

Gestační diabetes mellitus – patofyziologie, možnosti prevence a léčba

**MUDr. Dominika Goldmannová, MUDr. Ondřej Krystyník, MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.,
MUDr. Jan Schovánek, doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.**

III. interní klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Gestační diabetes mellitus (GDM) patří mezi specifické komplikace těhotenství a je charakterizován zhoršenou glukózovou tolerancí při dysfunkci beta-buněk pankreatu na pozadí inzulinové rezistence. V těhotenství dochází k řadě fyziologických změn, kdy se tělo matky snaží zajistit všechny požadavky pro rostoucí plod. Jednou z nich je inzulinová rezistence, která dosahuje vrcholu v třetím trimestru. Pokud nejsou beta-buňky pankreatu schopny uvolňovat dostatek inzulinu na pokrytí vzniklé inzulinové rezistence, dojde ke vzniku gestačního diabetu. Patofyziologicky k tomuto mechanismu přispívá tuková tkáň jako endokrinní orgán a dále se v poslední době zkoumá i vliv střevního mikrobiomu. GDM je spojen s komplikacemi postihujícími jak matku, tak dítě, a proto se nově studie zaměřují na možnosti prevence a efektivní léčby GDM.

Klíčová slova: těhotenství, diabetes mellitus, tuková tkáň, střevní mikrobiom.

Gestational diabetes – pathophysiology, prevention and treatment options

Gestational diabetes mellitus (GDM) belongs to the specific complications of pregnancy and it is characterized by impaired glucose tolerance with beta-cell dysfunction and insulin resistance. During the pregnancy, we can see many physiological changes due to the effort of the maternal body to provide all the demands for growing fetus. One of the changes is insulin resistance that reaches peak in the third trimester. Gestational diabetes develops when beta-cells are not able to produce enough insulin to cover the needs of newly formed insulin resistance. Lately, the role of adipose tissue as an endocrine organ and the effect of gut microbiome, has been investigated. GDM is associated with complications affecting both mother and child, and therefore there are new studies focusing prevention and treatment of GDM.

Key words: pregnancy, diabetes mellitus, adipose tissue, gut microbiota.

Úvod

Gestační diabetes mellitus (GDM) je závažnou těhotenskou komplikací, která je charakterizována výskytem hyperglykemie v těhotenství u pacientek bez předchozí diagnózy diabetu. Podle International Diabetes Federation je celosvětový výskyt gestačního diabetu přibližně 14%, což odpovídá asi 18 milionům porodů ročně (1). Je ale nutné poznamenat, že mnoho států užívá odlišná diagnostická kritéria, a proto se incidence GDM může v různých zemích lišit. Zatímco GDM obvykle vymizí s koncem těhotenství, toto onemocnění má dlouhodo-

bé zdravotní následky zahrnující zvýšené riziko diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárního onemocnění pro matku a obezitu, kardiovaskulární nemoci a diabetes mellitus 2. typu/GDM pro dítě. Tím nám vzniká bludný mezigenerační cyklus obezity a diabetu, který ovlivňuje zdraví populace jako celku.

Definice a klasifikace GDM

Gestační diabetes mellitus (GDM) je definován jako porucha metabolismu glukózy různého stupně, která je poprvé odhalena v těhotenství (1, 2). Diagnostická kritéria, používaná v současné

době, byla stanovena na základě výsledků multicentrické prospektivní a mezinárodní studie HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study), která byla prováděna na 23 000 těhotných ženách (3). Hlavním zjištěním této studie bylo, že se vzrůstající hodnotou hyperglykemie matky zároveň roste riziko komplikací jak pro matku, tak pro dítě, a to i při glykemiích, které toho času nesplňovaly práh diagnózy GDM. Musely být tedy stanoveny nové cut-off hodnoty, které byly na základě mezinárodního konsenzu stanoveny tak, že odhalí matky v riziku komplikací s OR 1,75. V ČR používáme tato

kritéria od roku 2015 a těhotné ženy podstupují screeningové vyšetření ve dvou fázích. V první fázi, obvykle v prvním trimestru, je indikován odběr glykemie nalačno z venózní krve. Diagnózu GDM stanovíme, pokud je glykemie opakovaně $\geq 5,1$ mmol/l. V případě nejasného nálezu je nutné doplnění oGTT. Pokud je screening v prvním trimestru negativní, následuje ve 24.–28. týdnu těhotenství druhá fáze, kdy je prováděn orální glukózový toleranční test (oGTT, podání 75 g glukózy a stanovení glykemie nalačno, v 60. a 120. minutě testu).

