



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**
UNIVERSITY OF WEST ATTICA

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ**

Πρόεδρος Τμήματος: Γουρουντή Κλεάνθη

Διπλωματική εργασία

**«ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΣΤΟΝ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΗΣΗΣ»**

ΧΙΩΝΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

ΑΜ: 20681111

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

ΓΟΥΡΟΥΝΤΗ ΚΛΕΑΝΘΗ, Πρόεδρος Τμήματος Μαιευτικής, Διευθύντρια ΜΠΣ
“Προηγμένη και Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα”, Μέλος Συμβουλίου Κέντρου
Δια Βίου Μάθησης του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
UNIVERSITY OF WEST ATTICA

SCHOOL OF HEALTH & CARE SCIENCES

UNDERGRADUATE PROGRAM

DEPARTMENT OF MIDWIFERY

Department Chair: Gourounti Kleanthi

Diploma Thesis

"Inflammatory Cytokines in Gestational Diabetes Mellitus"

CHIONI ANASTASIA

Student ID: 20681111

Supervisor:

GOUROUNTI KLEANTHI, Chair of the Department of Midwifery, Director of the MSc Program “Advanced and Evidence-Based Midwifery Care,” Member of the Advisory Board of the Lifelong Learning Center of the University of West Attica

Athens, September 2024

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής:

Η πτυχιακή/διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

| ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ | ΙΔΙΟΤΗΤΑ | ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ |
|---------------------------------|---|-------------------------|
| <i>Γουρουντή Κλεάνθη</i> | Πρόεδρος τμήματος- Καθηγήτρια, Τμήμα Μαιευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Διευθύντρια ΜΠΣ “Προηγμένη και Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα”, Μέλος Συμβουλίου Κέντρου Δια Βίου Μάθησης του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής | |
| <i>Σαρέλλα Αγγελική</i> | Επίκουρη καθηγήτρια, Τμήμα Μαιευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής | |
| <i>Ηλιάδου Μαρία</i> | Επίκουρη καθηγήτρια, Τμήμα Μαιευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής | |

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Χιώνη Αναστασία του Γρηγορίου με αριθμό μητρώου 20681111 φοιτητής/τρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών υγείας και πρόνοιας του Τμήματος Μαιευτικής δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο/Η Δηλών/ούσα
Χιώνη Αναστασία

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

Ευχαριστίες:

Ευχαριστώ θερμά τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, Γουρουντή Κλεάνθη, Σαρέλλα Αγγελική, Ηλιάδου Μαρία και την διδακτορική φοιτήτρια Τζελά Παναγιώτα, για την πολύτιμη καθοδήγησή τους τόσο κατά την διάρκεια των σπουδών όσο και κατά την συγγραφή και διόρθωση του κειμένου.

| | |
|--|----|
| Περίληψη : | 8 |
| Εισαγωγή : | 10 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ : | 11 |
| 1. Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες: | 11 |
| 1.1 Ιστορική αναδρομή : | 11 |
| 1.2 Ονοματολογία: | 12 |
| 1.2.1 Χημειοκίνες: | 12 |
| 1.2.2 Ιντερλευκίνες: | 12 |
| 1.2.3 Ιντερφερόνες: | 12 |
| 1.2.4 Παράγοντες διέγερσης αποικιών - CSFs: | 13 |
| 1.2.5 Παράγοντες νέκρωσης όγκων : | 13 |
| 1.3 Ταξινόμηση: | 13 |
| 1.3.1 Ταξινόμηση ανάλογα με την λειτουργία: | 13 |
| 1.3.2 Ταξινόμηση ανάλογα με την δομή: | 13 |
| 1.4 TNFα (Παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α, tumor necrosis factor-a): | 14 |
| 1.5 IL6: | 14 |
| 1.6 CRP: | 15 |
| 1.7 IL1β: | 16 |
| 1.8 IL8: | 16 |
| 1.9 IFNγ: | 16 |
| 2. Σακχαρώδης διαβήτης : | 17 |
| 2.1 Ορισμός & είδη : | 17 |
| 2.2 Παθοφυσιολογία : | 18 |
| 2.2.1 Δυσλειτουργία των β-κυττάρων: | 18 |
| 2.2.2 Χρόνια αντίσταση στην ινσουλίνη : | 18 |
| 2.2.3 Νευροορμονικά δίκτυα : | 19 |
| 2.2.4 Λεπτίνη : | 19 |
| 2.2.5 Αδιπονεκτίνη : | 20 |
| 2.2.6 Λιπώδης ιστός : | 20 |
| 2.2.7 Αποθήκευση ενέργειας : | 21 |
| 2.2.8 Φλεγμονή του λιπώδους ιστού : | 21 |
| 2.2.9 Ήπαρ : | 22 |
| 2.2.10 Σκελετικός και καρδιακός μυς : | 22 |
| 2.2.11 Μικροβίωμα του εντέρου : | 22 |
| 2.2.12 Οξειδωτικό στρες : | 23 |
| 2.2.13 Πλακουντιακή μεταφορά : | 23 |

| | |
|---|----|
| 2.3 Διάγνωση : | 25 |
| 2.3.1 Κατευθυντήριες οδηγίες Ελληνικής Διαβητολογικής εταιρείας: | 26 |
| 2.3.2 Κατευθυντήριες οδηγίες ΕΜΓΕ: | 26 |
| 2.4 Επιπτώσεις σακχαρώδη διαβήτη κύησης: | 28 |
| 2.4.1 Επιπτώσεις στη γυναίκα : | 28 |
| 2.4.2 Επιπτώσεις στο έμβρυο/νεογνό : | 28 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: | 29 |
| 1. Σκοπός : | 29 |
| 2. Μεθοδολογία : | 29 |
| 3. Αποτελέσματα: | 29 |
| 3.1 Μητρική φλεγμονή: | 29 |
| 3.1.1 Μητρική παχυσαρκία και φλεγμονώδες προφίλ: | 30 |
| 3.1.2 Στοιχεία από διαχρονικές μελέτες μητρικής παχυσαρκίας: | 30 |
| 3.1.3 TNF-α, IL-6 & CRP στην παχυσαρκία και τον ΣΔΚ : | 31 |
| 3.2 Εμβρυϊκή φλεγμονή: | 34 |
| 3.3 Ο πλακούντας ως φλεγμονώδες όργανο: | 35 |
| 4. Κυτταροκίνες και αντίσταση στην ινσουλίνη: | 36 |
| 5. Κυτταροκίνες: | 36 |
| 5.1 Ιντερλευκίνη-6 (IL-6): | 36 |
| 5.2 Παράγοντας άλφα νέκρωσης όγκου (TNF-α): | 37 |
| 5.3 IL-1β (Ιντερλευκίνη-1 Βήτα): | 37 |
| 5.4 IL-10 (Ιντερλευκίνη-10): | 38 |
| 5.5 CRP (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη): | 38 |
| 6. Αποτελέσματα αλλαγμένης παραγωγής κυτταροκινών στο διαβήτη κύησης: | 40 |
| 6.1 Ενισχυμένη μητρική αντίσταση στην ινσουλίνη: | 40 |
| 6.2 Συσχέτιση μητρικών κυτταροκινών με κλινικά αποτελέσματα στο ΣΔΚ: | 40 |
| 6.3 Αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ μητρικών και εμβρυϊκών κυτταροκινών: πιθανός ρόλος του πλακούντα: | 41 |
| 7. Συμπεράσματα: | 41 |
| Βιβλιογραφικές αναφορές: | 42 |

Περίληψη :

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη κύησης σημειώνει σημαντική αύξηση με την πάροδο των ετών. Αποτελώντας ένα νόσημα, το οποίο δημιουργεί πολλές επιπλοκές τόσο στην κυοφορούσα όσο και στο κυοφορούμενο έμβρυο, υψίστης σημασίας αποτελεί η έγκαιρη διάγνωση του καθώς και η πρόληψη του.

Ο διαβήτης κύησης είναι μια σοβαρή παθολογική κατάσταση που επηρεάζει περίπου 1 έως 22% των εγκύων, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού και τα κριτήρια διάγνωσης που χρησιμοποιούνται. Παγκοσμίως, ο αριθμός των περιστατικών αυτού του τύπου διαβήτη αυξάνεται συνεχώς τα τελευταία 20 χρόνια, κυρίως λόγω της επιδημίας της παχυσαρκίας και της αύξησης του μέσο όρου ηλικίας του πληθυσμού που εγκυμονεί, και αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω τα επόμενα χρόνια. Πέραν των αρνητικών επιπτώσεων στη μητέρα και το έμβρυο κατά την εγκυμοσύνη και τον τοκετό, ο διαβήτης κύησης συνδέεται επίσης με μακροπρόθεσμες επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολικού συνδρόμου, του διαβήτη τύπου 2 και των καρδιαγγειακών νοσημάτων αργότερα στη ζωή.

Η ακριβής αιτιολογία του σακχαρώδους διαβήτη κύησης παραμένει ακόμη ασαφής. Σε πρόσφατες έρευνες έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης φλεγμονωδών κυτταροκινών και της εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη. Επομένως, έχουν επικεντρωθεί στο πώς το φλεγμονώδες σύστημα, καθώς και οι διαμεσολαβητές του, οι κυτταροκίνες, συμβάλλουν στην εκδήλωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και του σακχαρώδους διαβήτη κύησης. Έχει αναφερθεί εδώ και καιρό ότι η αύξηση της παραγωγής κυτταροκινών Th1, δηλαδή, ένα κυρίαρχο φλεγμονώδες προφίλ, ενδέχεται να απειλήσει την εγκυμοσύνη, ενώ η παραγωγή κυτταροκινών Th2, όπως η IL-4, IL-6 και IL-10, φαίνεται να προωθεί μια φυσιολογική εξέλιξη και έκβαση της εγκυμοσύνης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, από την άλλη πλευρά, σχετίζεται με την υπερρέκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF-α και η IL-6, και τη μειωμένη παραγωγή αντιφλεγμονωδών διαμεσολαβητών, όπως η IL-4 και η IL-10. Συνεπώς, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 θεωρείται τώρα μια χρόνια φλεγμονώδης πάθηση. Λόγω των ομοιοτήτων μεταξύ του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και του σακχαρώδους διαβήτη κύησης, πιθανολογείται ότι η φλεγμονή είναι ένας καθοριστικός παράγοντας και στην παθογένεση του ΣΔΚ.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, εξετάστηκε η βιβλιογραφία και αναδείχθηκαν σημαντικά αποτελέσματα σχετικά με τον ρόλο των κυτταροκινών στο σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Συγκεκριμένα, γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης στο δεύτερο μισό της κύησης φαίνεται να έχουν υψηλότερα επίπεδα TNF-α στο αίμα σε σύγκριση με υγιείς έγκυες στην ίδια ηλικία, ένα γεγονός που συμφωνεί με τον ρόλο του TNF-α στην εξέλιξη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, η κυτταροκίνη IL-6 φαίνεται επίσης να είναι υψηλότερη σε εγκύους με σακχαρώδη διαβήτη κύησης σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Η IL-6 σχετίζεται με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και ανιχνεύονται υψηλά επίπεδα της σε καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και ο διαβήτης τύπου 2. Μια άλλη κυτταροκίνη που ονομάζεται IL-1β έχει την τάση να κατευθύνει προς τη μείωση της ευαισθησίας του σώματος στην ινσουλίνη. Αυτό σημαίνει ότι ορισμένα κύτταρα του σώματος γίνονται λιγότερο ευαίσθητα στο σήμα της ινσουλίνης, η οποία είναι απαραίτητη για την απορρόφηση της γλυκόζης από το αίμα. Αυτή η μειωμένη ευαισθησία μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2 και σε αγγειακά προβλήματα. Στις περιπτώσεις του σακχαρώδους διαβήτη κύησης παρατηρείται αύξηση των επιπέδων αυτής της κυτταροκίνης σε σχέση με τις φυσιολογικές κυήσεις. Ωστόσο, υπάρχουν και αντιφλεγμονώδεις ρυθμιστικές κυτταροκίνες όπως η IL-10, η οποία φαίνεται να είναι χαμηλότερη σε εγκύους με σακχαρώδη διαβήτη κύησης σε σχέση με υγιείς εγκύους.

Μια πρόσφατη ένδειξη που υποδεικνύει ότι η φλεγμονή μπορεί να είναι η κύρια αιτία του σακχαρώδους διαβήτη κύησης, αποτελεί το γεγονός πως σε εγκύους με ΣΔΚ, παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα CRP σε σύγκριση με εγκύους χωρίς διαβήτη. Η CRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας αξιόπιστος και οικονομικός δείκτης για τον διαβήτη κύησης.

Συνοψίζοντας, οι κυτταροκίνες παίζουν έναν κρίσιμο ρόλο στην εξέλιξη της κύησης, την υγεία και την ανάπτυξη του εμβρύου. Όταν το ήδη διαβητογόνο ενδοκρινικό περιβάλλον της εγκυμοσύνης είναι επηρεασμένο από φλεγμονώδεις διεργασίες, όπως η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο, αλλάζει η ισορροπία των φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων, προκαλώντας τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης με δυσμενείς επιπτώσεις τόσο στην κύηση όσο και στο μακροπρόθεσμο μέλλον. Περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για να κατανοήσουμε καλύτερα τον τρόπο με τον οποίο οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επηρεάζουν τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης.

Εισαγωγή :

Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης είναι μία πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από δυσανεξία στους υδατάνθρακες, καθώς και υπεργλυκαιμία, που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ACOG, 2018 & Plows et al., 2018). Τα τελευταία έτη η διάγνωση του ΣΔΚ έχει αυξηθεί σημαντικά και αυτό οφείλεται σε αρκετούς παράγοντες όπως το αυξημένο ποσοστό παχυσαρκίας στον πληθυσμό των γυναικών, καθώς και η προχωρημένη ηλικία τεκνοποίησης (Ferrara, 2007). Ανάλογα με τα κριτήρια που θα χρησιμοποιηθούν, ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη διαφέρει. Τα ποσοστά που αναφέρονται στην βιβλιογραφία ποικίλουν, από 3-15% έως και 1-22% (Świrska et al., 2018 & de Mendonça et al., 2022), ενώ με τα κριτήρια του IADPSG το ποσοστό να φτάνει το 14% των κύσεων παγκοσμίως (Plows et al., 2018).

Οι έγκυες γυναίκες με οποιονδήποτε τύπο διαβήτη κινδυνεύουν από πολλές καταστροφικές συνέπειες τόσο για τις ίδιες, όσο και για τα έμβρυα τους. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αυξάνουν τον κίνδυνο για ενδομήτριο εμβρυικό θάνατο, συγγενείς δυσπλασίες, θνησιγένεια, περιγεννητική θνησιμότητα, προεκλαμψία, εκλαμψία, μαιευτικές επιπλοκές και μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη. Η υψηλή γλυκόζη αίματος μπορεί να προκαλέσει τόσο μακροσωμία όσο και χαμηλό βάρος γέννησης, δυστοκία ώμων και έτσι να οδηγήσει σε προβλήματα κατά τη διάρκεια του τοκετού, τραυματισμούς στο νεογνό και τη μητέρα και υπογλυκαιμία στο νεογνό μετά τη γέννηση. Εκτός από χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα, το νεογνό είναι πιθανότερο να εμφανίσει αναπνευστικά προβλήματα και ίκτερο. Τα άτομα που έχουν εκτεθεί ενδομητρίως σε διαβητικό περιβάλλον, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2 νωρίτερα στη ζωή τους σε σχέση με τα άτομα που δεν εκτέθηκαν σε αυτό (International Diabetes Federation, 2017 & ACOG, 2018).

