

Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu

UČESTALOST METABOLIČKOG SINDROMA U ŽENA S PRETHODNIM GESTACIJSKIM DIJABETESOM

METABOLIC SYNDROME INCIDENCE IN WOMEN WITH PREVIOUS GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Danko Bljajić, Josip Juras, Marina Ivanišević i Josip Đelmiš

Izvorni rad

Cljučne riječi: Gestacijski dijabetes, dijabetes tipa II, metabolički sindrom

SAŽETAK. Ovo istraživanje je napravljeno sa svrhom istraživanja učestalosti dijabetesa i faktora povezanih s dijabetesom kod žena pet godina nakon trudnoće opterećene gestacijskim dijabetesom (GDM). Sve žene (N=90) čiji je gestacijski dijabetes bio klasificiran po kriterijima Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO) su rodile živu djecu. Nad svih 90 žena je u svrhu kontrole nakon 5 godina proveden dvosatni test oralnog opterećenja glukozom te je učinjena detaljna antropometrija. Pri dijagnosticiranju dijabetesa korišteni su kriteriji SZO, a za metabolički sindrom kriteriji IDM-a tj. preporuke za žene iz Europe. U ovom istraživanju incidencija dijabetesa je bila 7.8%, te metaboličkog sindroma 42%. Žene s metaboličkim sindromom su imale veći omjer struk bokovi, kožne nabore, indeks tjelesne mase i višu vrijednost koncentracije glukoze natašte. Naši rezultati upućuju velik rizik nastanka dijabetesa i metaboličkog sindroma u žena s prethodnim gestacijskim dijabetesom. Praćenje ovih žena nakon poroda bi pružilo mogućnost promjene nepovoljnih životnih navika.

Original paper

Key words: gestational diabetes, type 2 diabetes, metabolic syndrome

SUMMARY. This study was carried out to examine the incidence of diabetes and the factors associated with them in women five years after they were examined for gestational diabetes (GDM). Women (N=90) whose GDM status was determined (WHO criteria) delivered live babies. Of these, 90 women available for follow-up after 5 years underwent a 2-hour oral glucose tolerance test and detailed anthropometry. Diabetes was determined using WHO criteria, and metabolic syndrome using IDF criteria recommended for European women. The incidence of diabetes was 7.8% and metabolic syndrome 42%. Women with MS had larger waist-to-hip ratio, skinfolds, body mass index and higher FPG (fasting plasma glucose). Our findings suggest high diabetes and cardiovascular risks in women with previous GDM. Follow-up of these women after delivery would provide opportunities to modify adverse lifestyle factors.

Uvod

Žene koje su u trudnoći imale gestacijski dijabetes (GDM) imaju visok rizik za nastanak dijabetesa tipa 2 (DM-2) kasnije u životu.^{1,2} Rana detekcija rizičnih čimbenika u žena s prethodnim GDM može prevenirati ili odgoditi nastanak dijabetesa i time poboljšati kvalitetu života. Metabolički sindrom u užem smislu obuhvaća inzulinsku rezistenciju, pretilost, dislipidemiju i hipertenziju. Dijagnoza metaboličkog sindroma sve se češće postavlja. Prema brojnim objavljenim studijama prevalencija se razlikuje ovisno o ispitivanoj populaciji ali i ovisno o korištenoj definiciji sindroma. Osnovnim patofiziološkim mehanizmom metaboličkog sindroma smatra se inzulinska rezistencija te abdominalni i visceralni tip debljine. Metabolički sindrom povezuje se s nastankom različitih kliničkih entiteta: šećernom bolesti; dislipidemijom; hipertenzijom; visceralnom debljinom; nealkoholnom masnom jetrom; sindromom policističnih jajnika; nekim malignim bolestima; poremećajima koagulacije i fibrinolizom te upalom.³ Inzulinska rezistencija je stanje u kojem inzulin ne može izazvati svoje fiziološke učinke ili barem ne u koncentracijama koje su djelotvorne u zdravih osoba. Mnogi autori smatraju