Od diagnostické jednotky gestační diabetes mellitus musíme ještě odlišit tzv. zjevný diabetes mellitus. Jedná se o zaznamenanou hyperglykémii (nejčastěji v prvním trimestru gravidity), která svou hodnotou odpovídá diagnostickým kritériím diabetes mellitus pro všeobecnou populaci (lačná glykemie $\geq 7,0$ mmol/l a/nebo glykemie ve 120. minutě (oGTT) $\geq 11,1$ mmol/l).

Patofyziologie GDM

V průběhu zdravého těhotenství dochází v těle matky k sérii fyziologických změn s cílem zajistit požadavky rostoucímu plodu. Toto zahrnuje adaptaci kardiovaskulárního, ledvinového, respiračního a metabolického systému. Jedním z důležitých změn metabolismu je role inzulinové senzitivity. V časně fázi těhotenství inzulinová senzitivita vzrůstá, což umožňuje ukládání glukózy do tukové tkáně, kde slouží jako zásoba energie na další fáze těhotenství. S koncem prvního trimestru začíná ale pomocí placentárních hormonů (estrogen, progesteron, leptin, kortizol, placentální laktogen, placentální růstový hormon) postupně narůstat inzulinová rezistence, svého vrcholu dosahuje v průběhu třetího trimestru (4). Výsledkem je lehce zvýšená hladina glukózy v krvi, která je snadno transportována placentou k plodu jako zdroj energie. Tento stav mírné inzulinové rezistence podporuje endogenní produkci glukózy a také mobilizaci tukových zásob, což vede k dalšímu zvýšení hladiny glukózy a volných mastných kyselin (free fatty acids – FFA). FFA se nově stávají hlavním zdrojem energie pro mateřský organismus. Následně je inzulinová rezistence kompenzována adaptačními změnami beta-buněk pankreatu, u kterých dochází k hypertrofii a hyperplazii a zvýšením glukózou stimulované inzulinové sekrece (5). Primární funkcí beta-buněk pankreatu je sekrece inzulinu

Tab. 1. Diagnostická kritéria GDM

I. trimestr	II. trimestr	
Glykemie nalačno	Glykemie nalačno	oGTT
$\geq 5,1$ mmol/l opakovaně	$\geq 5,1$ mmol/l opakovaně	$\geq 10,0$ mmol/l v 60. min $\geq 8,5$ mmol/l ve 120. min

Tab. 2. Komplikace GDM

Matka	Dítě
předporodní deprese	makrosomie
předčasný porod	porod císařským řezem
preeklampsie	dystokie ramének
porod císařským řezem	poporodní hypoglykemie
rozvoj DM 2. typu	porod mrtvého plodu
rozvoj kardiovaskulárních onemocnění	dysfunkce beta-buněk pankreatu, inzulinová rezistence
	rozvoj DM 2. typu, kardiovaskulárních onemocnění

v reakci na zátěž glukózou. Pokud beta-buňky ztratí schopnost reagovat na koncentraci glukózy a uvolňovat inzulin, hovoříme o dysfunkci beta-buněk. Dysfunkce beta-buněk pankreatu je potencována inzulinovou rezistencí. Snížení inzulinu stimulovaného vychytávání glukózy vede k hyperglykémii a větší zátěži beta-buněk, které musí produkovat stále více inzulinu. Tudiž, pokud se vyvine dysfunkce beta-buněk pankreatu, začíná bludný kruh hyperglykemie, inzulinové rezistence a další postupující dysfunkce beta-buněk.