Η σχέση μεταξύ της φλεγμονής και της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι ευρέως γνωστή και υποστηρίζεται από κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα (Richardson and Carpenter, 2007). Παρόλο που ο παθογενετικός μηχανισμός του σακχαρώδη διαβήτη κύησης δεν έχει εξηγηθεί πλήρως, τα δύο κύρια χαρακτηριστικά που εμφανίζονται, είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η χρόνια υποκλινική φλεγμονώδης κατάσταση (Świrska et al., 2018). Η παραγωγή και η απελευθέρωση κυτταροκινών από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, είναι κρίσιμες απαντήσεις στη φλεγμονή και τη μόλυνση (Hegazi and Abdel-Rahman, 2015). Επακόλουθο ήταν να συσχετιστούν η φλεγμονώδεις κυτταροκίνες με την ύπαρξη του ΣΔΚ.

Κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της φυσιολογικής εγκυμοσύνης παρατηρείται αύξηση της εναπόθεσης λίπους που ακολουθείται από αυξημένη φλεγμονή του λιπώδους ιστού και αντίσταση του λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη κατά το τρίτο τρίμηνο (Barbour et al., 2007 & Catalano et al., 1993 & J. de Castro et al., 2011 & Zhang et al., 2011). Η φυσιολογική ανοσολογική απάντηση της μητέρας στην εγκυμοσύνη είναι μια δυναμική διαδικασία με αλλαγές στο προ-αντιφλεγμονώδες προφίλ της μητέρας σε διάφορα στάδια της κύησης. Κατά το πρώτο τρίμηνο τα επίπεδα του TNF-α είναι αυξημένα, ενώ της IL-6 και της IL-8 παραμένουν ανεπηρέαστα (Siwetz et al., 2016). Επιπλέον μία μελέτη έδειξε αυξημένο TNF-α και μειωμένη IFN-γ τα τελευταία δύο τρίμηνα της εγκυμοσύνης (Kraus et al., 2010).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ :

1.Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες:

Οι κυτοκίνες ή κυτταροκίνες είναι μικρού μεγέθους πρωτεΐνες (5-20kDa) ή γλυκοπρωτεΐνες που απαρτίζονται από περίπου 150 αμινοξέα. Ο ρόλος τους είναι η διέγερση της μετακίνησης των κυττάρων προς τα σημεία τραύματος, λοίμωξης ή φλεγμονής. Είναι υπεύθυνες για τη ρύθμιση της έντασης και της διάρκειας της ανοσολογικής απόκρισης, με την αναστολή ή την διέγερση της ενεργοποίησης, την διαφοροποίηση ή/και τον πολλαπλασιασμό διαφόρων κυττάρων του ανοσοποιητικού, καθώς επίσης και την έκκριση άλλων κυτοκινών ή αντισωμάτων. Αυτή τους ιδιότητα, τους προσέδωσε και το όνομα κυτοκίνες, από τις λέξεις “κύτταρο” και “κίνηση”. Οι κυτταροκίνες, παράγονται ως απάντηση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα, από διάφορους κυτταρικούς τύπους, κυρίως όμως από τα λευκά αιμοσφαίρια. Πιο συγκεκριμένα, οι κυτταροκίνες παράγονται από τα T- και τα B-λεμφοκύτταρα, τα βοηθητικά TH, TH1, TH2, τα κυτταροτοξικά TC , τα NK (Natural Killer), τα δενδριτικά , τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά, τα σιτευτικά, κύτταρα όγκων, του στρώματος του θύμου, καθώς και ινοβλάστες. Η παραγωγή τους μπορεί να διαρκέσει ημέρες ή ώρες (Watford et al., 2003).

1.1 Ιστορική αναδρομή :

Το 1957, ανακαλύφθηκε η πρώτη κυτοκίνη από τον Σκωτσέζο ιολόγο Alick Isaacs (1921-1967) και τον Ελβετό ιολόγο και ανοσολόγο Jean Lindenmann (1924-2015), που αναγνώρισαν την ιντερφερόνη-α (IFN-α), μια ιντερφερόνη τύπου I (βλ. παρακάτω), στο National Institute for Medical Research (NIMR) του Λονδίνου. Η IFN-α αναγνωρίστηκε ως μια πρωτεΐνη που παρεμβαίνει (interfere) στην αναπαραγωγή των ιών. Το 1965 περιγράφηκε η δραστηριότητα της ιντερφερόνης-γ (το μόνο μέλος των ιντερφερονών τύπου II). Ήταν ο πρώτος μεσολαβητής που προέρχεται από τα λεμφοκύτταρα (David, 1966 & Bloom and Bennett, 1966).



Εικόνα 1 : Alick Isaacs (1921-1967) & Jean Lindenmann (1924-2015)

Ο MIF (Macrophage migration Inhibitory Factor), στα τέλη του 1950, περιγράφηκε ως μια δραστηριότητα των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων, που αναστέλλει την τυχαία μετακίνηση των μακροφάγων /μονοκυττάρων, το 1966 αναγνωρίστηκε, ταυτόχρονα από τους Bloom και Bennett, ως πρωτεΐνη (Bloom and Bennett, 1970).

Το 1969 προτάθηκε από τον Dudley Dumonde ο όρος “λεμφοκίνες”, για περιγραφή πρωτεϊνών, που απελευθερώνονται από τα λεμφοκύτταρα (Hamblin, 1988), και μετέπειτα ο όρος “μονοκίνες” για περιγραφή πρωτεϊνών, που απελευθερώνονται από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, σε καλλιέργεια. Αργότερα έγινε κατανοητό ότι αυτές οι πρωτεΐνες, μαζί με άλλες, αποτελούν μέλη μια μεγάλης ομάδας που συμμετέχουν στην άμυνα του οργανισμού και ονομάστηκαν “κυτοκίνες”.

Το 1948, ξεκίνησε ιστορία της ανακάλυψης της IL-1 , της πρώτης ιντερλευκίνης, στα πλαίσια έρευνας της φύσης μιας ενδογενούς πρωτεΐνης που εγκρινόταν από τα κύτταρα της περιτοναϊκής κοιλότητας κουνελιών και προκαλούσε πυρετό. Το 1984 η κλωνοποίηση δύο ισομορφών ιντερλευκίνης-1 (IL-1α και IL-1β) έδωσε απάντηση στο ερώτημα πώς ένα μεμονωμένο πολυπεπτίδιο ήταν δυνατόν να προκαλέσει μια τόσο μεγάλη ποικιλία βιολογικών δράσεων (Dinarello, 2011).

1.2 Ονοματολογία:

Η ονοματολογία των κυτοκινών, προέρχεται από τα κύτταρα που της παράγουν. Εκείνες που η παραγωγή τους γίνεται από τα λεμφοκύτταρα ονομάζονται **λεμφοκίνες** και εκείνες που παράγονται από τα μονοκύτταρα ονομάζονται **μονοκίνες**. Η παραγωγή τους ωστόσο δεν περιορίζεται σε ένα κυτταρικό τύπο για κάθε κυτοκίνη, επομένως η ονοματολογία αυτή δεν είναι πολύ αξιόπιστη. Η προέλευση της ονοματολογίας, μπορεί να οφείλεται και στην δράση των κυτοκινών. Τα ονόματα που προκύπτουν με βάση αυτή την ταξινόμηση είναι : χημειοκίνες, ιντερφερόνες, ιντερλευκίνες, λεμφοκίνες, παράγοντες νέκρωσης όγκων και παράγοντες διέγερσης αποικιών, αλλά όχι ορμόνες ή αυξητικούς παράγοντες (Watford et al., 2003).

1.2.1 Χημειοκίνες:

Οι χημειοκίνες κατηγοριοποιούνται με βάση την λειτουργία τους σε προφλεγμονώδεις και ομοιοστατικές. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (π.χ. IL-1 και TNFs) διεγείρουν τους μολυσμένους ή τραυματισμένους ιστούς, οι οποίοι με τη σειρά τους απελευθερώνουν προφλεγμονώδεις χημειοκίνες, που ευθύνονται για την ενεργοποίηση της μετανάστευσης κυττάρων του ανοσοποιητικού από το αίμα προς τους ιστούς, με στόχο την επιδιόρθωση του τραυματισμού ή την καταπολέμηση του παθογόνου μικροοργανισμού που έχει εισβάλει (Stow and Murray, 2013). Κατά τη διάρκεια της ανοσολογικής επιτήρησης, οι ομοιοστατικές χημειοκίνες ενορχηστρώνουν τη μετακίνηση των λεμφοκυττάρων προς τους λεμφαδένες. Συνολικά, έχουν εντοπιστεί περισσότερα από 30 μεμονωμένα ανθρώπινα γονίδια χημειοκινών. Οι χημειοκίνες είναι πρωτεΐνες 8-10 kDa και έχουν τέσσερα κατάλοιπα κυστεΐνης σε διατηρημένες θέσεις, που αποτελεί το κλειδί για τον σχηματισμό της τριδιάστατης τους διαμόρφωσης. Για να παραχθεί η δραστική ώριμη πρωτεΐνη, αρχικά παράγονται ως προπεπτίδια και έπειτα διασπώνται κατά τη διάρκεια της έκκρισής του (Rajagopalan and Rajarathnam, 2006).

1.2.2 Ιντερλευκίνες:

Οι κυτοκίνες των οποίων η παραγωγή προέκυπτε από λευκοκύτταρα και κύριο στόχο τους αποτελούσαν τα λευκοκύτταρα ονομάστηκαν από τους ερευνητές ιντερλευκίνες. Ωστόσο, αυτή η ονοματολογία είναι προβληματική, γιατί αν και τα Τ-βοηθητικά λεμφοκύτταρα (TH) παράγουν τη συντριπτική πλειοψηφία των ιντερλευκινών, υπάρχουν αρκετές εξαιρέσεις. Για παράδειγμα, η IL-1 και η IL-6 παράγονται και από διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους και η δράση τους δεν περιορίζεται σε κύτταρα του ανοσοποιητικού, ενώ η παραγωγή της IL-7 γίνεται από επιθηλιακά κύτταρα. Σήμερα, ο αριθμός των ιντερλευκινών που είναι γνωστές, φτάνει τις 33 (Hamblin, 1988).

1.2.3 Ιντερφερόνες: συμμετέχουν σε αντικές αποκρίσεις.

1.2.4 Παράγοντες διέγερσης αποικιών - CSFs (Colony Stimulating Factors): επάγουν τη διαφοροποίηση βλαστικών αιμοποιητικών κυττάρων σε εξειδικευμένες αποικίες λευκοκυττάρων, κατά την καλλιέργειά τους σε ημιστερεό μέσο. Χαρακτηριστικά παραδείγματα, ο G-CSF, ο GM-CSF, ο M-CSF και η IL-3 (Yockey and Iwasaki, 2018).

1.2.5 Παράγοντες νέκρωσης όγκων, TNFs (Tumor Necrosis Factors): ο ρόλος τους είναι η επαγωγή του κυτταρικού θανάτου, ενώ έχουν βρεθεί περισσότερα από 20 μέλη (Fugmann et al., 2015).

| | |
|--------------------------------------|---|
| Λεμφοκίνες | Παραγωγή από λεμφοκύτταρα |
| Μονοκίνες | Αποκλειστική παραγωγή από μονοκύτταρα |
| Ιντερφερόνες | Εμπλοκή σε αντικές αποκρίσεις |
| Παράγοντες διέγερσης αποικιών | Επαγωγή διαφοροποίησης κυττάρων σε ημιστερεά μέσα |
| Χημειοκίνες | Μεσολάβηση στην χημειοέλξη (χημειοταξία) των κυττάρων |
| Παράγοντες νέκρωσης όγκων | Επαγωγή κυτταρικού θανάτου |

Πίνακας 1

1.3 Ταξινόμηση:

Οι κυτοκίνες ταξινομούνται σύμφωνα με δύο κριτήρια. Πρώτο κριτήριο αποτελεί η λειτουργία τους και δεύτερο η δομή τους.

1.3.1 Ταξινόμηση ανάλογα με την λειτουργία:

Οι κυτοκίνες λειτουργούν με δύο τρόπους, επιτυγχάνοντας την ενίσχυση της ανοσολογικής απόκρισης. Με βάση τον τρόπο λειτουργίας τους ο διαχωρισμός γίνεται σε τύπου I και τύπου II. Ως τύπου I (TNF- α , IFN- γ , κ.λπ.) χαρακτηρίζονται εκείνες που είναι υπεύθυνες για τη ρύθμιση της διάρκειας και της έντασης μιας ανοσολογικής απόκρισης, μέσω διέγερσης ή αναστολής της ενεργοποίησης, του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης διαφόρων κυτταρικών τύπων. Ως τύπου II (TGF- β , IL-4, IL-10, IL-13, κ.λπ.), χαρακτηρίζονται εκείνες που ελέγχουν την έκκριση των αντισωμάτων. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι οι κυτοκίνες του ενός τύπου έχουν την τάση να αναιρούν τη δράση των κυτοκινών του άλλου τύπου, κατάσταση η οποία μελετάται, για πιθανή εμπλοκή της στην παθογένεση το αυτοάνοσων νοσημάτων (Jin et al., 2007).

1.3.2 Ταξινόμηση ανάλογα με την δομή:

Όσον αφορά το δομικό κριτήριο των κυτοκινών, η κατάταξη γίνεται σε πέντε τύπους με βάση την ομοιογένεια στην δομή τους.

Πρώτη είναι η **οικογένεια της δέσμης τεσσάρων α -ελίκων**, τα μέλη της οποίας αποτελούνται από μια δεσμίδα τεσσάρων αντιπαράλληλων α -ελίκων. Αυτή η οικογένεια, με τη σειρά της, χωρίζεται σε τρεις υποοικογένειες: την *υποοικογένεια IL-2* που αποτελεί τη μεγαλύτερη υποοικογένεια, όπου κατατάσσονται αρκετές μη ανοσολογικές κυτοκίνες [IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, CSF, GM-

CSF, LIF (Leukemia Inhibitory Factor), ερυθροποιητίνη (Epo), oncostatin-M (OSM), θρομβοποιητίνη (Thpo), την αυξητική ορμόνη GH (Growth Hormone) κ.α.] (Lars Tönges et al., 2007) . Την υποοικογένεια *ιντερφερόνης (IFN)*, τα μέλη της οποίας απαρτίζονται από 5 α-έλικες. Την υποοικογένεια *IL-10* στην οποία ανήκουν οι : IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 και IL-26.