da je inzulinska rezistencija važnija u patogenezi metaboličkog sindroma od debljine^{4,5} jer inzulinska rezistencija, odnosno njena posljedica hiperinzulinemija, direktno može uzrokovati ostale simptome metaboličkog sindroma. Iako inzulinska rezistencija općenito raste povećanjem udjela masnog tkiva, različite razine inzulinske osjetljivosti nalaze se pri različitim razinama tjelesne masti, što upućuje na nasljednu komponentu inzulinske rezistencije.⁶ Glavni je poremećaj kod povišene inzulinske rezistencije hiperinzulinemija. Podražaj za izlučivanje inzulina predstavlja povišena razina glukoze u krvi, ali se ona u slučaju inzulinske rezistencije zbog nedjelotvornosti inzulina teško mijenja jer izostaje učinak na unos glukoze u mišićno tkivo, ali i učinak na supresiju glukoneogeneze i glikogenolize u jetri. Tako dolazi istovremeno do hiperinzulinemije, ali i zbog izostanka učinka inzulina i do glikogenolize, glukoneogeneze i lipolize.

Pretilost nastaje kad unos energije nadmašuje energetske potrebe tijela, odnosno kad unos i stvaranje masti biva veće od količine masti koja se oksidira u tkivima. Tjelesne rezerve energije u ugljikohidratima ograničene su i strogo regulirane, što nažalost ne vrijedi za

zalihe masti. Zdrava osoba se deblja ako ima dosta hrane i premalo je aktivna. S obzirom na promjenu stila svakodnevnog života ljudski rod doživljava pandemiju pretilosti. Pretilost je uzrok mnogih metaboličkih, kardiovaskularnih i probavnih bolesti, kao i bolesti skeleta i zglobova te nekih oblika karcinoma.

Ne postoji savršen pokazatelj koji bi ukazivao na suvišak masnog tkiva, stoga se najčešće koristi indeks tjelesne mase (ITM), odnosno »body mass index« – BMI, koji se računa u kg tjelesne mase/ m² tjelesne visine. O pretilosti govorimo kada je BMI > 30 dok osobe s BMI > 25 smatramo preteškima.

Cilj istraživanja je dijagnosticirati dijabetes tipa 2, intoleranciju glukoze i metabolički sindrom u žena s ranije dijatom liječenim gestacijskim dijabetesom koje su rodile 2003. godine u Referentnom centru za dijabetes u trudnoći Ministarstva zdravstva i Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu.

Ispitanice i način istraživanja

Pozvane su žene koje su rodile 2003. godine, a koje su u trudnoći dijatom liječile gestacijski dijabetes. Od 118 pozvanih njih 90 ih se odazvalo pozivu. Objasnjeno im je cilj istraživanja te je dobiven njihov pristanak za istraživanje. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu je odobrilo istraživanje.

Uzeta je krv za određivanje: glukoze u plazmi, koncentracije HDL, LDL i triglicerida. Svim ispitanicama je učinjena oGTT sa 75 grama glukoze prema kriterijima WHO,⁷ osim jednoj pa je u tablicama 4. i 5. broj od 89 ispitanica.

Izmjerena im je težina, visina, opseg struka, debljina kožnih nabora: bicepsa, tricepsa, supskapularnog i suprailijačnog, koristeći »Harpenden skinfold« kaliper uz standardne metode mjerenja. Sistolički i dijastolički krvni tlak im je izmjeren živinim tlakomjerom.

Glukoza je određivana metodom glukoza-oksidaza-peroksidaza, a trigliceridi GPO-PAP metodom, te HDL i LDL autoanalizatorom. Dijabetes je dijagnosticiran prema kriterijima WHO kada je glukoza na tašte ≥7,0, i/ili 120-minutna glukoza ≥11.1 mmol/L.⁷

Intolerancija glukoze (ITG) je dijagnosticirana kada je glukoza na tašte iznosila <7,0 mmol/l, a 120-minutna glukoza ≥7,8 mmol/L, ali <11,1 mmol/L. Povišene vrijednosti glukoze na tašte (IFG- Impaired fasting glucose) su vrijednosti ≥6,1 mmol/L, ali <7,0 mmol/L.⁷

Za dijagnozu metaboličkog sindroma koristili smo kriterije IDF (tablica 1).