Tuková tkáň

Původně se věřilo, že tuková tkáň slouží pouze jako pasivní zásobárna energie. V roce 1994 byl ale objeven leptin, hormon tvořený adipocyty, a tuková tkáň se začala označovat jako endokrinní orgán. Adipocyty aktivně sekretují adipokiny a cytokiny, které mají široké metabolické efekty. Jak již bylo výše zmíněno, časná fáze těhotenství je charakterizována množstvím tukové tkáně a naproti tomu v pozdější fázi těhotenství dochází k mobilizaci tuků pro zajištění růstu plodu. Oba tyto procesy jsou u GDM ovlivněny. GDM je asociován se sníženou diferenciací adipocytů, a naopak jejich hypertrofií, doprovázenou snížením genové exprese regulátorů inzulinové signalizace, transportéru FFA a adipogenních transkripčních faktorů (6). Kombinace inzulinové rezistence a snížené diferenciace adipocytů má za následek neoptimální hospodaření s nadbytečnou energií, což vede k ke glukó- a lipo-toxicitě v dalších periferních orgánech.

Je známo, že hyperglykemie v těhotenství vede k hyperglykémii plodu s následnou hypertrofií buněk ostrůvků pankreatu a dále ke

zvýšené sekreci inzulinu. To vyústí k vyšší utilizaci glukózy a makrosomii plodu. Naproti tomu bylo ale zjištěno, že některé těhotné ženy s diabetem a excelentní metabolickou kompenzací mají makrosomický plod. Bylo prokázáno, že svou roli hraje i nadváha/obezita těhotných žen. Ženy s nadváhou a GDM na dietě mají o 50 % vyšší riziko narození makrosomického dítěte ve srovnání s ženami s GDM, ale normální váhou. U obézních pacientek bylo riziko makrosomie dvojnásobné. A pokud měly obézní těhotné ještě špatně kontrolovaný GDM, bylo riziko makrosomie trojnásobné (7).

Leptin je hormon sytosti, který je vylučován adipocyty a odpovídá za hospodaření se zásobami energie, snižuje apetit a zvyšuje výdej energie. Když byl leptin objeven, usuzovalo se, že bude moci být využit k léčbě obezity. Avšak ukázalo se, že většina obézních pacientů nereagovala na podání leptinu, a místo toho vykazovali znaky leptinové rezistence. Bylo zjištěno, že obezita je asociována s vysokou hladinou leptinu (hyperleptinemií) a že koncentrace leptinu odpovídá stupni obezity (8). V těhotenství se podobně jako inzulinová rezistence objevuje i leptinová rezistence, pravděpodobně aby došlo k posílení tukových zásob. Leptin je v těhotenství navíc vylučován i placentou a koncentrace placentárního leptinu je u žen s GDM zvýšená, stejně jako leptinová rezistence (9).

Adiponectin je další z adipokinů, jež ovlivňuje oxidaci mastných kyselin, inhibuje glukoneogenezi a stimuluje sekreci inzulinu. Jeho koncentrace koreluje nepřímo s množstvím tukové tkáně, a tudíž je jeho hladina u obézních pacientů nízká. Hypoadiponektinémie je považována za prediktivní faktor rozvoje GDM v časně fázi těhotenství (10). Dále bylo prokázá-

no, že ženy s GDM mají snížené koncentrace adiponectinu (11), což poté může vést k makrosomii plodu. Navíc vysoký poměr leptin/adiponectin v těhotenství a zvláště u pacientek s GDM vede v dlouhodobém sledování ke zhoršenému kardiovaskulárnímu riziku (12). Adiponectin je v těhotenství produkován i placentou, jeho role ale zatím zůstává nejasná.

Tuková tkáň produkuje i mnoho dalších adipokínů (chemerin, omentin, visfatin, resistin, fetuin A), jejichž sekrece je ovlivněna u pacientů s obezitou nebo s diabetes mellitus 2. typu. Jejich role v patogenezi GDM je ale zatím spíše předmětem výzkumu a publikované studie ukazují protichůdné výsledky (13).

