**Streszczenie**

Cukrzyca ciążowa (z ang. *gestational diabetes mellitus*, GDM) jest jednym z najczęstszych zaburzeń metabolicznych w ciąży, które stanowi istotny czynnik ryzyka wczesnych i późnych powikłań ze strony matki i płodu/dziecka. Przyjmuje się, iż kluczową rolę w rozwoju cukrzycy ciążowej odgrywa narastająca insulinooporność i niedostateczne w stosunku do potrzeb wydzielanie insuliny. Natomiast poszczególne mechanizmy, mogące przyczyniać się do rozwoju GDM nie zostały do końca wyjaśnione. Ponadto, mimo iż nowe kryteria diagnostyczne zaproponowane przez ekspertów IADPSG (z ang. *The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*) zostały zaakceptowane przez WHO w 2013 roku, algorytmy diagnozowania cukrzycy ciążowej różnią się w poszczególnych krajach na całym świecie.

Celem pracy była ocena zaburzeń metabolicznych w surowicy krwi kobiet z cukrzycą ciążową, charakteryzujących się nieprawidłową glikemią na czczo (‘izolowana nieprawidłowa glikemia na czczo’, z ang. *isolated impaired fasting glucose*, ‘iIFG’) lub nieprawidłowym wynikiem glikemii w 60 lub/i 120 min testu tolerancji 75 g glukozy (‘izolowana nieprawidłowa tolerancja glukozy’, z ang. *isolated impaired glucose tolerance*, ‘iIGT’) w porównaniu do ciężarnych z prawidłową tolerancją glukozy (z ang. *normal glucose tolerance*, NGT). Badanie miało na celu określenie różnic w poziomie metabolitów u pacjentek z GDM z różnymi zaburzeniami glikemii oraz ich związku z patogenezą GDM. Kolejnym celem pracy było określenie użyteczności klinicznej proponowanych biomarkerów GDM, które potencjalnie mogłyby ułatwić diagnostykę cukrzycy ciążowej oraz/lub określić ryzyku rozwoju GDM na wszesnym etapie ciąży.

Cukrzyca ciążowa była rozpoznawana pomiędzy 24 a 28 tygodniem ciąży (t.c.) na podstawie kryteriów IADPSG. Uczestnicy badania zostali podzieleni na trzy grupy badane: NGT (grupa kontrolna), GDM z ‘iIGT’ oraz GDM z ‘iIFG’. Ponadto, materiał do badań został pobrany w pierwszym trymestrze ciąży (8-14 t.c.) w grupie kobiet z prawidłową glikemią na czczo, u których zdiagnozowano GDM w drugim trymestrze ciąży (‘Pre-iIGT’, ‘Pre-iIFG’) oraz w grupie kontrolnej. W rezultacie projekt badawczy składał się z trzech grup badanych: grupy eksperymentalnej 24-28 t.c. (n=79), grupy walidacyjnej 24-28 t.c. (n=163) oraz dodatkowej grupy walidacyjnej 8-14 t.c. (n=92). Materiał do badań stanowiła pobrana na czczo surowica krwi. Próbki z grupy eksperymentalnej zostały przeanalizowane z wykorzystaniem chromatografii gazowej (z ang. *gas chromatography - mass spectrometry*, GC-MS), chromatografii cieczowej (z ang. *liquid chromatography - mass spectrometry*, LC-MS) oraz elektroforezy kapilarnej (z ang. *capillary electrophoresis - mass spectrometry*, CE-MS). Wykonane analizy miały charakter niecelowany, tzw. "metaboliczny odcisk palca". Następnie, wybrane metabolity, istotnie różnicujące grupy ‘iIGT’ oraz NGT, zostały poddane analizie celowanej przy użyciu GC-MS celem potwierdzenia wstępnych wyników oraz pomiaru ilościowego w grupie walidacyjnej (24-28 t.c.) oraz dodatkowej grupie walidacyjnej (8-14 t.c.). Przydatność diagnostyczną wybranych metabolitów oceniono wykonując analizę krzywych ROC.