U istraživanje je uključeno 90 žena. Svim ispitanicama su određene sljedeće laboratorijske pretrage: serumski HDL, LDL, TG, kolesterol i trigliceridi; 75 g oGTT prema kriterijima WHO; antropometrijske mjere: težina, visina, ITM (BMI), opseg struka, debljine kožnih nabora (»Harpenden skinfold« kaliper).

Pri mjerenju krvnog tlaka pacijentica je sjedila u mirnoj prostoriji s nogama oslonjenim o pod, i rukom na

Tablica 1. Definicije metaboličkog sindroma za žene prema IDF⁸
Table 1. Definitions of metabolic syndrome for women according to IDF⁸

Povišen opseg struka

Increased waist circumference

- ≥80 cm za žene europskog porijekla
- ≥80 cms for women of European origin

Plus najmanje 2 od sljedećih simptoma

Plus at least 2 of next symptoms

- Liječenje antihipertenzivima i/ili sistolički krvni tlak ≥130 mmHg i/ili dijastolički krvni tlak ≥85 mmHg
Antihypertensive treatment and/or systolic blood pressure ≥ 130 mm Hg and/or diastolic blood pressure ≥ 85 mm Hg
- Liječenje zbog povišenih triglicerida i/ili serumski trigliceridi ≥1,7 mmol/L
Treatment of elevated triglycerides and/or serum triglycerides ≥1.7 mmol/L
- Liječenje zbog sniženog HDL kolesterola i/ili HDL kolesterol <1,3 mmol/L
Treatment of decreased HDL cholesterol and/or HDL cholesterol <1.3 mmol/L
- Glukoza u plazmi u gladovanju ≥100 mg/dL ili prethodno dijagnosticiran dijabetes tipa 2
Fasting plasma glucose ≥100 mg/dL or previously diagnosed diabetes type 2

kojoj se mjeri tlak u visini srca. Prije mjerenja pacijentica je 5–10 minuta mirovala. Tlak je mjereno na desnoj ruci, a manžeta je veličinom bila prilagođena obujmu nadlaktice. Korišten je živin tlakomjer, a vrijednosti su očitavane na 2 mmHg. Dijagnozu hipertenzije smo potvrdili s najmanje dva mjerenja u razmaku od 4 sata. Za mjerenje i očitavanje sistoličkog tlaka koristili smo prvi zvuk Korotkoffljeve faze I, a za mjerenje dijastoličkog tlaka koristili smo nestanak zvukova V Korotkoffljeve faze.

Statistička analiza

Razlike u prevalenciji dijabetesa, intolerancije glukoze (IGT) i oštećene tolerancije glukoze na tašte (IFG) te metaboličkog sindroma, u odnosu na skupine BMI (WHO) su testirane χ^2 testom. Razlike pojedinih mjerenih parametara između pojedinih skupina ispitanica sa i bez MS, kao i između onih s DM-2 i IGT/IFG i normalnom tolerancijom glukoze, korištena je ANOVA.

Rezultati

U tablici 2. prikazane su srednje vrijednosti i standardne devijacije za dob, BMI, opseg struka, sistolički i dijastolički krvni tlak, razine HDL, LDL, kolesterol, trigliceride i glukozu na tašte svih ispitanica. Učestalost metaboličkog sindroma iznosi 42%, a dijabetesa tipa 2 7,8%. Naviku pušenja ima 45% ispitanica.

Tablica 3. prikazuje pojedine parametre metaboličkog sindroma u odnosu na BMI. Preteške i pretile ispitanice su starije dobi, većeg opsega struka, višeg sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, imaju višu koncentraciju glukoze na tašte, višu koncentraciju triglicerida te niže vrijednosti HDL. Uspoređujući vrijednosti pojedinih parametara metaboličkog sindroma između ispitanica s normalnim BMI i preteških, odnosno pretilih ispitanica nađena je statistički znakovita razlika (t-test; p<0,05).