Střevní mikrobiom

Důležitost střevního mikrobiomu, tedy mikrobiálních organismů vyskytujících se ve střevě, je v poslední době velmi diskutovaným tématem. Složení střevního mikrobiomu může být ovlivněno jednak událostmi z dětství, jako je předčasný porod nebo kojení, ale také v průběhu dospělosti, například užíváním antibiotik nebo složením stravy. V průběhu fyziologického těhotenství se mateřský střevní mikrobiom mění od prvního do třetího trimestru, a to tak, že se snižuje výskyt bakterií produkujících butyrát a zvyšuje se zastoupení bakterií produkujících laktát, zvláště *Faecalibacterium* a *Actinobacterium* (14). Zvýšené zastoupení bakterií rodu *Proteobacteria* v třetím trimestru může být asociováno s nízkým stupněm zánětu, váhovým přírůstkem a inzulinovou rezistencí, vyskytující se nejen v těhotenství, ale i u obézních pacientů (15). Navíc byla zjištěna souvislost mezi obezitou, inzulinovou rezistencí a menší střevní bakteriální diverzitou, což bylo také pozorováno u pacientek v třetím trimestru gravidity (14).

Dopady střevního mikrobiomu na inzulinovou rezistenci jsou zatím pochopeny pouze částečně prostřednictvím vazeb mezi mikrobiálním fenotypem a imunitními a metabolickými změnami. Například mastné kyseliny s krátkým řetězcem (short chain fatty acids – SCFA), zvláště butyrát, produkt mikrobiální fermentace rozpustné vlákniny, cirkuluje i mimo gastrointestinální trakt a působí na cílové tkáni inzulinu (16). Objev receptorů pro SCFA na buňkách různých tkání přispěl tomu, že nyní jsou SCFA považovány za další signální molekuly zprostředkovávající vazbu mezi střevním mikrobiomem a hostitel-

Tab. 3. Doporučený váhový přírůstek a energetická potřeba v těhotenství dle prekoncepčního BMI (2)

BMI	Doporučený váhový přírůstek	Doporučená energetická potřeba
podváha (<18,5)	12,5–18 kg	35–40 kcal/kg hmotnosti
normální váha (18,5–24,9)	11,5–16 kg	30–34 kcal/kg hmotnosti
nadváha (25–29,9)	7–11,5 kg	25–29 kcal/kg hmotnosti
obezita (>30)	5–9 kg	do 24 kcal/kg hmotnosti

Tab. 4. Cílové hodnoty glykemií při léčbě GDM

Glykemie	
nalačno	< 5,3 mmol/l
1 hodinu po jídle	< 7,8 mmol/l
2 hodiny po jídle	< 6,7 mmol/l

ským organismem. Navíc je známo, že vznik vlastních SCFA je výsledkem složité souhry mezi dietou s střevním mikrobiomem.

U těhotných studie prokázaly například nižší zastoupení kmene *Firmicutes* a vyšší zastoupení *Prevotellaceae* u pacientek s GDM ve srovnání se zdravými kontrolami (17). *Firmicutes* jsou bakterie rozkládající rostlinné polysacharidy a zvýšené množství červeného masa a živočišných proteinů ve stravě snižuje jejich výskyt. Toto by vysvětlovalo, proč je složení stravy rizikovým faktorem GDM. Nicméně tyto nálezy zůstaly i po adjustaci výsledků studie dle stravovacích návyků. Dalším vysvětlením může být, že bakterie *Prevotellaceae*, které jsou více zastoupeny u pacientek s GDM, ovlivňují permeabilitu střevní stěny, což usnadňuje průnik zánětlivých mediátorů do cirkulace a podněcuje inzulinovou rezistenci (18). Podobně byla nedávno prokázána deplece kmenů *Collinsella*, *Bacteriodes* nebo *Faecalibacterium* u pacientek s GDM (19).

Komplikace GDM

Snaha o pochopení mechanismu vzniku GDM cílí na to, abychom mohli efektivně léčit GDM a případně zabránit vzniku komplikací, které ovlivňují jak matku, tak dítě (viz Tabulka 2.)

