25].

Метаанализ на 28 проучвания при жени с история за ГЗД и последващо тестване за ЗДТ2, извършен от Kim и сътр. (2010), открива кумулативно натрупване на инциденти от диабет между 2.6 и 70% за срок от 6 седмици до 28 г. след раждането. В рамките на 5 г. кумулативното натрупване е между 30 и 50%. Тези резултати ваят както за европейската раса, така и за останалите. Заболяемостта от ЗДТ2 показва ясна тенденция за покачване в рамките на първите 5 г. след раждането и има платовиден ход 10 г. след него [35]. Жените с история за ГЗД са важна популационна група, за която са необходими превантивни мерки с цел предпазване от развитие на ЗДТ2.

### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Бояджиева, М., И. Атанасова, Ц. Танкова, К. Тодорова, В. Димитрова и С. Захаријева. Адипоцитокени при нормална и усложнена с гестационен захарен диабет бременност. – *Ендокринология*, **15**, 2010, № 1, 30-40.
2. Тодорова, К. Диабет и бременност. С., Артик 2001, 2010, 18-19, 41, 42, 43, 44, 45.
3. Buckley, B. et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. – *Diabet. Med.*, **29**, 2012, 844-854.
4. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. – *Diabetes Care*, **34**, 2011, № 1, 11-61.
5. Oldfield, M. et al. Long term prognosis of women with gestational diabetes in a multiethnic population. – *Postgrad. Med. J.*, **83**, 2007, № 980, 426-430.
6. Lauenborg, J. et al. Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. – *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **94**, 2009, № 1, 145-150.
7. Kaaja, R. et T. Rönnemaa. Gestational Diabetes: Pathogenesis and consequences to mother and offspring. – *Rev. Diabet. Study*, **5**, 2008, № 4, 194-202.
8. Fernández-Morera, J. L. et al. The possible role of epigenetics in gestational diabetes: cause, consequence, or both. – *Obstet Gynecol. Internat.*, 2010, Article ID 605163, 7.
9. Amara, F. et al. Study of pro-insulin level and its role in a cohort of women with gestational diabetes in Alexandria, Egypt. – *J. Diabetol. Feb.*, 2011, 1, 3, <http://www.journalofdiabetology.org>.
10. Buchanan, T. et A. Xiang. Gestational diabetes mellitus. – *J. Clin. Invest.*, **115**, 2005, № 3, 485-491.
11. Homko, C. et al. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. – *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **80**, 2001, № 2, 568-572.
12. Barbour, A. et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. – *Diabetes Care*, **30**, 2007, № 2, 112-119.
13. Buchanan, A. et al. What is gestational diabetes? – *Diabetes Care.*, **30**, 2007, № 2, 105-111.
14. Mastorakos, G. et al. The role of adipocytokines in insulin resistance in normal pregnancy: visfatin concentrations in early pregnancy predict insulin sensitivity. – *Clin. Chemistry*, **53**, 2007, № 8, 1477-1483.
15. Schinner, S., W. Scherbaum, S. Bornstein et A. Barthel. Molecular mechanisms of insulin resistance. – *Diabetic Med.*, **22**, 2005, № 6, 674-682.
16. Wang, C., Y. Guan et J. Yang. Cytokines in the Progression of Pancreatic  $\beta$ -Cell Dysfunction. – *Inter. J. Endo.*, Volume 2010 (2010), Article ID 515136, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2010/515136>
17. Mueller, W. et al. Effects of metformin and vanadium on leptin secretion from cultured rat adipocytes. – *Obes. Res.*, **8**, 2000, № 7, 530-539.
18. Reitman, M., S. Bi, B. Marcus-Samuels et O. Gavrilova. Leptin and its role in pregnancy and fetal development – an overview. – *Biochem. Society Transactions*, **29**, 2001, № 2, 68-72.
19. Yamashita, H. et al. Leptin administration prevents spontaneous gestational diabetes in heterozygous *lepr db/+* Mice: effects on placental leptin and fetal growth. – *End.*, **142**, 2001, № 7, 2888-2897.
20. Kautzky-Willer, A. et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. – *Diabetologia*, **44**, 2001, 164-172.
21. Cseh, K. et al. The pathophysiological influence of leptin and the tumor necrosis factor system on maternal insulin resistance: negative correlation with anthropometric parameters of neonates in gestational diabetes. – *Gynecol. Endocrinol.*, **16**, 2002, 453-460.
22. Radaelli, T. et al. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. – *Diabetes*, **52**, 2003, 2951-2958.
23. Mueller, W. et al. Effects of metformin and vanadium on leptin secretion from cultured rat adipocytes. – *Obes. Res.*, **8**, 2000, № 7, 530-539.
24. Buchanan, T. Pancreatic beta-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. – *J. Clin. Endocrinol. & Metabol.*, **86**, 2001, № 3, 989-993.
25. Xiang, A. et al. Coordinate changes in plasma glucose and pancreatic beta cell function in Latino women at high risk for type 2 diabetes. – *Diabetes*, **55**, 2006, № 4, 1074-1079.
26. Bergman, R., M. Ader, K. Huecking et G. van Citters. Accurate assessment of  $\beta$ -cell function. The Hyperbolic Correction. – *Diabetes*, **51**, 2002, № 1, S212-S220.
27. Buchanan, T. et al. Response of pancreatic B-cells to improved insulin sensitivity in women at high risk for type 2 diabetes. – *Diabetes.*, **49**, 2000, 782-788.
28. Retnakaran, R. et al. Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test. – *Obesity*, **16**, 2008, № 8, 1901-1907.
29. Xiang, A. et al. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes mellitus. – *Diabetes*, **48**, 1999, № 4, 848-854.
30. Retnakaran, R., A. Hanley, M. Sermer et B. Zinman. The impact of insulin resistance on proinsulin secretion in pregnancy. hyperproinsulinemia is not a feature of gestational diabetes. – *Diabetes care*, **28**, 2005, № 11, 2710-2715.
31. Pfützner, A. et al. Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. – *Diabetes care*, **27**, 2004, № 3, 683-687.
32. Song, Y. et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women. – *Diabetes Care.*, **30**, 2007, № 7, 1747-1752.
33. Radikova, Z. Assessment of insulin sensitivity/resistance in epidemiological studies. – *End. Regulations*, **37**, 2003, 189-194.
34. Retnakaran, R. et al.  $\beta$ -cell function declines within the first year postpartum in women with recent glucose intolerance in pregnancy. – *Diabetes Care.*, **33**, 2010, № 8, 1798-1804.
35. Catherine Kim, A. Ferrara. *Gestational Diabetes During and After Pregnancy*. Berlin, Springer, 2010, 301-315.