Tablica 2. Opći podaci svih ispitanica
Table 2. General data of all patients

Dob (godine) Age (years)	33,69 ± 4,8
BMI (kg/m ²) BMI (kg/m ²)	27,85 ± 6,65
Opseg struka (cm) Waist circumference (cm)	88,52 ± 14,37
Sistolički krvni tlak (mmHg) Systolic blood pressure (mmHg)	125,23 ± 16,61
Dijastolički krvni tlak (mmHg) Diastolic blood pressure (mmHg)	82,135 ± 11,75
Razina glukoze na tašte (mmol/l) Fasting glucose level (mmol/l)	4,66 ± 0,73
2-satna razina glukoze (oGTT) (mmol/l) 2-h glucose level (mmol/l)	6,9 ± 2,3
Razina ukupnog kolesterola (mmol/l) Total cholesterol level (mmol/l)	5,13 ± 0,97
Razina HDL kolesterola (mmol/l) HDL cholesterol level (mmol/l)	1,45 ± 0,35
Razina triglicerida (mmol/l) Triglyceride level (mmol/l)	1,26 ± 0,69
Glukoza na tašte >5,6 (%) i <7,0 mmol/L IFG 5.6 and <7.0 mmol/l (%)	14,4%
DM (%) DM (%)	7,8%
Metabolički sindrom (IDF) (%) Metabolic syndrome (IDF) (%)	42%
Navika pušenja (%) Cigarette smoking (%)	45%

Tablica 3. Zastupljenost pojedinih parametara MS u odnosu na BMI
Table 3. The prevalence of the parameters of MS according to BMI

	<25 kg/m ² N=35	25–30 kg/m ² N=29	≥30 kg/m ² N=26
Dob (godine) Age (years)	32,83±4,0	35,37±4,8	33,11±5,5
Opseg struka (cm) Waist circumference (cm)	75,7±6,2	89±6,2	104,7±10,8
Sistolički krvni tlak (mmHg) Systolic blood pressure (mmHg)	117,1±11,1	127,6±11,9	133,65±21,8
Dijastolički krvni tlak (mmHg) Diastolic blood pressure (mmHg)	77,2 8±8,29	81,85±11,12	89,1±13,2
Razina glukoze na tašte (mmol/l) Fasting glucose level (mmol/l)	4,47±0,71	4,71±0,68	4,85±0,75
Razina triglicerida (mmol/l) Triglyceride level (mmol/l)	0,99 ±0,61	1,56±0,81	1,26±0,49
HDL (mmol/l)	1,57±0,33	1,35±0,27	1,4±0,39

U tablici 4. prikazan je broj i učestalost povišenih vrijednosti glukoze na tašte u trudnica s metaboličkim sindromom u odnosu na one bez metaboličkog sindroma. Razlika je statistički znakovita ($\chi^2=4,619$; $p<0,032$).

Intolerancija glukoze i dijabetes tipa 2 su dijagnostičirani u preteških i adipoznih žena (tablica 5.).

Tablica 4. Jutarnja glukoza u 89 pacijentica s metaboličkim sindromom i bez njega

Table 4. Fasting blood glucose in 89 patients with and without metabolic syndrome

Jutarnja glukoza Fasting blood glucose	N (%)	Metabolički sindrom Metabolic syndrome
<5,6 mmol/L	83 (93,3%)	32 (36,0%)*
>5,6 mmol/L	6 (6,7%)	5 (5,6%)
Ukupno – Total	89 (100,0%)	37 (41,6%)

* $\chi^2=4,619$; $p<0,032$

Tablica 5. Rezultati oGTT-a prema indeksu tjelesne težine u 89 žena s ranijim GDM

Table 5. oGTT results in relation to the BMI in 89 women with previous GDM

oGTT	Indeks tjelesne težine – Body mass index		
	<25 kg/m ²	25–30 kg/m ²	≥30 kg/m ²
Normalni Normal (N/%)	31 (88,6%)	20 (71,4%)	18 (69,2%)
Poremećen Impaired (N/%)	2 (5,7%)	7 (25,0%)	4 (15,4%)
Dijabetes tipa 2 Diabetes type 2 (N/%)	2 (5,7%)	1 (3,6%)	4 (15,4%)