Prevence vzniku GDM

Abychom se mohli zabývat možností prevence GDM, je nutné si objasnit, jaké jsou rizikové faktory vzniku gestačního diabetu. Mezi rizikové faktory GDM řadíme: nadváhu/obezitou, nadměrný váhový přírůstek v těhotenství, západní dietu, rasu, genetické vlivy, pokročilý věk matky, intrauterinní prostředí (nízká/vysoká porodní hmotnost), rodinnou nebo osobní anamnézu GDM a onemocnění spojené s inzulinovou rezistencí, např. syndrom polycystických ovarií (20–22).

Každý z těchto rizikových faktorů je přímo nebo nepřímo asociován s dysfunkcí beta-buněk pankreatu a/nebo inzulinovou rezistencí.

Nutriční intervence v předporodním období efektivně ovlivňuje váhový přírůstek v těhotenství. Dle provedených studií bylo zjištěno, že pouze 37 % těhotných má správný váhový přírůstek a 30 % žen má větší váhový přírůstek, než je doporučeno (23), viz Tabulka 3 (24).

Stran nutrice těhotných žen je důležité posuzovat jednak celkovou hodnotu energie stravy, ale také její složení. Observační studií bylo zjištěno, že pacientky s GDM přijímaly průměrně dietu o 1850–2300 kcal, zatímco těhotné ženy bez GDM přijímaly stravu o průměrném obsahu 1596 kcal (25). Vyšší kalorický příjem u těhotných žen zvyšuje riziko GDM a zároveň nezávisle na přítomnosti obezity vede k inzulinové rezistenci a dysfunkci beta-buněk pankreatu. V léčbě GDM je dieta na prvním místě, ale tyto pacientky by měly být vždy edukovány zdravotnickými specialisty. Přílišná kalorická restrikce může vést v těhotenství ke ketogenezi, která představuje velké riziko jak pro plod, tak pro matku (max. redukce v příjmu kalorií je 33 % v případě obézních těhotných žen) (26). Vždy je nutné myslet na dosažení kvalitní výživy pro těhotnou ženu s ohledem na snížení výskytu hyperglykemií.

Existují důkazy o prospěšnosti stravy s vysokým obsahem vlákniny, vegetariánské stravy, středomořské diety a nebo diety se sníženým obsahem živočišných tuků. Doporučována je strava, která obsahuje 33–40 % sacharidů, 35–40 % tuků a 20 % proteinů. Sacharidy jsou stran ovlivnění hladiny glukózy v krvi nejdůležitější. Jejich příjem může být ovlivněn jednak celkovým množstvím v denní dietě a jednak také jejich rozložením v průběhu dne. Tradiční přístup k dietě u pacientek s GDM je omezit příjem sacharidů (až na 175 g sacharidů na den) (27). Dalším důležitým parametrem je glykemický

index přijímaných potravin. Preferenčně volíme stravu s nižším glykemickým indexem a z diety vyloučíme rychle vstřebatelné sacharidy.

Nedílnou součástí zdravého životního stylu je i pravidelná pohybová aktivita. Bylo prokázáno, že pohyb zvyšuje citlivost tkání na inzulín, ovlivňuje lačné i poíždlové glykemie a měl by být využit jako doplněk ke kvalitní stravě. Bohužel nemáme k dispozici klinické studie, na jejichž základě by byla vytvořena doporučení pro druh vhodné fyzické aktivity těhotných žen. Obecně bývá doporučována např. rychlá chůze, samozřejmě pokud není z gynekologického hlediska kontraindikace.

Medikamentózní léčba GDM

V léčbě GDM je na prvním místě vždy dieta a režimová opatření. Pokud ani tato doporučení neovlivní hyperglykemie a my nedosáhneme cílových hodnot glykemií (viz. Tabulka 4), je nutné přistoupit k farmakologické léčbě.

K léčbě žen s GDM můžeme využít inzulín a/nebo perorální antidiabetika – metformin. Volbu ovlivňuje jednak spolupráce a compliance pacientky, fáze těhotenství nebo dynamika růstu plodu a pak také nežádoucí účinky léčby, jako hypoglykemizující efekt, vliv na váhový přírůstek nebo tolerance k léčbě (1).