Analiza niecelowana wykazała istotne statystycznie różnice w poziomie metabolitów w poszczególnych grupach badanych. Najbardziej znamienne różnice zaobserwowano w grupie ‘iIGT’ w porównaniu do grupy kontrolnej. Wśród nich istotny statystycznie wzrost średnio- i długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz kwasów oragnicznych. Zmiany zaobserwowane w grupie ‘iIFG’ w porównaniu do grupy kontrolnej były mniej liczne, przy czym zaobserwowano niższy poziom amidów kwasów tłuszczowych i alkoholi tłuszczowych. W porównaniu grupy ‘iIFG’ z ‘iIGT’ większość istotnych statystycznie związków należała do fosfolipidów i lizofospolipidów. Ponadto zaobserwowano istotne statystycznie zmiany w poziomie metabolitów potencjalnie związanych z metabolizmem bakteryjnej flory jelitowej (tj. krezol, siarczan krezolu, kwas benzoesowy, fumarowy oraz β-indolilo-3-octowy), które różnicowały grupy GDM. Analizy walidacyjne potwierdziły wyniki uzyskane w grupie eksperymentalnej dla następujących związków: kwas α-hydroksymasłowy (α-HB), β-hydroksymasłowy (β-HB), mirystynowy, laurynowy, palmitynowy, oleinowy, nonanowy i dekanowy. Analiza krzywej ROC wykazała największą przydatność diagnostyczną dla modelu składającego się z trzech metabolitów: α-HB, β-HB oraz kwasu mirystynowego (AUC=0.828, czułość=73%, swoistość=79%) do identyfikacji pacjentów z ‘iIGT’ w drugim trymestrze oraz dla pacjentów w pierwszym trymestrze z ‘iIGT’ lub znajdujących się w grupie ryzyka wystąpienia ‘iIGT’ w drugim trymestrze (AUC=0.791, czułość=85%, swoistość=69%).

Badanie wykazało złożoność patofizjologii cukrzycy ciążowej, demonstrując odmienne zaburzenia w poziomie metabolitów wśród pacjentek z GDM z różnymi zaburzeniami glikemii (‘iIGT lub ‘iIFG’). Zaobserwowane różnice pozwoliły na zidentyfikowanie specyficznych profili metabolicznych, charakterystycznych dla poszczególnych grup GDM. Zaobserwowane zaburzeniami metaboliczne są związane przede wszystkim z nieprawdiłowym metabolizmem lipidów. W grupie ‘iIGT’ zaburzone szlaki metaboliczne mogą być związane z większą insulinoopornością w tkankach obwodowych w wyniku nasilonej lipolizy w tkance tłuszczowej, zwiększonego wychwytu kwasów tłuszczoych przez mięśnie, zwiększonej wątrobowej β-oksydacji i ketogenezy, stresu oksydacyjnego oraz procesow prozapalnych. Ponadto zmiany w poziomie metabolitów związanych z metabolizmem bakteryjnej flory jelitowej mogą świadczyć o jej potencjalnej roli w rozwoju cukrzycy ciążowej w zależności od rodzaju zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Ponadto z przeprowadzonych badań wynika, iż panel diagnostyczny składający się z trzech metabolitów: α-HB, β-HB i kwasu mirystynowego może potencjalnie ułatwić diagnostykę cukrzycy ciążowej w drugim trymestrze ciąży poprzez identyfikację pacjentek z ‘iIGT’ na podstawie pomiaru poziomu metabolitów w surowicy krwi, pobranej na czczo. Proponowane biomarkery mogą również umożliwić identyfikację kobiet w pierwszym trymestrze ciąży znajdujących się potencjalnie w grupie ryzyka wystąpienia ‘iIGT’ w drugim trymestrze ciąży, a tym samym możliwość zapobiegania rozwju GDM w tej grupie pacjentek poprzez wprowadzenie odpowiedniej diety oraz zaleceń dotyczących aktywności fizycznej na wczesnym etapie ciąży.