Δεύτερη είναι η **οικογένεια IL-1**, περιλαμβάνει 11 κυτοκίνες, μεταξύ των οποίων οι IL-1α και IL-1β, η IL-18, η IL-36 και η IL-37. Η ανακάλυψή τους ξεκίνησε το 1943-48 από μελέτες σχετικά με την παθογένεση του πυρετού (Hamblin, 1988 & Dinarello, 2011).

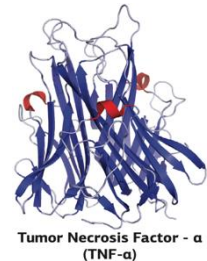
Τρίτη είναι η **οικογένεια IL-17** η δομή της οποίας είναι παρόμοια με εκείνη του NGF και των νευροτροφινών, ενώ δεν εμφανίζει δομική ομοιότητα με τις γνωστές κυτοκίνες, ενώ σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η οικογένεια αυτή δεν έχει ακόμη χαρακτηριστεί πλήρως. Η IL-17 παράγεται και απελευθερώνεται από τα TH κύτταρα ως απόκριση κυτταροτοξικών σημάτων και διεγείρει την παραγωγή των G-CSF, IL-6 και IL-8, οι οποίες επάγουν στη συνέχεια τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων.

Επόμενη είναι η **οικογένεια των κυτοκινών cystine-knot** (κόμβου κυστίνης): η οποία περιλαμβάνει την υποοικογένεια των TGF-β (Transforming- Growth-Factor-β), TGF-β1, TGF-β2 και TGF-β3. Όλοι οι TGF-β κωδικοποιούνται ως μεγάλες πρόδρομες πρωτεΐνες, από τις οποίες απελευθερώνεται ο TGF-β έπειτα από πρωτεολυτική διάσπαση.

Τέλος, η **οικογένεια των TNFs** (Tumor Necrosis Factors). Στους TNFs ανήκουν οι TNF-α, CD40L, FasL και TRAIL (TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand). Συντίθενται ως προορμόνες που βρίσκονται αρχικά συνδεδεμένες στην πλασματική μεμβράνη, από όπου αποκόπτονται με πρωτεολυτική διάσπαση. Έχουν σχήμα πυραμίδας, αποτελούνται από αντιπαράλληλους β-κλώνους, με β-δομή “jelly roll” (Gelen et al., 2017).

1.4 TNFα (Παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α, tumor necrosis factor-α):

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNFα) είναι μια φλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από τα μακροφάγα/μονοκύτταρα κατά τη διάρκεια οξείας φλεγμονής και είναι υπεύθυνος για τη σηματοδότηση ενός ευρέως φάσματος συμβάντων εντός των κυττάρων, τα οποία οδηγούν σε νέκρωση ή απόπτωση. Η πρωτεΐνη είναι επίσης σημαντική για την αντίσταση στις λοιμώξεις και τους καρκίνους (Idriss and Naismith, 2000). Ο TNFα προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη και έχει συσχετιστεί με παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Sethi and Hotamisligil, 2021).



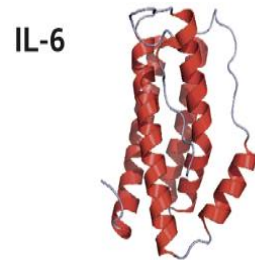
Το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση του παράγοντα TNFα, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 (Nedwin et al., 1985). Η σηματοδότηση του TNF πραγματοποιείται μέσω δύο υποδοχέων: Ο TNFR1 εκφράζεται στους περισσότερους κυτταρικούς τύπους, ενώ ο TNFR2 περιορίζεται κυρίως στα ενδοθηλιακά, επιθηλιακά και σε υποσύνολα ανοσοποιητικών κυττάρων (Heir and Stellwagen, 2020 & Gough and Myles, 2020). Η σηματοδότηση του TNFR1 τείνει να είναι προφλεγμονώδης και αποπτωτική, ενώ η σηματοδότηση του TNFR2 είναι αντιφλεγμονώδης και προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η καταστολή της σηματοδότησης του TNFR1 ήταν σημαντική για τη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων (Rolski and Błyszczuk, 2020), ενώ η σηματοδότηση του TNFR2 προάγει την επούλωση των τραυμάτων (Gough and Myles, 2020)

1.5 IL6:

Η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) είναι μια ιντερλευκίνη που δρα τόσο ως προφλεγμονώδης κυτταροκίνη όσο και ως αντιφλεγμονώδης μυοκίνη. Στον άνθρωπο, κωδικοποιείται από το γονίδιο IL6 (Ferguson-Smith et al., 1988). Η παραγωγή της ιντερλευκίνης 6, προέρχεται κυρίως από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, ωστόσο δεν περιορίζεται μόνο σε αυτούς τους κυτταρικούς τύπους, καθώς μπορεί να παραχθεί και από

T ή B λεμφοκύτταρα, ηπατοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, καρκινικά κύτταρα κ.α. (Garbers et al., 2011 & Chalaris et al., 2011).

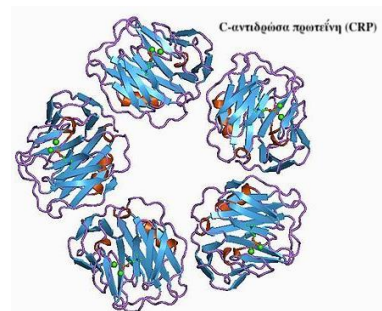
Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική κυτταροκίνη και μπορεί να επηρεάσει διάφορες ανοσολογικές και φυσιολογικές διεργασίες, όπως η παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη [CRP], επσιδίνη κ.λπ.), η φλεγμονή, οι ειδικές για αντιγόνα ανοσολογικές αποκρίσεις, η αιματοποίηση, η απόπτωση, η διαφοροποίηση και ο κυτταρικός μεταβολισμός (Chalaris et al., 2011 & Hunter and Jones, 2015 & Kishimoto, 2010). Η παραγωγή της IL-6 κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών καταστάσεων και λοιμώξεων επάγεται μέσω διέγερσης των κυττάρων από την IL-1 ή τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF)-α ή μέσω διέγερσης των υποδοχέων τύπου Toll μετά από πρόσδεση παθογενετικών προτύπων μικροβίων (Kishimoto, 2010 & Kang et al., 2019). Η απορρυθμισμένη, αυξημένη έκφραση της IL-6 έχει συνδεθεί με την παθογένεια διαφόρων διαταραχών, όπως οι χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι, τα αυτοάνοσα νοσήματα και η ανάπτυξη όγκων (Heinrich et al., 2003).



Πολλές μελέτες έχουν περιγράψει την ανοσοπαθογενετική λειτουργία της IL-6 στη ρύθμιση της ανάπτυξης των όγκων, της αγγειογένεσης, της απόπτωσης, της μετάστασης και της θεραπευτικής αντίστασης (Masjedi et al., 2018 & Kumari et al., 2016). Υπάρχουν διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια για την IL-6 και πολλά από τα μόρια που εμπλέκονται αποτελούν θεραπευτικούς στόχους για τη μεταβολή της έκφρασης και της λειτουργίας της IL-6 σε μη κακοήθεις παθήσεις και στον καρκίνο (Uciechowski and Dempke, 2020).

1.6 CRP:

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι μια δακτυλιοειδής (σε σχήμα δακτυλίου) πενταμερής πρωτεΐνη που βρίσκεται στο πλάσμα του αίματος, της οποίας οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις αυξάνονται ως απόκριση στη φλεγμονή. Είναι μια ηπατικής προέλευσης πρωτεΐνη οξείας φάσης, δηλαδή τα επίπεδα της αυξάνονται ταχύτατα όταν δημιουργηθεί φλεγμονή σε κάποιο σημείο του οργανισμού, που αυξάνεται μετά την έκκριση ιντερλευκίνης-6 από τα μακροφάγα και τα T κύτταρα. Ο φυσιολογικός της ρόλος είναι να συνδέεται με τη λυσοφωσφατιδυλοχολίνη που εκφράζεται στην επιφάνεια νεκρών ή ετοιμοθάνατων κυττάρων (και ορισμένων τύπων βακτηρίων) προκειμένου να ενεργοποιήσει το συμπληρωματικό σύστημα, μέσω του πρωτεϊνικού συμπλέγματος C1 (Thompson, Pepys and Wood, 1999). Η CRP συντίθεται από το ήπαρ (Pepys and Hirschfield, 2003) ως απόκριση σε παράγοντες που απελευθερώνονται από τα μακροφάγα και τα λιποκύτταρα (Lau et al., 2005) και είναι μέλος της οικογένειας των πρωτεϊνών πενταξίνης (Pepys and Hirschfield, 2003), ενώ δεν σχετίζεται με το C-πεπτιδίο (ινσουλίνη) ή την πρωτεΐνη C (πήξη του αίματος). Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ήταν ο πρώτος υποδοχέας αναγνώρισης προτύπων (PRR) που ταυτοποιήθηκε (Mantovani et al., 2007).



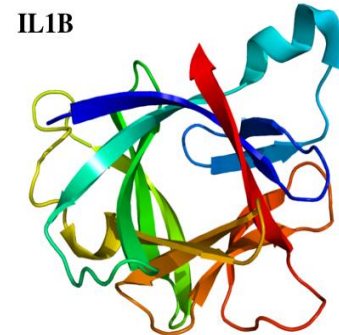
Σε υγιείς ενήλικες, οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις της CRP κυμαίνονται μεταξύ 0,8 mg/L και 3,0 mg/L. Ωστόσο, ορισμένοι υγιείς ενήλικες εμφανίζουν αυξημένη CRP στα 10 mg/L. Οι συγκεντρώσεις της CRP αυξάνονται επίσης με την ηλικία, ενδεχομένως λόγω υποκλινικών καταστάσεων (Pepys and Hirschfield, 2003), καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση της και κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (Chew, 2012).

Όταν υπάρχει κάποιο ερέθισμα, το επίπεδο της CRP μπορεί να αυξηθεί 10.000 φορές από λιγότερο από 50 μg/L σε περισσότερο από 500 mg/L. Η συγκέντρωσή της μπορεί να αυξηθεί στα 5 mg/L έως τις 6 ώρες και να κορυφωθεί στις 48 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής της CRP στο πλάσμα είναι 19 ώρες και είναι σταθερός σε όλες τις ιατρικές καταστάσεις (Vigushin, Pepys and Hawkins, 1993).

1.7 IL1β:

Η ιντερλευκίνη-1 βήτα (IL-1β), επίσης γνωστή ως λευκοκυτταρικό πυρετογόνο, λευκοκυτταρικός ενδογενής μεσολαβητής, παράγοντας μονοκυτταρικών κυττάρων, παράγοντας ενεργοποίησης λεμφοκυττάρων και άλλες ονομασίες, είναι μια κυτταροκίνη που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο IL1B (Bensi et al., 1987).

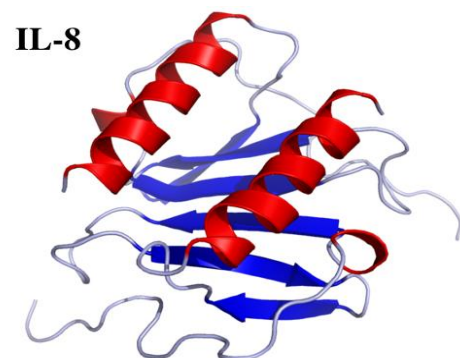
Η IL-1β είναι μέλος της οικογένειας των κυτταροκινών της ιντερλευκίνης 1. Αυτή η κυτταροκίνη παράγεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα, μονοκύτταρα και ένα υποσύνολο δενδριτικών κυττάρων γνωστών ως slanDC (Yaseen, Abuharfeil and Darmani, 2022), ως προπρωτεΐνη, η οποία επεξεργάζεται πρωτεολυτικά από την κασπάση 1 (CASP1/ICE) και αποκτά την ενεργό της μορφή. Αυτή η κυτταροκίνη είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής της φλεγμονώδους απόκρισης και εμπλέκεται σε ποικίλες κυτταρικές δραστηριότητες, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της απόπτωσης. Η επαγωγή της κυκλοοξυγενάσης-2 (PTGS2/COX2) από αυτή την κυτταροκίνη στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) έχει βρεθεί ότι συμβάλλει στη φλεγμονώδη υπερευαισθησία του πόνου. Το γονίδιο αυτό και οκτώ άλλα γονίδια της οικογένειας της ιντερλευκίνης 1 σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα γονιδίων κυτταροκινών στο χρωμόσωμα 2 (NCBI, 2019).



Η αυξημένη παραγωγή της IL-1β προκαλεί μια σειρά από διαφορετικά αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα, κυρίως τις μονογονιδιακές καταστάσεις που αναφέρονται ως Σύνδρομα που σχετίζονται με την κρουπυρίνη (CAPS) (Masters et al., 2009).

1.8 IL8:

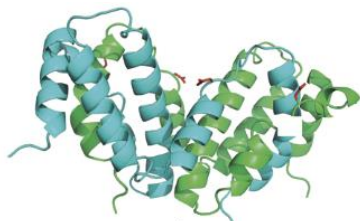
Η ιντερλευκίνη 8 (IL-8 ή χημειοκίνη (C-X-C motif) ligand 8, CXCL8) είναι μια χημειοκίνη που παράγεται από τα μακροφάγα και άλλους τύπους κυττάρων, όπως τα επιθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα του αναπνευστικού και τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Hedges, Singer and Gerthoffer, 2000). Στον άνθρωπο, η πρωτεΐνη ιντερλευκίνη-8 κωδικοποιείται από το γονίδιο CXCL8. Μέσω μιας αλυσίδας βιοχημικών αντιδράσεων, η IL-8 εκκρίνεται και αποτελεί σημαντικό μεσολαβητή της ανοσολογικής αντίδρασης στην απόκριση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος (Brat, Bellail and Van Meir, 2005).



Η IL-8, επίσης γνωστή ως χημειοτακτικός παράγοντας των ουδετερόφιλων, έχει δύο κύριες λειτουργίες. Προκαλεί χημειοταξία στα κύτταρα-στόχους, κυρίως στα ουδετερόφιλα αλλά και σε άλλα κοκκιοκύτταρα, προκαλώντας τη μετανάστευσή τους προς το σημείο της λοίμωξης. Η IL-8 διεγείρει επίσης τη φαγοκυττάρωση μόλις φτάσουν στο σημείο αυτό. Είναι επίσης γνωστό ότι είναι ισχυρός προαγωγός της αγγειογένεσης (Pekalski et al., 2017). Αποτελεί ένα μη επεμβατικό, ευαίσθητο, ειδικό και αντικειμενικό δείκτη για την διερεύνηση της οξείας αλλά και της χρόνιας φλεγμονής (Remick, 2005 & Baggiolini and Clark-Lewis, 1992).