Tablica 6. Učestalost metaboličkog sindroma u žena s ranijim GDM, prema BMI

Table 6. The incidence of metabolic syndrome in women with previous GDM according to BMI

BMI grupa	N (%)	Metabolički sindrom Metabolic syndrome
<25	35 (38,9%)	4 (4,4%)*
25–29	28 (31,1%)	14 (15,6%)*
30	27 (30,0%)	20 (22,2%)*
Ukupno – Total	90 (100,0%)	38 (42,2%)

$\chi^2=27,984$; $p<0,001$

Tablica 7. Osnovne karakteristike ispitanica u odnosu na nalaz oGTT i MS nakon GDM

Table 7. Baseline characteristics of study patients in relation to oGTT and MS after GDM

	N (%)	Glucose tolerance		
		Normal	Impaired	Diabetes
Bez sindroma No syndrome	52 (57,8%)	52 (57,8%)	0	0
Metabolički sindrom Metabolic syndrome	38 (42,2%)	18 (20,0%)	13 (14,4%)	7 (7,8%)
Ukupno – Total	90 (100,0%)	70 (77,8%)	13 (14,4%)	7 (7,8%)

Učestalost metaboličkog sindroma je statistički značajno češća u preteških i adipoznih žena u odnosu na one s normalnom tjelesnom težinom (* $\chi^2=27,984$; $p<0,001$).

Tablica 7. prikazuje usporedbu ispitanica sa i bez metaboličkog sindroma u odnosu na IGT i DM tipa 2. Ispitanice s urednim oGTT nisu imale metabolički sindrom, a one s metaboličkim sindromom su u 22% slučajeva imale patološki oGTT (IGT/DM-2).

Tablica 8. Kožni nabori u pacijentica s metaboličkim sindromom i bez njega

Table 8. Skinfolts in patients with and without metabolic syndrome

	Metabolički sindrom Metabolic syndrome		Bez sindroma Without syndrome	
	Prosjeak – Mean	S.D.	Prosjeak – Mean	S.D.
Biceps	2,27	0,97	1,56	0,73
Triceps	3,08	1,24	2,16	0,79
Subscapular	3,56	1,58	2,14	1,11
Suprailiac	3,20	1,48	1,77	0,9
Središnji nabor Central skinfold	6,8		3,96	
Periferni nabor Peripheral skinfold	5,4		3,7	
Omjer/ratio subscapular to triceps	1,2		1,0	

Ispitanice s MS imaju deblje kožne nabore (biceps, triceps, subscapularni, suprailični, centralni i periferni) u odnosu na one bez MS (tablica 8.).

Rasprava

Za većinu ljudi pretilost je kozmetičko pitanje. Za liječnike pretilost je poremećaj metabolizma lipida i glukoze što je i najveća prijetnja zdravlju. Dijabetes, kardiovaskularne bolesti, karcinomi i anovulacija su posljedice pretilosti i inzulinske rezistencije odnosno metaboličkog sindroma. MS nastaje zbog prekomjerne prehrane. Pretilost je bolest – klasična interakcija između gena i promjene okoliša.

U našem istraživanju MS je dijagnosticiran u 42% žena. Krishnaveni i sur.⁹ su dijagnosticirali MS u 50% žena s prethodnim GDM, a u onih koje nisu imale GDM u trudnoći u 26%. Opća prevalencija MS iznosi oko 22%. Sigurno je potvrđeno da ovisi o životnoj dobi. Porastom tjelesne mase posljednjih godina raste i opća prevalencija metaboličkog sindroma, ali i njegova pojava u sve mlađoj životnoj dobi. Pretpostavlja se da postoji u 9% djece starije od 12 godina. Osim dobi, ostali rizični faktori za pojavu metaboličkog sindroma su: povećana tjelesna težina, etnička pripadnost, postmenopauzalni period, pušenje, siromaštvo, prehrana bogata ugljikohidratima, fizička neaktivnost. Dijabetes, kardiovaskularna bolest, karcinom i anovulacija su glavne manifestacije metaboličkog sindroma. Inzulinska rezistencija koja je posljedica pretilosti uzrokuje metabolički sindrom.