Metformin

Metformin je dlouho známé a bezpečné antidiabetikum, které je stále považováno za léčbu první volby u pacientů s diabetes mellitus

2. typu. Metformin zvyšuje inzulínovou senzitivitu, snižuje glukoneogenezi v játrech a zvyšuje vychytávání glukózy v periferních tkáních za minimálního rizika hypoglykemie nebo váhového přírůstku. Vzhledem k obdobnému patofyziologickému mechanismu diabetu 2. typu a GDM byl do léčby pacientek s GDM zařazen i metformin. Existují observační a dokonce randomizované kontrolované studie srovnávající metformin versus inzulín a/nebo glibenclamid. Tyto studie prokázaly dobrou účinnost a dostatečnou krátkodobou bezpečnost pro matku i dítě. Dále byl prokázán nižší váhový přírůstek pacientek v těhotenství a nižší riziko neonatální hypoglykemie a makrosomie plodu (28). Další nespornou výhodou je perorální podání a nižší náklady na léčbu. Na druhou stranu je zde vyšší riziko selhání léčby s nutností její intenzifikace v průběhu gravidity.

Inzulín

Inzulín byl donedávna jedinou možnou léčbou GDM. Neprochází placentární bariérou, a plod tedy není vystaven jeho účinkům. Léčba inzulínem je bezpochyby efektivní, ale nespornou nevýhodou je jeho hypoglykemizující efekt, injekční aplikace a nutnost pravidelného monitoringu glykemií. K léčbě je možné využít jak humánní inzulíny, tak inzulínová analoga a režim jejich aplikace je možný individuálně přizpůsobit pacientce. Pokud pacientka nedosahuje cílových hodnot glykemií postprandiálně, indikujeme podávání krátkodobého inzulínu k jídlům. Pokud

se v glykemických profilech objevují i vyšší lačné glykemie, je s výhodou přidání i dlouhodobě působícího inzulínu na noc.

Obecně lze říci, že farmakologická terapie GDM je častěji zahajována u žen, kterým byl GDM diagnostikován na základě vyšší lačné glykemie (29). Byla dokonce provedena studie na 388 ženách s GDM, která hodnotila rizikové faktory pro nutnost přidání léčby inzulínem k již stávající terapii. Jako rizikové faktory byly zhodnoceny: vyšší lačná glykemie v době diagnózy, časná detekce GDM, předchozí anamnéza GDM, vyšší hodnota glykovaného hemoglobinu v době diagnózy, vyšší věk a BMI pacientek (30).

Závěr

Gestační diabetes mellitus patří mezi časté a závažné těhotenské komplikace, které ovlivňují jak zdraví matky, tak dítěte, a to nejen bezprostředně při těhotenství a porodu, ale i celoživotně.

V patofyziologii GDM se kromě tradičních rizikových faktorů mohou uplatňovat i vlivy tukové tkáně jako endokrinního orgánu secernujícího řadu působků, které mohou ovlivňovat metabolické cesty. Další novinkou je role střevního mikrobiomu, který má prokazatelně efekt na inzulínovou rezistenci. Nicméně tyto patofyziologické procesy je nutné dále prozkoumat, abychom je případně byli schopni preventivně nebo terapeuticky ovlivnit.

Tato publikace byla podpořena grantem: AZV NV18-01-00139.