1.9 IFNγ:

Η IFN-γ, ή ιντερφερόνη τύπου II (το μοναδικό μέλος της κατηγορίας), είναι μια διμερισμένη διαλυτή κυτταροκίνη που είναι κρίσιμη για την έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία έναντι ιογενών, ορισμένων βακτηριακών και πρωτοζωικών λοιμώξεων. Η IFN-γ είναι σημαντικός ενεργοποιητής των μακροφάγων και επαγωγέας της έκφρασης των μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας



IFN-γ (διμερής)

τάξης II. Η ανώμαλη έκφραση της IFN-γ σχετίζεται με μια σειρά από αυτοφλεγμονώδεις και αυτοάνοσες ασθένειες (Schoenborn and Wilson, 2007).

Μέσω της κυτταρικής σηματοδότησης, η IFN-γ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης του κυττάρου-στόχου της. Η σημασία της IFN-γ στο ανοσοποιητικό σύστημα απορρέει εν μέρει από την ικανότητά της να αναστέλλει άμεσα τον ιικό πολλαπλασιασμό και κυρίως από τις ανοσοδιεγερτικές και ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις της. Η IFN-γ παράγεται κυρίως από τα κύτταρα Natural Killers (NK) και τα κύτταρα T Natural Killers (NKT) ως μέρος της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης και από τα κύτταρα T-ενεργοποιητές CD4 Th1 και CD8 κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (CTL), μόλις αναπτυχθεί η ειδική για το αντιγόνο ανοσία ως μέρος της προσαρμοστικής ανοσολογικής απόκρισης. Η IFN-γ παράγεται επίσης από μη κυτταροτοξικά έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα (ILC), μια οικογένεια ανοσοποιητικών κυττάρων που ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του 2010 (Schoenborn and Wilson, 2007). Στον άνθρωπο, η πρωτεΐνη IFN-γ κωδικοποιείται από το γονίδιο IFNG (Artis and Spits, 2015). Η παραγωγή της IFN-γ, φαίνεται να είναι σημαντικά λιγότερη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (Cnop et al., 2005).

2. Σακχαρώδης διαβήτης :

2.1 Ορισμός & είδη :

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μια πολυπαραγοντική χρόνια κατάσταση υγείας που προκαλείται από διάφορους γενετικούς ή/και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η νόσος χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, λόγω ανεπάρκειας της συγκέντρωσης ή/και της δράσης της ινσουλίνης, της παγκρεατικής ορμόνης που συμμετέχει στη διαχείριση της γλυκαιμίας. Δεν υπάρχει μέχρι στιγμής θεραπεία για τον διαβήτη, αλλά μπορεί να αντιμετωπιστεί και να ελεγχθεί.

Μπορεί να απαιτείται φαρμακολογική θεραπεία ή/και χορήγηση ινσουλίνης προκειμένου να διατηρηθεί το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα όσο το δυνατόν πιο κοντά στο φυσιολογικό και να καθυστερήσει ή ενδεχομένως να προληφθεί η ανάπτυξη προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με τον διαβήτη. Ωστόσο, η διαχείριση της νόσου μπορεί να βοηθηθεί και από την υγιεινή διατροφή και τη σωματική άσκηση.

Για τον καθορισμό της σωστής θεραπείας, ο εμπλεκόμενος τύπος διαβήτη παίζει καθοριστικό ρόλο και το 2018 η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) πρότεινε την ακόλουθη ταξινόμηση :

- 1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔΤ1):** οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων, που συνήθως οδηγεί σε απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης,
- 2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2):** οφείλεται σε προοδευτική απώλεια της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, συχνά στο πλαίσιο αντίστασης στην ινσουλίνη,
- 3. Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔΚ):** διαβήτης που διαγιγνώσκεται κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και δεν ήταν σαφώς εμφανής πριν από την κύηση,
- 4. Ειδικόι τύποι διαβήτη που οφείλονται σε άλλα αίτια, π.χ. μονογονιδιακά σύνδρομα διαβήτη [όπως ο νεογνικός διαβήτης και ο διαβήτης ώριμης εμφάνισης των νέων (MODY)], νόσοι του εξωκρινικού παγκρέατος (όπως η κυστική ίνωση και η παγκρεατίτιδα) και διαβήτης που προκαλείται από φάρμακα ή χημικές ουσίες (όπως με τη χρήση γλυκοκορτικοειδών, κατά τη θεραπεία του HIV/AIDS ή μετά από μεταμόσχευση οργάνων) (Artasensi et al., 2020).**

Ο Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔΚ), είναι η πιο διαδεδομένη μεταβολική διαταραχή που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ορίζεται ως οποιοσδήποτε τύπος δυσανεξίας στη

γλυκόζη που αρχίζει ή διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αναπτύσσεται συνήθως κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία ποικίλης σοβαρότητας. Λόγω της πρόσφατης αύξησης της ηλικίας των γυναικών που κυοφορούν και του ποσοστού παχυσαρκίας, η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔΚ έχει αυξηθεί παγκοσμίως (Gelen et al., 2017).

Έχει διαπιστωθεί ότι η επίπτωση του ΣΔΚ σε έγκυες γυναίκες, σχετίζεται με τον επιπολασμό του ΣΔ τύπου 2 στον εν λόγω πληθυσμό. Η υπερκατανάλωση τροφής και η καθιστική ζωή είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες που έχουν προκαλέσει την πανδημική εξάπλωση του ΣΔ τύπου 2 παγκοσμίως. Αυτή η εξάπλωση του ΣΔ τύπου 2 έχει συμβάλει σημαντικά στην πρόσφατη αύξηση της επίπτωσης του ΣΔΚ (Gelen et al., 2017).

2.2 Παθοφυσιολογία :

2.2.1 Δυσλειτουργία των β-κυττάρων

Η πρωταρχική λειτουργία των β-κυττάρων είναι η αποθήκευση και η έκκριση ινσουλίνης ως απάντηση στο φορτίο γλυκόζης. Όταν τα β-κύτταρα χάνουν την ικανότητα να αντιλαμβάνονται επαρκώς τη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα ή να απελευθερώνουν επαρκή ποσότητα ινσουλίνης ως απάντηση, αυτό χαρακτηρίζεται ως δυσλειτουργία των β-κυττάρων. Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της παρατεταμένης, υπερβολικής παραγωγής ινσουλίνης ως απόκριση στη χρόνια περίσσεια γλυκόζης (Weir et al., 2001). Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί που διέπουν τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων μπορεί να είναι ποικίλοι και πολύπλοκοι (DeFronzo, 2009 & Sakeneh Zraika et al., 2010). Τα ελαττώματα μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας: σύνθεση προ-ινσουλίνης, μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, αποθήκευση κοκκίων, ανίχνευση των συγκεντρώσεων γλυκόζης στο αίμα ή ο πολύπλοκος μηχανισμός που διέπει την εξωκυττάρωση των κοκκίων. Πράγματι, η πλειονότητα των γονιδίων επιδεκτικότητας που σχετίζονται με τον ΣΔΚ σχετίζονται με τη λειτουργία των β-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του καναλιού KQT-like 1 (Kcnq1) που συνδέεται με τάση καλίου και της γλυκοκινάσης (Gck). Μικρές ανεπάρκειες στον μηχανισμό των β-κυττάρων μπορεί να αποκαλύπτονται μόνο σε περιόδους μεταβολικού στρες, όπως η εγκυμοσύνη (Prentki, 2006).

Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων επιδεινώνεται από την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης με διέγερση από την ινσουλίνη συμβάλλει περαιτέρω στην υπεργλυκαιμία, επιβαρύνοντας υπερβολικά τα β-κύτταρα, τα οποία πρέπει να παράγουν επιπλέον ινσουλίνη ως απάντηση. Η άμεση συμβολή της γλυκόζης στην ανεπάρκεια των β-κυττάρων περιγράφεται ως γλυκοτοξικότητα. Έτσι, μόλις αρχίσει η δυσλειτουργία των β-κυττάρων, τίθεται σε κίνηση ένας φαύλος κύκλος υπεργλυκαιμίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και περαιτέρω δυσλειτουργίας των β-κυττάρων. Επιπλέον, πιθανολογείται ότι η γλυκοτοξικότητα οδηγεί επίσης σε απόπτωση των β-κυττάρων με την πάροδο του χρόνου (Ashcroft et al., 2017).

Σε δείγματα παγκρέατος από ασθενείς με ΣΔΤ2, φάνηκε ότι μπορεί να παρουσιάσουν μείωση της μάζας των β-κυττάρων κατά 40-60% (Butler et al., 2003), αλλά έχει επίσης αναφερθεί απώλεια μικρότερη από 24% μετά από πέντε χρόνια νόσου (Rahier et al., 2008).

Η μειωμένη υπερπλασία των β-κυττάρων μπορεί επίσης να παίζει ρόλο στον ΣΔΚ, με βάση μελέτες σε ζώα και περιορισμένες μεταθανάτιες μελέτες σε ανθρώπους (Assche, Aerts and Prins, 1978). Επομένως, η μειωμένη μάζα β-κυττάρων, ο μειωμένος αριθμός β-κυττάρων, η δυσλειτουργία των β-κυττάρων ή ένας συνδυασμός και των τριών συμβάλλουν στον ΣΔΚ, ανάλογα με το άτομο.

2.2.2 Χρόνια αντίσταση στην ινσουλίνη :

Η αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται όταν τα κύτταρα δεν ανταποκρίνονται πλέον επαρκώς στην ινσουλίνη. Σε μοριακό επίπεδο, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι συνήθως μια αποτυχία της

σηματοδότησης της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή μετατόπιση, στην πλασματική μεμβράνη, του μεταφορέα γλυκόζης 4 (GLUT4) - του πρωταρχικού μεταφορέα που είναι υπεύθυνος για τη μεταφορά της γλυκόζης στο κύτταρο, η οποία θα χρησιμοποιηθεί ως ενέργεια. Ο ρυθμός της πρόσληψης γλυκόζης, διεγερμένης από ινσουλίνη, είναι μειωμένος κατά 54% στο ΣΔΚ σε σύγκριση με τη φυσιολογική εγκυμοσύνη (Catalano, 2014). Ενώ η αφθονία ινσουλίνης στους υποδοχείς της συνήθως δεν επηρεάζεται, η μειωμένη φωσφορυλίωση τυροσίνης ή η αυξημένη φωσφορυλίωση σερίνης/θρεονίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης εξασθενεί τη σηματοδότηση της ινσουλίνης (Barbour et al., 2007). Επιπλέον, έχει περιγραφεί στο ΣΔΚ, τροποποιημένη έκφραση ή/και φωσφορυλίωση των μεταγενέστερων ρυθμιστών της σηματοδότησης της ινσουλίνης, συμπεριλαμβανομένου του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS)-1, της φωσφατιδυλινωσιτόλης-3-κινάσης (PI3K) και του GLUT4 (Catalano, 2014). Πολλές από αυτές τις αλλαγές που συνέβησαν σε μοριακό επίπεδο, επιμένουν και μετά την εγκυμοσύνη (Friedman et al., 2008).

Αρκετοί από τους παράγοντες κινδύνου που συζητήθηκαν προηγουμένως για το ΣΔΚ πιστεύεται ότι ασκούν τις επιδράσεις τους παρεμβαίνοντας στη σηματοδότηση της ινσουλίνης. Για παράδειγμα, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα αυξάνουν τις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις διακυλογλυκερόλης εντός των μυοκυττάρων, ενεργοποιώντας την πρωτεϊνική κινάση C (PKC) και αναστέλλοντας την κινάση τυροσίνης, την IRS-1 και την PI3K (Sivan and Boden, 2003). Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και η αδιπνεκτίνη τροποποιούν επίσης αυτή τη διαδικασία, όπως αναλύεται παρακάτω.

2.2.3 Νευροορμονικά δίκτυα :

Η νευροορμονική δυσλειτουργία έχει ενοχοποιηθεί για την παθογένεια ασθενειών με αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως αυτή που παρουσιάζεται στο ΣΔΚ. Το δίκτυο αυτό ρυθμίζει την όρεξη, την ενεργό ενεργειακή δαπάνη και τον βασικό μεταβολικό ρυθμό και αποτελείται από ένα πολύπλοκο δίκτυο κεντρικών (π.χ. φλοιώδη κέντρα που ελέγχουν τα γνωστικά, οπτικά ερεθίσματα και ερεθίσματα "ανταμοιβής") και περιφερειακών (π.χ. ορμόνες κορεσμού και πείνας) σημάτων (Morton et al., 2006 & Thorens, 2008). Αυτά συμβάλλουν στο ΣΔΚ επηρεάζοντας τη λιπώδη ανάπτυξη και τη χρήση της γλυκόζης. Αυτό το δίκτυο ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από το κερκαδικό ρολόι, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει γιατί οι παθολογικές διαταραχές του ύπνου ή τα άτομα που αναλαμβάνουν εργασία σε βάρδιες συσχετίζονται με ποσοστά ΣΔΚ (Cai et al., 2016 & Facco et al., 2017).

Τα νευρωνικά δίκτυα που ελέγχουν το σωματικό βάρος πιθανότατα ρυθμίζονται στην πρώιμη ζωή, όπως καταδεικνύεται σε μελέτες σε ζώα. Για παράδειγμα, οι αρουραίοι που υποσιτίζονται και υπερσιτίζονται στην πρώιμη ζωή εμφανίζουν επιγενετική μεταβολή του σημείου ρύθμισης των υποθαλαμικών νευρώνων (Fukami et al., 2012 & Plagemann et al., 2009). Αυτό έρχεται να προστεθεί στην προαναφερθείσα πρόταση ότι η προδιάθεση για ΣΔΚ μπορεί να δημιουργηθεί στη μήτρα.

Ορισμένοι από τους σημαντικότερους ρυθμιστές του νευροορμονικού μεταβολικού ελέγχου είναι οι αδιποκίνες-πρωτεΐνες σηματοδότησης, που εκκρίνονται κυρίως από τον λιπώδη ιστό. Σε αυτές περιλαμβάνονται η λεπτίνη και η αδιπνεκτίνη.