Za dijagnozu gestacijskog dijabetesa koristili smo kriterije WHO. Žene s ranijim GDM, koje kasnije u životu razviju dijabetes, u usporedbi sa ženama koje ne dobivaju dijabetes imaju sniženu sekreciju inzulina na opterećenjem glukozom. One također imaju anamnezu dijabetesa u obitelji. Žene koje dobivaju dijabetes imaju kroničnu inzulinsku rezistenciju.^{10,11} Od naših 90 ispitanica s ranijim GDM njih 21,4% ih je imalo IGT/DM-2. Krishnaveni i sur.⁹ su u svom istraživanju dijagnosticirali dijabetes u 37% žena koje su imale GDM prije pet godina. Žene u kojih nije u trudnoći postojao GDM obole od DM u samo 2%.

Niža razina HDL-kolesterola u žena je dobar pokazatelj MS. Žene koje su imale GDM, a sada povećan opseg struka, starije su dobi, većeg broja poroda i povišenih vrijednosti glukoze na tašte, one imaju rizične čimbenike za nastanak dijabetesa tipa 2. Trudnoća ima dijabetogeni utjecaj, hormoni trudnoće povećavaju inzulinsku rezistenciju, zbog toga multiparitet značajno povećava rizik za nastanak dijabetesa.^{12–14}

Zbog povećanja količine slobodnih masnih kiselina dolazi do povećanog stvaranja VLDL i LDL, te smanjenog stvaranja HDL u jetri. Aktivnost lipoproteinske lipaze usporava se u masnom tkivu, tako da se smanjuje odstranjivanje VLDL iz krvi. Međutim povisuje se aktivnost lipoproteinske lipaze u mišićnom tkivu, zbog čega dolazi do nagomilavanja triglicerida u mišićnom tkivu. Nezasićene masne kiseline u jetri i gomilanje triglicerida u mišićnom tkivu ometaju u tim tkivima učinke inzulina.¹⁵ Gomilanje triglicerida unutar gušterače ometa funkciju i oštećuje beta stanice.¹⁶ Hiperinzulinemija oštećuje stijenku arterija poticanjem proliferacije glatkih mišićnih stanica u samoj stijenci te posljedično tomu smanjuje i njihovu elastičnost.¹⁷ S druge strane, zbog same rezistencije izostaje vazodilatatorni učinak inzulina i učinak na sprječavanje međusobnog priljubljanja trombocita i njihovu interakciju s kolagenom. To se dodatno pogoršava s posljedičnim smanjenjem broja receptora.^{17,18} Naravno, nakon posljedične dekompenzacije funkcije beta stanica dolazi do razvoja šećerne bolesti tipa 2.¹⁹

Nakupljanje prekomjernog masnog tkiva najčešće je potkožno, ali se i druga tkiva kao i parenhimatozni organi prožimaju mašću. Masno tkivo, ovisno o različitim tkivima i rasporedu, različito utječe na razvoj inzulinske rezistencije. Pokazalo se da abdominalni tip pretilosti, koji uključuje pojačano nagomilavanje masti u potkožnom masnom tkivu u području trupa, te trbušnoj i manjim dijelom prsnoj šupljini, znatno češće uzrokuje metaboličke i krvožilne poremećaje u sklopu metaboličkog sindroma ili sindroma inzulinske rezistencije.^{20,21} To se objašnjava različitim izraženošću enzima koji sudjeluju u lipolizi, sintezi triglicerida te lučenju adiponektina u različitim dijelovima masnog tkiva.²² Osim u masnom tkivu, kod prekomjerne debljine trigliceridi se ektopično talože u svim tkivima, a posebno u jetri, mišićima i beta-stanicama gušterače te u njima iskazuju svoju lipotoksičnost. Dovode do disfunkcije hepatocita, te disfunkcije i apoptoze beta-stanica.²³ Osim lipotoksičnosti odlaganje triglicerida u mišićima i jetri uzrokuje u njima i inzulinsku rezistenciju.