LITERATURA

- Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33(3): 676–682. doi: 10.2337/dc09-1848.
- Gestační diabetes mellitus. Doporučený postup screeningu, gynekologické, perinatologické, diabetologické a neonatologické péče 2017. Dostupné na: www.diab.cz/dokumenty/DP_GDM_2017.pdf.
- HAPO Study Cooperative Research Group. Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., Trimble E.R., Chaovarindr U., Coustan D.R., Hadden D.R., McCance D.R., Hod M., et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1991–2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943
- Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991;165: 1667–1672. doi: 10.1016/0002-9378(91)90012-G.
- Parsons JA, Brelje TC, Sorenson RL. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: Increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. *Endocrinology*. 1992; 130: 1459–1466. doi: 10.1210/endo.130.3.1537300.
- Lappas M. Effect of pre-existing maternal obesity, gestational diabetes and adipokines on the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue. *Metabolism*. 2014; 63: 250–262. doi: 10.1016/j.metabol.2013.10.001.
- Langer O, Yogeve Y, Xenakis EMJ, Brustman L. Overweight and obese gestational diabetes: Impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1768–1776.
- Farooqi IS, O'Rahilly S. 20 years of leptin: Human disorders of leptin action. *J. Endocrinol.* 2014; 223: T63–T70. doi: 10.1530/JOE-14-0480.
- Honnorat D, Disse E, Millot L, et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes Metabol.* 2015; 41: 393–400. doi: 10.1016/j.diabet.2015.03.003.
- Iliodromiti S, Sassarini J, Kelsey TW, et al. Accuracy of circulating adiponectin for predicting gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2016; 59(4): 692–699. doi:10.1007/s00125-015-3855-6
- Williams MA, Qiu C, Muiy-Rivera M, et al. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2004; 89: 2306–2311. doi: 10.1210/jc.2003-031201.
- Lekva T, Michelsen AE, Aukrust P, et al. Leptin and adiponectin as predictors of cardiovascular risk after gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16(1): 5. Published 2017 Jan 10. doi:10.1186/s12933-016-0492-4.
- Šimják P, Cinkajzlová A, Anderlová K, et al. The role of obesity and adipose tissue dysfunction in gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol.* 2018 Aug;238(2):R63–R77. doi: 10.1530/JOE-18-0032. Epub 2018 May
- Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 2012; 150: 470–480.
- Mukhopadhyay I, Hansen R, El-Omar EM, et al. IBD-what role do Proteobacteria play? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 219–230.
- Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55–60.
- Fugmann M, Breier M, Rottenkolber M, et al. The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. *Sci. Rep.* 2015; 5: 13212. doi: 10.1038/srep13212.
- Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, et al. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Mol. Cell. Biochem.* 2014; 388: 203–210. doi: 10.1007/

s11010-013-1911-4.

19. Crusell MKW, Hansen TH, Nielsen T, et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*. 2018; 6(1): 89. Published 2018 May 15. doi: 10.1186/s40168-018-0472-x

20. Okosun IS, Chandra KMD, Boev A, et al. Abdominal adiposity in U.S. adults: Prevalence and trends, 1960–2000. *Prev. Med.* 2004; 39: 197–206. doi: 10.1016/j.pymed.2004. 01. 023.

21. Durnwald C. Gestational diabetes: Linking epidemiology, excessive gestational weight gain, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic syndrome. *Semin. Perinatol.* 2015; 39: 254–258. doi: 10.1053/j.semperi.2015. 05. 002.

22. Zhang C, Tobias DK, Chavarro JE, et al. Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study. *BMJ*. 2014; 349: g5450. doi: 10.1136/bmj.g5450.

23. Horosz E, Bomba-Opon DA, Szymanska M, Wielgos M. Maternal weight gain in women with gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2013;41: 523–528.

24. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009; 21:5 21–26.

25. Chang N, Kim S, Kim Y. Physical and dietary characteristics in women with gestational diabetes mellitus. *Korean J Nutr.* 2001; 34: 158–164.

26. Reader D, Splett P, Gunderson EP, Diabetes Care Education DieteticPractice Group. Impact of gestational diabetes mellitus nutrition practiceguidelines implemented by registered dietitians on pregnancy outcomes. *J Am Diet Assoc.* 2006; 106: 1426–1433.

27. Duarte-Gardea MO, Gonzales-Pacheco DM, Reader DM,

Thomas AM, Wang SR, Gregory RP, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Gestational Diabetes Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. *J Acad Nutr Diet.* 2018; 118: 1719–1742.

28. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7(6): e015557. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015557.

29. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Radzicka S, et al. Maternal hyperglycemia according to IADPSG criteria as a predictor of perinatal complications in women with gestational diabetes: a retrospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(15): 1526–1530. doi: 10.3109/14767058.2013.863866.

30. Gante I, Melo D, Dores J, Ruas L, Almeida MDC. Metformin in gestational diabetes mellitus: predictors of poor response. *Eur J Endocrinol.* 2017 Oct 25. pii: EJE-17-0486.