2.2.4 Λεπτίνη :

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη κορεσμού που εκκρίνεται κυρίως από τα λιποκύτταρα ως απάντηση σε επαρκή αποθέματα καυσίμων. Δρα κυρίως στους νευρώνες εντός του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου για τη μείωση της όρεξης και την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης. Συγκεκριμένα, η λεπτίνη αναστέλλει τους διεγέρτες της όρεξης νευροπεπτίδιο Y (NPY) και πεπτίδιο που σχετίζεται με την πρωτεΐνη agouti (AgRP) και ενεργοποιεί το ανορεξιογόνο πολυπεπτίδιο προ-οπιομελανοκορτίνη (Farr, Gavrieli and Mantzoros, 2015). Όταν ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά η λεπτίνη, υμνήθηκε ως πιθανή θεραπεία για την παχυσαρκία (Zhang et al., 1994). Ωστόσο, σύντομα αποκαλύφθηκε ότι η πλειονότητα των παχύσαρκων ατόμων δεν ανταποκρίνεται στη λεπτίνη και αντιθέτως επιδεικνύει αντίσταση στη λεπτίνη. Ενώ η θεραπεία με λεπτίνη είναι αποτελεσματική στην παχυσαρκία που προκαλείται από

γενετικούς πολυμορφισμούς της λεπτίνης και του υποδοχέα της λεπτίνης, αυτοί είναι σπάνιοι (<5% των παχύσαρκων ατόμων) (Farooqi and O'Rahilly, 2014). Ως εκ τούτου, η παχυσαρκία σχετίζεται με υπερβολική συγκέντρωση λεπτίνης στο πλάσμα (υπερλεπτιναιμία) ως αποτέλεσμα της αντίστασης στη λεπτίνη και οι συγκεντρώσεις λεπτίνης στο πλάσμα είναι γενικά ανάλογες με το βαθμό της παχυσαρκίας (Hamilton et al., 1995). Η αντίσταση στη λεπτίνη μπορεί να εμφανιστεί είτε ως ελάττωμα στη μεταφορά λεπτίνης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό είτε μέσω ενδοκυτταρικών μηχανισμών που είναι παρόμοιοι με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Koch et al., 2014). Όπως και η αντίσταση στην ινσουλίνη, ένας βαθμός αντίστασης στη λεπτίνη εμφανίζεται στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, πιθανώς για την ενίσχυση των αποθεμάτων λίπους πέρα από αυτό που συνήθως απαιτείται στη μη έγκυο κατάσταση. Η αντίσταση στη λεπτίνη αυξάνεται περαιτέρω στο ΣΔΚ, με αποτέλεσμα την υπερλεπτιναιμία (Honnorat et al., 2015). Ωστόσο, ο ΔΜΣ πριν από την εγκυμοσύνη αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα της κυκλοφορούσας λεπτίνης από ό,τι ο ΣΔΚ αυτός καθεαυτός (Maple-Brown et al., 2012).

Ο πλακούντας εκκρίνει επίσης λεπτίνη κατά τη διάρκεια της ανθρώπινης εγκυμοσύνης (Masuzaki et al., 1997). Στην πραγματικότητα, ο πλακούντας είναι υπεύθυνος για την πλειονότητα της λεπτίνης του πλάσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η παραγωγή λεπτίνης από τον πλακούντα είναι αυξημένη στο ΣΔΚ, πιθανώς ως αποτέλεσμα της αντίστασης του πλακούντα στην ινσουλίνη, και αυτό συμβάλλει περαιτέρω στην υπερλεπτιναιμία. Αυτό θεωρείται επίσης ότι διευκολύνει τη μεταφορά αμινοξέων διαμέσου του πλακούντα, συμβάλλοντας στη μακροσωμία του εμβρύου (Pérez-Pérez et al., 2013).

2.2.5 Αδιπονεκτίνη :

Παρόμοια με τη λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται κυρίως από τα λιποκύτταρα. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης στο πλάσμα είναι αντιστρόφως ανάλογες με τη μάζα του λιπώδους ιστού, με χαμηλές συγκεντρώσεις σε παχύσαρκα άτομα. Ο ΣΔΚ σχετίζεται ομοίως με μειωμένη αδιπονεκτίνη (Williams et al., 2004). Σε αντίθεση με τη λεπτίνη, υπάρχει ισχυρότερη συσχέτιση της αδιπονεκτίνης με την αντίσταση στην ινσουλίνη από ό,τι με τη παχυσαρκία (Retnakaran et al., 2004). Αυτό υποδηλώνει ότι η αδιπονεκτίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ΣΔΚ, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία. Η αδιπονεκτίνη ενισχύει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και την οξειδωση των λιπαρών οξέων και αναστέλλει τη γλυκονεογένεση (Yamauchi et al., 2002). Αυτό το επιτυγχάνει ενεργοποιώντας την AMP-ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση (AMPK) εντός των ινσουλινοευαίσθητων κυττάρων, η οποία διευκολύνει τη δράση του IRS-1, και ενεργοποιώντας τον μεταγραφικό παράγοντα υπεροξεισωματικού υποδοχέα άλφα (PPAR α) στο ήπαρ. Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης, ρυθμίζοντας την έκφραση του γονιδίου της ινσουλίνης και την εξωκυττάρωση των κόκκων ινσουλίνης από τα β -κύτταρα (Kishida, Funahashi and Shimomura, 2012).

Η αδιπονεκτίνη εκφράζεται επίσης σε χαμηλή συγκέντρωση από τη συγκυτιοτροφοβλάστη του πλακούντα, όπου ρυθμίζεται από κυτταροκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF- α), η ιντερλευκίνη (IL-6), η ιντερφερόνη γάμμα (IFN- γ) και η λεπτίνη (Chen et al., 2006).

Ο ρόλος της αδιπονεκτίνης του πλακούντα στη φυσιολογική και στη σακχαροδιαβητική εγκυμοσύνη δεν είναι σαφής (Fasshauer, Blüher and Stumvoll, 2014). Ωστόσο, νέα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η αδιπονεκτίνη επηρεάζει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και τη μεταφορά αμινοξέων διαμέσου του πλακούντα, περιορίζοντας την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Ως εκ τούτου, η μεθυλίωση του γονιδίου της αδιπονεκτίνης στον πλακούντα σχετίζεται με μητρική δυσανεξία στη γλυκόζη και εμβρυϊκή μακροσωμία (Bouchard et al., 2012).

2.2.6 Λιπώδης ιστός :

Αρχικά πίστευαν ότι ο λιπώδης ιστός υπήρχε μόνο ως παθητική αποθήκη ενέργειας, αλλά η ανακάλυψη της λεπτίνης το 1994 καθιέρωσε τον λιπώδη ιστό ως βασικό ενδοκρινικό όργανο. Ο λιπώδης ιστός αφενός διασφαλίζει την ασφαλή κατανομή της ενέργειας και αφετέρου εκκρίνει ενεργά κυκλοφοριακούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των αδιποκινών (η προαναφερθείσα λεπτίνη και

η αδιπονεκτίνη) και των κυτταροκινών (όπως ο TNF- α , η IL-6 και η IL-1 β), οι οποίες έχουν ευρείες μεταβολικές επιδράσεις (Plows et al., 2018)

2.2.7 Αποθήκευση ενέργειας :

Η ικανότητα αποθήκευσης που έχει ο λιπώδης ιστός, είναι απαραίτητη για τη μεταβολική υγεία. Αυτό αναδεικνύεται με δύο ακραίες περιπτώσεις: σπάνιες διαταραχές στις οποίες απουσιάζει ο λευκός λιπώδης ιστός οδηγούν σε σοβαρό μεταβολικό σύνδρομο, ενώ ορισμένα παχύσαρκα άτομα (με υπερβολικό λευκό λιπώδη ιστό) δεν αναπτύσσουν καθόλου μεταβολικό σύνδρομο (Succurro et al., 2008). Επομένως, η ικανότητα κατανομής των πλεονάζουσών θερμίδων στον λιπώδη ιστό και όχι εκτοπικά στο ήπαρ, τους μυς ή το πάγκρεας, φαίνεται να λειτουργεί ως προστατευτικό μέτρο. Τα μη διαβητικά παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν επαρκή επέκταση του λιπώδους ιστού ως απάντηση στην υπερκατανάλωση καυσίμων και, ως εκ τούτου, διατηρούν υγιείς συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα, επαρκή αντιστάθμιση των β -κυττάρων και αποφεύγουν τη χρόνια αντίσταση στην ινσουλίνη (Wajchenberg, 2000 & Stefan, 2008). Με αυτόν τον τρόπο, τα βασικά όργανα αποφεύγουν τις ιστικές βλάβες που προκαλούνται από τη γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η πρώιμη εγκυμοσύνη χαρακτηρίζεται από αύξηση της μάζας του λιπώδους ιστού, ενώ η μετέπειτα εγκυμοσύνη προωθεί την κινητοποίηση των λιπών από τον λιπώδη ιστό προκειμένου να τροφοδοτηθεί η ανάπτυξη του εμβρύου. Και οι δύο αυτές διαδικασίες θεωρείται ότι είναι περιορισμένες στο ΣΔΚ (Raziel Rojas-Rodriguez et al., 2015). Ο ΣΔΚ σχετίζεται με μειωμένη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και αυξημένο μέγεθος τους (υπερτροφία), συνοδευόμενο από μειωμένη γονιδιακή έκφραση των ρυθμιστών σηματοδότησης της ινσουλίνης, των μεταφορέων λιπαρών οξέων και των βασικών λιπογενετικών μεταγραφικών παραγόντων, όπως ο PPAR γ (Lappas, 2014). Ο συνδυασμός αντίστασης στην ινσουλίνη και μειωμένης διαφοροποίησης των λιποκυττάρων εμποδίζει την ικανότητα του ιστού να διαθέτει με ασφάλεια την περίσσεια ενέργειας, συμβάλλοντας στη γλυκο- και λιπο-τοξικότητα σε άλλα περιφερικά όργανα. Πράγματι, τόσο ο ΣΔΤ2 όσο και ο ΣΔΚ σχετίζονται με εναπόθεση λιπιδίων στους μυς και το ήπαρ (Kautzky-Willer et al., 2003 & Forbes et al., 2010).

2.2.8 Φλεγμονή του λιπώδους ιστού :

Η παχυσαρκία, ο ΣΔΤ2 και ο ΣΔΚ σχετίζονται με αυξημένο αριθμό μόνιμων μακροφάγων του λιπώδους ιστού (ATM) που εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, συμπεριλαμβανομένων των TNF- α , IL-6 και IL-1 β . Η σημασία μιας χαμηλού βαθμού φλεγμονώδους κατάστασης στην παθογένεια της αντίστασης στην ινσουλίνη έχει γίνει πρόσφατα εμφανής. Έχει ανακαλυφθεί ότι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες επηρεάζουν τόσο τη σηματοδότηση της ινσουλίνης όσο και την αναστολή της απελευθέρωσης ινσουλίνης από τα β -κύτταρα.

Αυτοί οι παράγοντες προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη είτε μειώνοντας τη δραστηριότητα της κινάσης τυροσίνης του υποδοχέα ινσουλίνης (IR), αυξάνοντας τη φωσφορυλίωση σερίνης του IRS-1, είτε μέσω του μονοπατιού STAT3-SOCS3, το οποίο αποδομεί τον IRS-1 (Barbour et al., 2007 & Kim, Bachmann and Chen, 2009).

Οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών κυτταροκινών είναι αυξημένες στο ΣΔΚ (Fasshauer, Blüher and Stumvoll, 2014 & Atègbo et al., 2006). Ειδικότερα, ο TNF- α του πλάσματος συσχετίζεται στενά με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Kirwan et al., 2002). Ομοίως, η πλακουντιακή γονιδιακή έκφραση των TNF- α , IL-1 β και των υποδοχέων τους έχει αναφερθεί ότι είναι αυξημένη στο ΣΔΚ (Kirwan et al., 2002 & Radaelli et al., 2003). Ωστόσο, η σχέση μεταξύ εγκυμοσύνης και φλεγμονής είναι πολύπλοκη. Για παράδειγμα, οι Lappas και συν. (2010) ανέφεραν ότι οι πλακούντες του ΣΔΚ εκκρίνουν λιγότερες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (3 από τις 16 που μελετήθηκαν: IL-1 β , TNF- α και M1P1B) από τους υγιείς πλακούντες (13 από τους 16 που μελετήθηκαν) (Lappas, Mition and Permezel, 2009). Αυτό υποδηλώνει ότι, ενώ η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή φαίνεται να είναι σημαντική στην παθογένεια του ΣΔΚ, η σχέση αυτή μπορεί να μην είναι απλή.

2.2.9 Ήπαρ :

Ο ΣΔΚ σχετίζεται με αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης (γλυκονεογένεση). Η γλυκονεογένεση είναι αυξημένη στην κατάσταση νηστείας και δεν καταστέλλεται επαρκώς στην κατάσταση σίτισης (Catalano, 2014). Αυτό δεν πιστεύεται ότι είναι εξ ολοκλήρου αποτέλεσμα ανακριβούς αντίληψης της γλυκόζης λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη, καθώς η πλειονότητα της πρόσληψης γλυκόζης από το ήπαρ (~70%) δεν εξαρτάται από την ινσουλίνη. Κοινοί παράγοντες μεταξύ του μονοπατιού σηματοδότησης της ινσουλίνης και των μονοπατιών που ελέγχουν τη γλυκονεογένεση, όπως η PI3K, ενδέχεται να συμβάλλουν σε αυτά τα αποτελέσματα (Burks and White, 2001). Η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών και η μυϊκή διάσπαση μπορεί επίσης να διεγείρουν τη διαδικασία παρέχοντας πλεονάζον υπόστρωμα γλυκονεογένεσης (Giorgino, Laviola and Eriksson, 2005). Παρόλα αυτά, το ήπαρ δεν φαίνεται να αποτελεί πρωταρχικό παθογενετικό παράγοντα του ΣΔΤ2 ή του ΣΔΚ (Nolan, Damm and Prentki, 2011).

2.2.10 Σκελετικός και καρδιακός μυς :

Παραδοσιακά, πιστεύεται ότι η αντίσταση των σκελετικών μυών στην ινσουλίνη παίζει αιτιολογικό ρόλο στον ΣΔΤ2. Ωστόσο, η αντίσταση των σκελετικών μυών στην ινσουλίνη φαίνεται τώρα να είναι συνέπεια της υπεργλυκαιμίας - ένα προστατευτικό μέτρο για την πρόληψη του μεταβολικού στρες και της στεάτωσης (Kelley, Goodpaster and Storlien, 2002). Ακόμη και μετά από μια σύντομη περίοδο υπερσιτισμού, ο καρδιακός και ο σκελετικός μυς αναπτύσσουν αντίσταση στην ινσουλίνη προκειμένου να εκτρέψουν την περίσσεια ενέργειας στον λιπώδη ιστό (Andrew James Hoy et al., 2009). Αυτή είναι μια σημαντική διάκριση κατά την εξέταση πιθανών θεραπειών για το ΣΔΚ: οι προσπάθειες άμεσης αντιστροφής της αντίστασης στην ινσουλίνη των σκελετικών μυών, χωρίς μείωση των συγκεντρώσεων γλυκόζης στο πλάσμα, θα μπορούσαν να είναι επιζήμιες (Nolan, Damm and Prentki, 2011).

Ξεχωριστά από την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ο ΣΔΤ2 και ο ΣΔΚ συνδέονται με μειωμένο αριθμό και λειτουργία των μιτοχondρίων εντός των σκελετικών μυϊκών κυττάρων (Patti and Corvera, 2010). Αυτό θα μπορούσε να είναι το αποτέλεσμα της γενετικής, του προγραμματισμού στην πρώιμη ζωή ή της χρόνιας αδράνειας. Ως εκ τούτου, ο μειωμένος αριθμός και η λειτουργία των μιτοχondρίων είναι πιθανώς ένας πρόσθετος παράγοντας που συμβάλλει στη μειωμένη αξιοποίηση της γλυκόζης στο ΣΔΚ.