Zaključak

1. Pet godina nakon gestacijskog dijabetesa u prethodnoj trudnoći, nađeno je da
 - 22% žena ima poremećenu toleranciju glukoze ili dijabetes
 - 42% boluje od metaboličkog sindroma
 - 61% ima indeks tjelesne težine veći od 25
 - 45% žena su pušačice

2. Potrebno je

– redovito praćenje žena nakon prethodne trudnoće u kojoj je bio dijagnosticiran gestacijski dijabetes

– tim ženama valja odrediti kompletni metabolički status radi izdvajanja bolesnica s rizikom nastanka kardiovaskularnih bolesti ili dijabetesa

3. Potrebna je redovita kontrola višestrukih čimbenika rizika:

– pretilosti

– intolerancije glukoze

– insulinske rezistencije

– poremećaja lipida

– hipertenzije

4. Cilj je redovite kontrole i nadzora minimalizirati

– rizik nastanka dijabetesa tipa 2, i

– rizik kardiovaskularnih bolesti.

Literatura

1. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862–8.

2. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:103–13.

3. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*, 7.ed. New York : Lange Medical Books / McGraw Hill, 2004.

4. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–607.

5. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, et al. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416–22.

6. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C et al. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:937–43.

7. Definitions, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation (article online). <http://ukpmc.ac.uk/redirect3.cgi?&&reftype>

8. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (article online). <http://ukpmc.ac.uk/redirect3.cgi?&&reftype=extlink&artid=1494346&article>

9. Krishnaveni GV, Hill JC, Veena SR, Geetha S, Jayakumar MN, Karat CLS, Fall CHD. Gestational diabetes and the incidence of diabetes in the 5 years following the index pregnancy in South Indian women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78(3):398–404.

10. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115:485–91.

11. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993;264:E60–67.

12. Buchanan TA, Xiang AH, Kjos SL, Trigo E, Lee WP, Peters RK. Antepartum predictors of the development of type 2 diabetes in Latino women 11–26 months after pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetes* 1999;48:2430–6.

13. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996;347:227–30.

14. Boyko EJ, Alderman BW, Keane EM, Baron AE. Effects of childbearing on glucose tolerance and NIDDM prevalence. *Diabetes Care* 1990;13:848–54.

15. Yki-Yarvinen H. Insulin resistance in type 2 diabetes. U: Pickup JC, Williams G, (ur.) *Textbook of Diabetes*, 3rd ed. Malden, Mass.: Blackwell Science 2003. p. 22.1–22.19.

16. Wilding JPH. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. U: Pickup JC, Williams G, (ur.) *Textbook of Diabetes*, 3rd ed.. Malden, Mass.: Blackwell Science 2003. p. 21.1–21.16.

17. Morii T, Ohno Y, Hirose H, Kawabe H, Ogata T, Hirao K et al. Cellular insulin resistance in Epstein-Barr virus-transformed lymphoblasts from young insulin resistant Japanese men. *Metabol Clin Experiment* 2005;54:370–5.

18. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome – more than the sum of the parts. *Circulation* 2003;108:1546–51.

19. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, et al. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34:416–22.

20. Garg A. Regional adiposity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4206–10.

21. Wilson PWF, Grundy SM. The metabolic syndrome – practical guide to origins and treatment: Part I. *Circulation* 2003;108:1422–5.

22. Bruce CR, Hawley JA. Improvements in insulin resistance with aerobic exercise training: A lipocentric approach. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1196–201.

23. Collantes R, Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. *Cleveland Clin J Med* 2004;71:657–64.

Članak primljen: 23. 02. 2009.; prihvaćen: 25. 04. 2009.

Adresa autora: Prof. dr. Josip Đelmiš, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-Zagreb, Petrova 13, 10000 Zagreb; E-mail: josip.djelmis@zg.t-com.hr