2.2.11 Μικροβίωμα του εντέρου :

Υπάρχουν αναδυόμενες ενδείξεις ότι οι μικροβιακοί οργανισμοί στο έντερο -το "μικροβίωμα του εντέρου"- μπορεί να συμβάλλουν στις μεταβολικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του ΣΔΚ. Το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να επηρεαστεί από γεγονότα της πρώιμης ζωής, όπως ο πρόωρος τοκετός και ο θηλασμός, και από γεγονότα της μετέπειτα ζωής, όπως η σύνθεση της διατροφής και η χρήση αντιβιοτικών. Το μικροβίωμα του εντέρου έχει αναφερθεί σταθερά ότι διαφέρει μεταξύ μεταβολικά υγιών και παχύσαρκων ατόμων, μεταξύ άλλων και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Gomez-Arango et al., 2016).

Επιπλέον, μια μελέτη των βακτηρίων των κοπράνων σε γυναίκες με προηγούμενη περίπτωση ΣΔΚ ανέφερε χαμηλότερο ποσοστό του φύλου Firmicutes και υψηλότερο ποσοστό της οικογένειας Prevotellaceae σε σύγκριση με νορμογλυκαιμική εγκυμοσύνη (Fugmann et al., 2015). Παρόμοιες συσχετίσεις έχουν παρατηρηθεί στην παχυσαρκία (Furet et al., 2010), στον ΣΔΤ2 (Larsen et al., 2010), στη λιπώδη ηπατική νόσο (Mouzaki et al., 2013) και στην αυξημένη ολική χοληστερόλη του πλάσματος (Roager et al., 2013). Τα Firmicutes μεταβολίζουν τους διατροφικούς φυτικούς πολυσακχαρίτες. Αυτό μπορεί να εξηγήσει ορισμένους από τους διατροφικούς παράγοντες κινδύνου στον ΣΔΚ. Τόσο το κόκκινο κρέας όσο και οι ζωικές πρωτεΐνες μειώνουν τα επίπεδα των Firmicutes, ενώ οι υψηλές διατροφικές ίνες τα αυξάνουν (David et al., 2013). Ωστόσο, τα ευρήματα των Fugmann et al. (2015) παρέμειναν μετά την προσαρμογή για τις διατροφικές συνήθειες (Fugmann et al., 2015). Ως εκ τούτου, τα Firmicutes φαίνεται να σχετίζονται με την παθογένεια του ΣΔΚ ανεξάρτητα από τη διατροφή, αν και οι μηχανισμοί που το

υποκρύπτουν αυτό είναι άγνωστοι. Τα Prevotellaceae είναι βακτήρια που αποικοδομούν το βλεννογόνο και ενδέχεται να συμβάλλουν στην αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου. Η διαπερατότητα του εντέρου ρυθμίζεται από πρωτεΐνες στενής σύνδεσης, όπως η ζονουλίνη (ZO-1). Η αυξημένη "ελεύθερη" ZO-1 πλάσματος/ορού σχετίζεται με διαβήτη τύπου 1 (ΣΔΤ1), ΣΔΤ2 (Jayashree et al., 2013) και ΣΔΚ (K Mokkalā et al., 2017). Η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου θεωρείται ότι διευκολύνει τη μετακίνηση φλεγμονωδών μεσολαβητών από το έντερο στην κυκλοφορία, προωθώντας τη συστηματική αντίσταση στην ινσουλίνη (Jayashree et al., 2013 & Backhed, 2005).

2.2.12 Οξειδωτικό στρες :

Το οξειδωτικό στρες περιγράφει μια ανισορροπία μεταξύ προ-οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών στα κύτταρα. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικές βλάβες παρεμβαίνοντας στην κατάσταση των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του DNA, και έχει ενοχοποιηθεί για την παθογένεια πολλών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του ΣΔΚ (Lappas et al., 2011). Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) περιγράφονται ως ελεύθερες ρίζες και μη ριζικά παράγωγα του οξυγόνου και περιλαμβάνουν το ανιόν υπεροξειδίου (O₂⁻), τη ρίζα υδροξυλίου (-OH) και το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂) (Baek and Skinner, 2012). Το υπεργλυκαιμικό περιβάλλον σχετίζεται με οξειδωτικό στρες και οι γυναίκες με ΣΔΚ έχει αναφερθεί ότι υπερπαράγουν ελεύθερες ρίζες και έχουν μειωμένους μηχανισμούς απορρόφησης ελεύθερων ριζών (Zhu et al., 2015). Οι ROS αναστέλλουν τη διεγερμένη από ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης παρεμβαίνοντας τόσο στον IRS-1 όσο και στον GLUT4 (Pessler, Rudich and Bashan, 2001). Οι ROS επιβραδύνουν επίσης τη σύνθεση γλυκογόνου στο ήπαρ και τους μυς. Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο TNF-α, μπορεί επίσης να συμβάλλουν στο οξειδωτικό στρες αυξάνοντας την έκφραση και την ενεργοποίηση πρόδρομων ουσιών ROS, όπως η NADPH οξειδάση 4 (NOX4) (Manea et al., 2010).

Είναι ενδιαφέρον ότι η χορήγηση συμπληρώματος σιδήρου σε γυναίκες που είναι ήδη πλήρεις σε σίδηρο σχετίζεται με το ΣΔΚ (Javadian et al., 2014). Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι η σχέση αυτή είναι αποτέλεσμα του αυξημένου οξειδωτικού στρες. Ο σίδηρος είναι ένα μεταβατικό μέταλλο και μπορεί να καταλύσει την αντίδραση από το O₂⁻ και το H₂O₂ στο εξαιρετικά δραστικό -OH εντός των μιτοχονδρίων (Puntarulo, 2005).

Αντίθετα, το σελήνιο και ο ψευδάργυρος είναι μεταβατικά μέταλλα που είναι απαραίτητα για τη δραστηριότητα ορισμένων αντιοξειδωτικών ενζύμων, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την αντίστροφη συσχέτισή τους με το ΣΔΚ (Bo et al., 2005).

Η ομοκυστεΐνη (ένα μη πρωτεϊνικό α-αμινοξύ που σχηματίζεται από την απομεθυλίωση της μεθειονίνης) θεωρείται επίσης ότι συμβάλλει στο ΣΔΚ μέσω του οξειδωτικού στρες. Η έκθεση των β-κυττάρων ακόμη και σε μικρές ποσότητες ομοκυστεΐνης οδηγεί σε δυσλειτουργία και μειωμένη έκκριση ινσουλίνης (Patterson, 2006). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση εξέτασε τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης στον ορό και του ΣΔΚ σε δέκα επιλέξιμες μελέτες. Οι συγγραφείς ανέφεραν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης μεταξύ των γυναικών με ΣΔΚ σε σύγκριση με εκείνες χωρίς ΣΔΚ (Gong et al., 2016).

Οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β, συμπεριλαμβανομένου του φολικού οξέος, του Β2, του Β6 και του Β12, είναι απαραίτητες για την ομοίωση της ομοκυστεΐνης και αυτός μπορεί να είναι ένας λόγος για τον οποίο οι ελλείψεις και οι ανισορροπίες αυτών των μικροθρεπτικών συστατικών σχετίζονται με τον ΣΔΚ (Debreceeni and Debreceeni, 2014).

2.2.13 Πλακουντιακή μεταφορά :

Ο πλακούντας συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μέσω της έκκρισης ορμονών και κυτταροκινών. Ως ο φραγμός μεταξύ του μητρικού και του εμβρυϊκού περιβάλλοντος, ο ίδιος ο πλακούντας εκτίθεται επίσης στην υπεργλυκαιμία και τις συνέπειές της κατά τη διάρκεια του ΣΔΚ. Αυτό μπορεί να επηρεάσει τη μεταφορά γλυκόζης, αμινοξέων και λιπιδίων διαμέσου του πλακούντα:

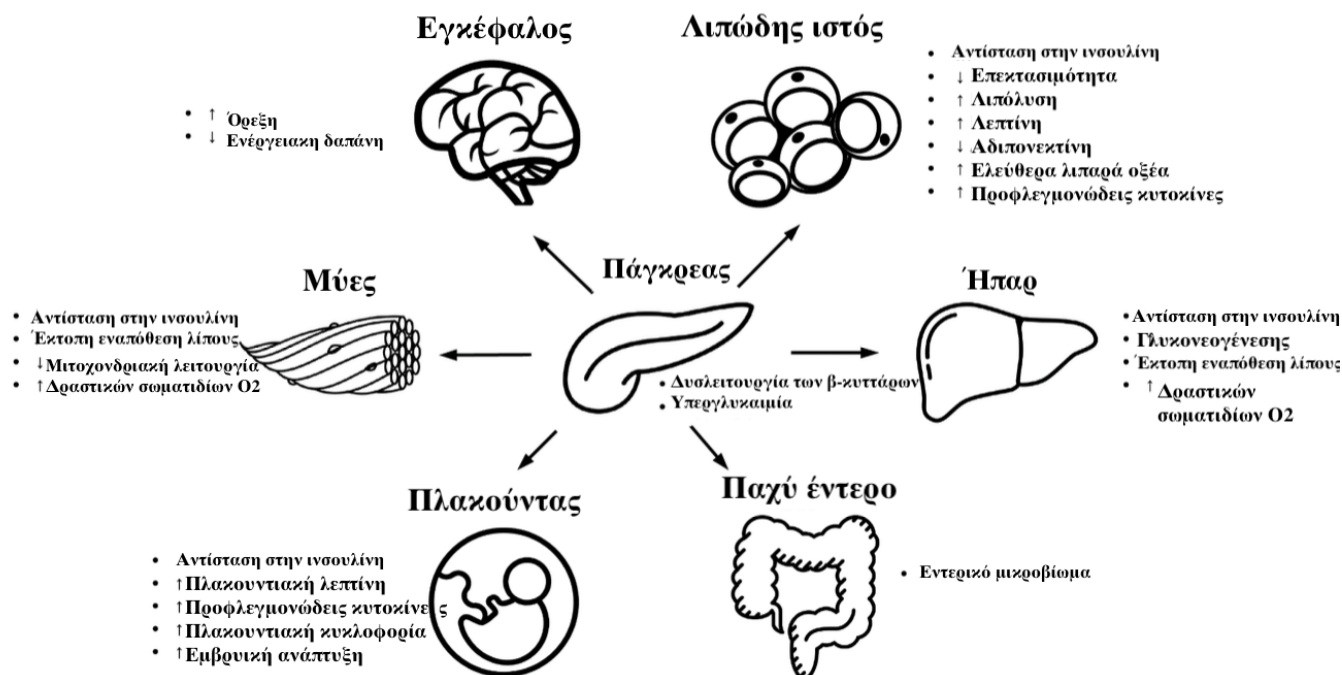
Η γλυκόζη είναι η πρωταρχική πηγή ενέργειας για το έμβryo και τον πλακούντα και, ως εκ τούτου, πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμη ανά πάσα στιγμή. Για το λόγο αυτό, η ινσουλίνη δεν απαιτείται για τη μεταφορά γλυκόζης στον πλακούντα. Αντ' αυτού, η μεταφορά γλυκόζης πραγματοποιείται μέσω του GLUT1, με διάχυση, ανεξάρτητη από το νάτριο, με τη μεσολάβηση μεταφορέα (Augustin, 2010). Ωστόσο, ο πλακούντας εξακολουθεί να εκφράζει τον υποδοχέα της ινσουλίνης και η σηματοδότηση της ινσουλίνης μπορεί να επηρεάσει τον πλακουντιακό μεταβολισμό της γλυκόζης (Hiden et al., 2005). Η δεκτικότητα του πλακούντα στην πρόσληψη γλυκόζης σημαίνει ότι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στη μητρική υπεργλυκαιμία και αυτό συμβάλλει άμεσα στην αυξημένη εμβρυϊκή ανάπτυξη και μακροσωμία.

Η μεταφορά πρωτεϊνών-αμινοξέων μέσω του πλακούντα αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Ο ΣΔΚ σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα των συστημάτων A και L (Jansson and Powell, 2007). Αυτά μπορούν επίσης να διαμορφωθούν από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο TNF-α και η IL-6 (Jones, Jansson and Powell, 2009). Η τροποποιημένη μεταφορά αμινοξέων μπορεί επίσης να είναι ένας μηχανισμός με τον οποίο η υπερβολική πρόσληψη πρωτεϊνών συμβάλλει στο ΣΔΚ.

Τέλος, ενώ ο ΣΔΚ έχει παραδοσιακά περιγραφεί ως νόσος της υπεργλυκαιμίας, η αύξηση του ΣΔΚ που σχετίζεται με την παχυσαρκία έχει οδηγήσει σε μεγαλύτερη εστίαση στο ρόλο της υπερλιπιδαιμίας στον ΣΔΚ. Η πλειονότητα των μεταβολών της γονιδιακής έκφρασης του πλακούντα στον ΣΔΚ εμφανίζεται σε μονοπάτια λιπιδίων (67%), σε σύγκριση με μονοπάτια γλυκόζης (9%). Η προνομιακή ενεργοποίηση των γονιδίων των λιπιδίων του πλακούντα σχετίζεται επίσης με το ΣΔΚ σε σύγκριση με το ΣΔΤ1 (Radaelli et al., 2009). Τα δεδομένα αυτά συσχετίζονται με τα αποτελέσματα της μελέτης HAPO, η οποία αποκάλυψε ανεξάρτητες επιδράσεις της μητρικής παχυσαρκίας και της γλυκόζης στην υπερβολική ανάπτυξη του εμβρύου (Catalano et al., 2012). Επομένως, φαίνεται ότι ο ΣΔΚ επηρεάζει την πλακουντιακή μεταφορά γλυκόζης, αμινοξέων και λιπαρών οξέων και ότι και τα τρία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν συζητείται η επίδραση του ΣΔΚ στη λειτουργία του πλακούντα και την εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Εκτός από αυτές τις μεταβολές στη μεταφορά στον πλακούντα, ο ΣΔΚ έχει συσχετιστεί και με άλλες μεταβολές στον πλακούντα. Ορισμένες πρόσφατες μελέτες ανέφεραν ότι ο ΣΔΚ σχετίζεται με παγκόσμια υπερμεθυλίωση του DNA του πλακούντα (Reichetzeder et al., 2016). Ομοίως, μελέτες του πρωτεώματος του πλακούντα έχουν εντοπίσει διαφορές στην έκφραση πρωτεϊνών μεταξύ πλακούντα με ΣΔΚ και μη ΣΔΚ (Rovero et al., 2016). Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες έρευνες προτού γίνει πλήρως κατανοητός ο ρόλος των επιγενετικών και πρωτεομικών τροποποιήσεων του πλακούντα στο ΣΔΚ (Lesseur and Chen, 2018). Πρόσφατα υπήρξε επίσης ενδιαφέρον για τα μικρά μη κωδικοποιητικά μονόκλινα τμήματα RNA, τα λεγόμενα microRNAs (miRNAs), που εκφράζονται στα κύτταρα της τροφοβλάστης του πλακούντα. Τα miRNAs εμπλέκονται σε διάφορες κυτταρικές διεργασίες, όπως ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η απόπτωση.

Τα τελευταία στοιχεία δείχνουν ότι τα εξωσώματα που περιέχουν miRNAs αποβάλλονται από τον πλακούντα κατά τη διάρκεια της κύησης και απελευθερώνονται στη μητρική κυκλοφορία, τα οποία μπορούν με τη σειρά τους να επηρεάσουν τη λειτουργία άλλων κυττάρων, συμβάλλοντας ενδεχομένως στην παθογένεια του ΣΔΚ (Li et al., 2015 & Zhao et al., 2011). Είναι ενδιαφέρον ότι η έκθεση σε χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές (EDCs), συμπεριλαμβανομένης της δισφαινόλης A (BPA-βρίσκεται σε υλικά συσκευασίας τροφίμων και καταναλωτικά προϊόντα), έχει συσχετιστεί με ΣΔΚ και έχει προταθεί ότι αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι οι EDCs επάγουν τη σηματοδότηση των εξωσωμάτων από τον πλακούντα (Lambers et al., 2016). Είναι ενδιαφέρον ότι οι EDCs, συμπεριλαμβανομένης της BPA, έχουν επίσης συσχετιστεί με μεταβολές στη μεθυλίωση, συνδέοντας ίσως τους δύο μηχανισμούς (Dolinoy, 2008).



Εικόνα 2 : Όργανα που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του ΣΔΚ (Οι εικόνες σε αυτό το σχήμα ελήφθησαν από το The Noun Project σύμφωνα με τους όρους και τις προϋποθέσεις της άδειας Creative Commons Attribution (CC BY) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Εγκέφαλος & έντερο από Hunotika; Συκώτι από Lavmik; Πάγκρεας από τον Arif Fajar Vulianto; Πλακούντας από Charmeleon Design; Μύες του Misha Petrishchev).

2.3 Διάγνωση :

Όλες οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ελέγχονται για ΣΔΚ με εργαστηριακή(-ες) εξέταση(-ες) διαλογής που χρησιμοποιεί(-ουν) τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ο έλεγχος για ΣΔΚ γενικά διενεργείται στις 24-28 εβδομάδες κύησης. Ο πρώιμος έλεγχος εγκυμοσύνης για αδιάγνωστο διαβήτη τύπου 2, κατά προτίμηση κατά την έναρξη της προγεννητικής φροντίδας, προτείνεται σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με πρόσθετους παράγοντες διαβητικού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με προηγούμενο ιστορικό ΣΔΚ. Ωστόσο, δεν είναι σαφές ποια είναι η καλύτερη εξέταση για τον έγκαιρο έλεγχο του ΣΔΚ ή του διαβήτη τύπου 2.

Η δοκιμασία που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του διαβήτη τύπου 2 σε μη έγκυες (δηλαδή, γλυκόζη αίματος νηστείας ακολουθούμενη από φόρτιση γλυκόζης 75 g και μέτρηση γλυκόζης πλάσματος 2 ωρών) θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της πρώιμης εγκυμοσύνης. Πολλοί μαιευτήρες ή πάροχοι μαιευτικής φροντίδας χρησιμοποιούν τη διαδικασία διαλογής δύο βημάτων που χρησιμοποιείται για το ΣΔΚ και ξεκινούν με μια δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) 50 g. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) έχει σημειώσει ότι μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, αλλά μπορεί να είναι ακατάλληλη ως μοναδικός δείκτης, λόγω μειωμένης ευαισθησίας σε σύγκριση με τις προσεγγίσεις OGTT. Ακόμα και αν τα αποτελέσματα των πρώιμων εξετάσεων είναι αρνητικά, ο έλεγχος του ΣΔΚ εξακολουθεί να συνιστάται στις 24-28 εβδομάδες κύησης λόγω του μεγάλου ποσοστού των γυναικών που είχαν αρνητικό έλεγχο στην πρώιμη κύηση, αλλά οι οποίες θα αναπτύξουν στη συνέχεια ΣΔΚ.

Σε γυναίκες που έχουν θετικά αποτελέσματα της διαγνωστικής εξέτασης 50 g, αλλά αρνητικά αποτελέσματα της εξέτασης παρακολούθησης στην αρχή της εγκυμοσύνης, είναι σύνηθες να χρησιμοποιείται η εξέταση παρακολούθησης στις 24-28 εβδομάδες κύησης χωρίς επανάληψη της διαγνωστικής εξέτασης 50 g.

Η προσέγγιση δύο βημάτων για τον έλεγχο του ΣΔΚ που χρησιμοποιείται συνήθως στις Ηνωμένες Πολιτείες βασίζεται στην πρώτη διαλογή με τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 50 g από το στόμα, ακολουθούμενη από φλεβικό προσδιορισμό γλυκόζης διάρκειας 1 ώρας. Οι γυναίκες των οποίων τα επίπεδα γλυκόζης πληρούν ή υπερβαίνουν το όριο διαλογής ενός ιδρύματος υποβάλλονται στη συνέχεια σε διαγνωστική OGTT 100 g, διάρκειας 3 ωρών. Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης διαγιγνώσκεται συχνότερα σε γυναίκες που έχουν δύο ή περισσότερες μη φυσιολογικές τιμές στην OGTT 3 ωρών (ACOG, 2018).

2.3.1 Κατευθυντήριες οδηγίες Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας:

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας του 2018, κατά την αρχική επίσκεψη κάθε εγκύου θα πρέπει να διενεργείται μέτρηση γλυκόζης νηστείας και HbA1c. Εάν διαπιστωθεί επισήμως διαβήτης, δηλαδή γλυκόζη πάνω από 126 mg/dl, αντιμετωπίζει ως επί προϋπάρχοντος ΣΔ. Εφόσον η γλυκόζη είναι μεγαλύτερη ή ισούται με 92mg/dl, αλλά είναι μικρότερη από 126 mg/dl, οφείλεται να αντιμετωπιστεί ως επί ΣΔΚ. Αν η γλυκόζη είναι λιγότερο 52 mg/dl, προγραμματίζεται διενέργεια δοκιμασίας φόρτισης με γλυκόζη μεταξύ 24ης και 28ης εβδομάδας της κύησης ανεξαρτέτως.

Δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη στις εγκύους και διαγνωστικά κριτήρια:

- Λήψη 75 γραμ. γλυκόζης από του στόματος
- Μέτρηση γλυκόζη πλάσματος προ & 60 & 120 λεπτά μετά την λήψη της γλυκόζης
- Όταν έστω και μία τιμή είναι ίση ή μεγαλύτερη από τα κατώτερα αναφερόμενα όρια (Πίνακας 2) διαγιγνώσκεται ΣΔΚ.

| | |
|-------------------|-----------|
| Γλυκόζη νηστείας | 92 mg/dl |
| Γλυκόζη 60 λεπτά | 180 mg/dl |
| Γλυκόζη 120 λεπτά | 153 mg/dl |

Πίνακας 2

Η δοκιμασία πρέπει να γίνεται το πρωί, μετά από τουλάχιστον οκτάωρη νηστεία, ενώ η εξεταζόμενη πρέπει τουλάχιστον κατά τις 3 προηγούμενες ημέρες, να μην υποβάλλεται σε διαιτητικό περιορισμό, όσον αφορά τους υδατάνθρακες, δηλαδή να λαμβάνει περισσότερα από 150 γραμμάρια ημερησίως και να μην περιορίζει τη φυσική της δραστηριότητα (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2018).

2.3.2 Κατευθυντήριες οδηγίες ΕΜΓΕ:

Σύμφωνα με την ελληνική μαιευτική και γυναικολογική εταιρεία, οι σακχαροδιαβητικές γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2, συστήνεται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Ο τύπος αντισύλληψης καθορίζεται από τα έτη της πάθησης καθώς και από μικρο- ή μακρο- αγγειακές επιπλοκές. Η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων με προγεσταγόνο και οιστρογόνο, συστήνονται σε γυναίκες με ΣΔΤ1, ο οποίος έχει διάρκεια λιγότερο από 20 έτη, ενώ οι ίδιες δεν έχουν διαγνωστεί με μικρο- ή μακρο- αγγειακές επιπλοκές. Ωστόσο, οι γυναίκες που έχουν μακρόχρονη ύπαρξη ΣΔ (άνω των 20 ετών) ή έχουν διαγνωστεί με μικρο- ή μακρο- αγγειακές επιπλοκές, συστήνεται να χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά δισκία μόνο με προσταγόνο ή ενδομήτριο αντισυλληπτικό σπείραμα.

Όταν είναι επιθυμητή η τεκνοποίηση, η γυναίκα θα πρέπει να βρίσκεται σε ευγλυκαιμία. Τα επιθυμητά γλυκαιμικά αποτελέσματα, είναι μία τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) μικρότερη του 6,5% ή αλλιώς γλυκόζη νηστείας 80 με 110 mg/dl και γλυκόζη 2 h μετά από την έναρξη του γεύματος μικρότερη από 140 mg/dl. Κατά τη διάρκεια της κύησης, συστήνεται η σακχαροδιαβητική γυναίκα να

παρακολουθείται ταυτόχρονα από ενδοκρινολόγο καθώς και μαιευτήρα με εξειδίκευση στην κύηση υψηλού κινδύνου.

Η γυναίκα, θα ήταν επιθυμητό να λαμβάνει τουλάχιστον επτά μετρήσεις της συγκέντρωσης της γλυκόζης του αίματος της, πριν και 60-75 λεπτά μετά την έναρξη των κύριων γευμάτων και πριν την κατάκλιση. Οι προτεινόμενες συγκέντρωσης είναι οι ακόλουθες:

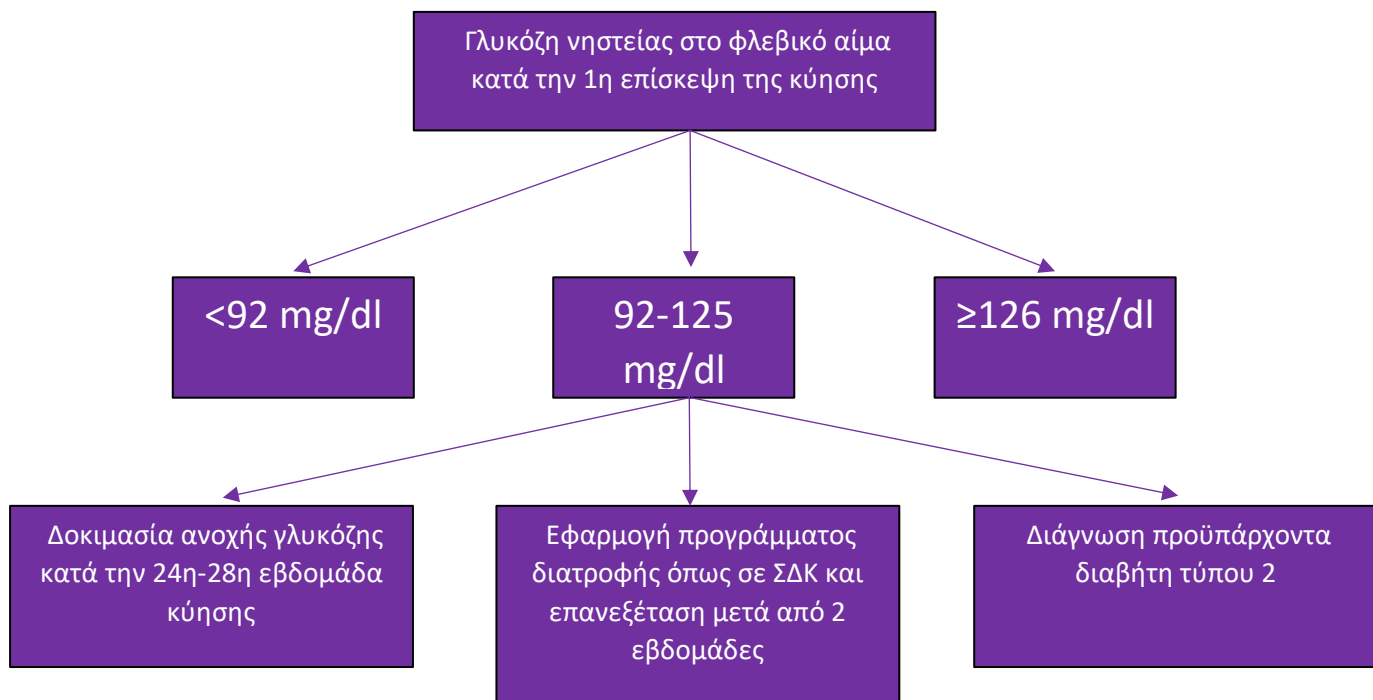
| | |
|---|-------------|
| Συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας | ≤95 mg/dl |
| Συγκέντρωση γλυκόζης 60' μετά το γεύμα | ≤ 140 mg/dl |
| Συγκέντρωση γλυκόζης 120' μετά το γεύμα | ≤ 120 mg/dl |

Πίνακας 3

(Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία, 2020)

Όλες οι έγκυες ανεξαιρέτως θα πρέπει να ελέγχονται για σακχαρώδη διαβήτη κατά την πρώτη επίσκεψη της κύησης. Ο έλεγχος αυτός, συστήνεται να διενεργείται με την δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Η δοκιμασία αυτή, ξεκινά με την λήψη 75g γλυκόζης από του στόματος, μετά από τριμερή κατανάλωση 180g υδατανθράκων ημερησίως από τη γυναίκα. Η αιμοληψίες θα πρέπει να πραγματοποιούνται κατά την νηστεία, 60 & 120 λεπτά μετά την λήψη της γλυκόζης. Οι επιθυμητές τιμές είναι ίδιες με τον Πίνακα 2.

Σε τιμές γλυκόζης νηστείας μεταξύ 92-125 mg/dl , έπειτα από εφαρμογή ειδικού προγράμματος διατροφής για δύο εβδομάδες, εάν οι τιμές δεν έχουν επανέλθει στα επιθυμητά όρια και βρίσκονται από 92-100 mg/dl η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης θα πρέπει να πραγματοποιηθεί κατά την 14η-18η εβδομάδα κύησης, ενώ εάν οι συγκεντρώσεις βρίσκονται στο εύρος 101-125 mg/dl τίθεται διάγνωση ΣΔΚ. Σε τιμή ≥ 126 mg/dl που επιμένει και στην επανεξέταση της επόμενης ημέρας, τίθεται διάγνωση προϋπάρχοντα ΣΔ. Σε περίπτωση που διαπιστωθεί μακροσωμία εμβρύου στο υπερηχογράφημα Β επιπέδου μεταξύ της 30ης και της 34ης εβδομάδας κύησης ή/και υδράμνιο, προτείνεται η επανάληψη της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης.



Εικόνα 3

(Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία, 2020b)

2.4 Επιπτώσεις σακχαρώδη διαβήτη κύησης:

2.4.1 Επιπτώσεις στη γυναίκα :

Ο ΣΔΚ μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές της εγκυμοσύνης, όπως μακροσωμία του εμβρύου που μπορεί να οδηγήσει στον τοκετό με καισαρική τομή ή δυστοκία ώμου, η οποία δύναται να προκαλέσει τραυματισμό του πυελικού εδάφους της γυναίκας, αν όχι να μετατρέψει έναν φυσιολογικό τοκετό σε καισαρική τομή. Οι γυναίκες με ΣΔΚ έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακές διαταραχές μετά την κύηση (Gelen et al., 2017).

2.4.2 Επιπτώσεις στο έμβρυο/νεογνό :

Οι απόγονοι των γυναικών με ΣΔΚ εμφανίζουν συχνά τόσο βραχυπρόθεσμες όσο και μακροπρόθεσμες συνέπειες.

Όσον αφορά τις βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις, είναι κυρίως ελαττώματα, τραυματισμοί ή ασθένειες. Συχνά συναντάται τραύμα κατά τη γέννηση, λόγω μακροσωμίας του εμβρύου και επομένως αυξημένης πιθανότητας για δυστοκία ώμων, με αποτέλεσμα να προκαλείται πάρεση βραχιονίου πλέγματος ή προσωπικού νεύρου ή πάρεση Erb, Klumpke ή Erb Klumpke. Ακόμη μερικές συχνές επιπλοκές αποτελούν η προωρότητα, η νεογνική υπογλυκαιμία και το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, αφού ο τοκετός αυτών των εμβρύων είναι πιθανότερο να περατωθεί με καισαρική τομή. Τα παιδιά των γυναικών με ΣΔΚ έχουν επίσης περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΣΔΤ2, κατά τις πρώτες ημέρες της ζωής τους (Gelen et al., 2017).

Μακροπρόθεσμα, η έκθεση του εμβρύου σε διαβητικό ενδομήτριο περιβάλλον σχετίζεται στενά με την ανάπτυξη ΣΔΤ2 στους απογόνους.

Σε έναν πολυεθνικό πληθυσμό το 30,4% των νέων με ΣΔΤ2 είχαν εκτεθεί σε σακχαροδιαβητικό ενδομήτριο περιβάλλον, σε σύγκριση με το 6,3% των μη διαβητικών νέων ελέγχου (Dabelea et al., 2008). Σε μια άλλη μελέτη κοόρτης παχύσαρκων εφήβων το 31,1% των παχύσαρκων παιδιών με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη που είχαν εκτεθεί ενδομητρίως σε ΣΔΚ ανέπτυξαν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη/διαβήτη σε μια σχετικά σύντομη περίοδο παρακολούθησης (μέσος όρος < 3 έτη). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι απόγονοι μητέρων με ιστορικό ΣΔΚ έχουν τουλάχιστον 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη από εκείνους που δεν εκτέθηκαν σε διαβήτη κύησης (Holder et al., 2014). Παρομοίως, το 21% των νέων με ΣΔΤ2 ή προδιαβήτη (διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ή διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας) ήταν απόγονοι γυναικών με ΣΔΚ υπό δίαιτα, σε σύγκριση με το 4% των γυναικών από τον πληθυσμό υποβάθρου ΣΔ (Clausen et al., 2007). Η σχέση μεταξύ του αυξημένου ΔΜΣ της παιδικής ηλικίας και του διαβήτη της μητέρας εξετάστηκε σε μια ολοκληρωμένη μετανάλυση και διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ενδομητρίου έκθεσης σε διαβήτη της μητέρας και του αυξημένου ΔΜΣ της παιδικής ηλικίας (Philipps et al., 2011). Οι Abokaf και συν. διαπίστωσαν ότι το ποσοστό παχυσαρκίας μετά από ενδομήτρια έκθεση σε ΣΔΚ ήταν τόσο υψηλό όσο 4,9% μετά από ΣΔΚ ελεγχόμενο με δίαιτα και 7,8% μετά από ΣΔΚ μη ελεγχόμενο με δίαιτα. Τα ποσοστά παχυσαρκίας στους απογόνους γυναικών χωρίς ΣΔΚ ήταν μόλις 1,8% ($P < 0,001$). Η συσχέτιση μεταξύ του ΣΔΚ και της παχυσαρκίας των απογόνων έχει διαπιστωθεί και σε πολλές ακόμη μελέτες. Μια πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη διαπίστωσε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε ΣΔΚ και του κινδύνου μακροχρόνιας ενδοκρινικής νοσηρότητας στους απογόνους (Abokaf et al., 2018). Πρόσφατα παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ΣΔΚ και του ποσοστού των καρδιαγγειακών νοσηλειών των απογόνων (Leybovitz-Haleluya et al., 2018). Τέλος, μια ακόμη πρόσφατη μελέτη διερεύνησε κατά πόσον τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες με ΣΔΚ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν παιδιατρική οφθαλμική νοσηρότητα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο

συμπέρασμα ότι ο ΣΔΚ που αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική αγωγή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για μακροχρόνια παιδιατρική οφθαλμική νοσηρότητα (Walter et al., 2018).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:

1. Σκοπός :

Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης, αποτελεί πλέον έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες που προκαλούν νοσηρότητα σε μητέρες και νεογνά. Πιθανολογείται ότι οι κυτταροκίνες σχετίζονται με την εμφάνιση της συγκεκριμένης πάθησης, ωστόσο δεν έχει βρεθεί ο ακριβής ρόλος τους στην κατάσταση αυτή. Σκοπός της συγκεκριμένης ανασκόπησης, αποτελεί η συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη κύησης με την ύπαρξη φλεγμονωδών κυτταροκινών.

2. Μεθοδολογία :

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση στη βάση δεδομένων του PubMed. Τα άρθρα που επιλέχθηκαν ήταν στην αγγλική γλώσσα και είχαμε πλήρη πρόσβαση στο κείμενο, καθώς και πληρούσαν την προϋπόθεση να είναι δημοσιευμένα την τελευταία δεκαετία (2013 έως 2023). Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην σύνθετη αναζήτηση της βάσης δεδομένων ήταν: Gestational diabetes, gestational diabetes mellitus, type 2 diabetes, insulin resistance, cytokines, chemokines, inflammatory cytokines, pro-inflammatory cytokines.

3. Αποτελέσματα:

3.1 Μητρική φλεγμονή:

Ο γυναικείος οργανισμός κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, χαρακτηρίζεται από ένα τροποποιημένο φλεγμονώδες προφίλ συγκριτικά με τα προ κύησης επίπεδα. Για να επιτευχθεί ομαλή εμφύτευση της βλαστοκύστης, της εισβολής της τροφοβλάστης, καθώς και φυσιολογική πλακουντοποίηση, απαιτείται μια αυστηρώς ρυθμισμένη ισορροπία μεταξύ των προ- και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών. Μια εντοπισμένη προφλεγμονώδης αντίδραση στο σημείο της εμφύτευσης στη μήτρα, καθίσταται απαραίτητη για την ολοκλήρωση αυτής της διαδικασίας (Mor et al., 2011).

Η βλαστοκύστη προσκολλάται στο ενδομήτριο και εισβάλλει σε αυτό. Η διαδικασία αυτή συνοδεύεται από μια εξελικτικά συντηρημένη φλεγμονώδη αντίδραση που περιλαμβάνει IL-6, IL-1 και LIF (Yockey and Iwasaki, 2018). Η περίοδος που έπεται της εμφύτευσης, σχετίζεται με μια "ανοσοκατασταλτική" τάση όσον αφορά την παραγωγή των Th2 κυτταροκινών, διαδικασία που καθίσταται ύψιστης σημασίας, ώστε να αποφευχθεί η πιθανή ανοσολογική απόρριψη του εμβρύου (Wegmann et al., 1993). Κατά την ανάπτυξη του πλακούντα στο πρώτο τρίμηνο, η κυτταροκίνη IFN-γ είναι απαραίτητη για την αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών της μήτρας, όπως καταδεικνύεται από μοντέλα ποντικών. Ο τοκετός διαμεσολαβείται από μια φλεγμονώδη απόκριση. Μακροφάγα και ουδετερόφιλα διηθούν το μυομήτριο της μήτρας. Η IL-1b εκκρίνεται και επάγει τη μυϊκή συστολή. Η IL-6 είναι απαραίτητη για τον έγκαιρο τοκετό σε μοντέλα ποντικών (Yockey and Iwasaki, 2018).

Όταν η γυναίκα βρίσκεται σε εγκυμοσύνη, μια φυσιολογική αλλαγή που πραγματοποιείται στον οργανισμό της αποτελεί η κατάσταση της ινσουλινοαντίστασης, αυτό συμβαίνει διότι μειώνεται η ινσουλινο-μεσολαβούμενη κάθαρση της γλυκόζης κατά 50% και με σκοπό την επίτευξη της μητρικής ευγλυκαιμίας αυξάνεται η ινσουλινοπαραγωγή (Catalano et al., 1999). Ο ΣΔΚ και η παχυσαρκία στην εγκυμοσύνη, καθιστούν τις γυναίκες ανθεκτικές στην ινσουλίνη σύγκριση με τις φυσιολογικές έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, το ευρέως αποδεκτό δόγμα ότι η αυξημένη παχυσαρκία ισοδυναμεί με αυξημένη μητρική φλεγμονή μπορεί να μην είναι τόσο εμφανές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όσο στην μη έγκυο κατάσταση.

Τα κύτταρα Th1 παράγουν υψηλά επίπεδα ιντερφερόνης (IFN)- γ , ιντερλευκίνης (IL)-2 και παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF)- β (Zhu et al., 2018). Τα Th2 κύτταρα παράγουν IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 και IL-13 (Romagnani, 2000).

3.1.1 Μητρική παχυσαρκία και φλεγμονώδες προφίλ:

Παρά κάποια αντιφατικά αποτελέσματα, οι περισσότερες μελέτες στη βιβλιογραφία έχουν δείξει ότι οι μητέρες με παχυσαρκία πριν από την εγκυμοσύνη έχουν αυξημένους προφλεγμονώδεις δείκτες/κυτταροκίνες, όπως IL-8, IL-6, CRP, TNF- α και IFN- γ (Madan et al., 2009 & Zhu et al., 2010 & Beate English et al., 2017 & Kretschmer et al., 2020 & Maguire et al., 2020) και τροποποιημένες αδιποκίνες (Hinkle et al., 2018 & Jara et al., 2020 & Jaramillo et al., 2021). Ωστόσο, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι οι αλλαγές στις κυτταροκίνες είναι ασυνεπείς, όπως συζητείται από τους Pendelowski και συν. (2017). Τα ασυνεπή αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών παραλλαγών εντός των ανθρώπινων πληθυσμών, των τύπων των δειγμάτων (ορός έναντι πλάσματος) ή των καταστάσεων νηστείας των μητέρων (de Jager et al., 2009 & Lee et al., 2016 & Martínez-García et al., 2019).

Παρόλα αυτά, εξακολουθεί να υπάρχει ανησυχία ότι μια τροποποιημένη φλεγμονώδης κατάσταση μπορεί να επηρεάσει αρνητικά το αναπτυσσόμενο έμβρυο έμμεσα, μεταβάλλοντας διάφορες λειτουργίες του πλακούντα (π.χ. εισβολή τροφοβλάστης, μεταφορά θρεπτικών ουσιών) (Kwak-Kim et al., 2014 & Goldstein et al., 2020).

Οι Aye και συν. διαπίστωσαν ότι ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος της μητέρας (Δ ΜΣ) σχετίζεται με την ενεργοποίηση της σηματοδότησης p38-MAPK και STAT του πλακούντα χωρίς αλλαγές στα κλασικά φλεγμονώδη μονοπάτια ή στο συστηματικό φλεγμονώδες προφίλ του εμβρύου (Aye et al., 2014). Το εύρημα αυτό καταδεικνύει και πάλι τη διαφορά στις ανοσολογικές προσαρμογές ως απάντηση σε στρεσογόνους παράγοντες και υποδηλώνει ότι η φλεγμονή που σχετίζεται με τη μητρική παχυσαρκία ρυθμίζεται από την τροποποιημένη λειτουργία του πλακούντα. Αντίθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι αυξημένες μητρικές κυτταροκίνες κατά την ανοσολογική ενεργοποίηση δευτερογενώς, λόγω λοίμωξης αυξάνουν τα επίπεδα κυτταροκινών στο έμβρυο, σε πρόωρα νεογνά τόσο του ανθρώπου (Shobokshi and Shaarawy, 2002) όσο και του πηθήκου *hesus* (Short et al., 2010), αναδεικνύοντας τις διαφορές στην ανοσολογική απόκριση/προσαρμογή σε συγκεκριμένους στρεσογόνους παράγοντες σε διαφορετικά διαμερίσματα μητέρας-εμβρύου. Παρ' όλα αυτά, τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η ανοσολογική ενεργοποίηση/φλεγμονώδης κατάσταση στη μητέρα θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, είτε προκαλώντας την έκκριση κυτταροκινών από τον πλακούντα, είτε με άμεση μεταφορά μέσω του πλακούντα.

3.1.2 Στοιχεία από διαχρονικές μελέτες μητρικής παχυσαρκίας:

Μελέτες έχουν παράσχει πληροφορίες σχετικά με τις διαχρονικές αλλαγές στο προφίλ των μητρικών κυτταροκινών κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης και τις μεταβολές του προφίλ αυτού στην παχυσαρκία. Πρόσφατα, οι Christian και συν. μέτρησαν συνολικά τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-6, IL-8, CRP, TNF- α και IL-1 β σε 57 γυναίκες με φυσιολογικό Δ ΜΣ, υπέρβαρες και παχύσαρκες σε κάθε τρίμηνο της κύησης, καθώς και 1- 1,5 μήνα μετά τον τοκετό. Παρατηρήθηκε ότι στις έγκυες γυναίκες με φυσιολογικό βάρος, τα επίπεδα της IL-6 και του TNF- α αυξάνονταν σε κάθε επίσκεψη και μετά τον τοκετό, ενώ η IL-8 και η IL-1 β μειώθηκαν από το πρώτο στο τρίτο τρίμηνο και αυξήθηκαν μετά τον τοκετό. Η CRP μειώθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό. Στις παχύσαρκες γυναίκες η IL-6 και η CRP ήταν αυξημένες κατά τη διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό συγκριτικά με τις έγκυες με φυσιολογικό Δ ΜΣ. Ενώ τα πρότυπα της μεταβολής των κυτταροκινών ήταν παρόμοια σε φυσιολογικές, υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες, οι γυναίκες με υψηλότερο Δ ΜΣ εμφάνισαν τάση αύξησης σε ορισμένους (CRP, IL-6), αλλά όχι σε όλους τους φλεγμονώδεις δείκτες (Christian and Porter, 2014). Ομοίως, σε μελέτη των Stewart και συν. παρατηρήθηκε αύξηση της CRP σε παχύσαρκες γυναίκες σε κάθε τρίμηνο, ενώ η IL-6 ήταν σημαντικά αυξημένη μόνο στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Ο TNF- α δεν διέφερε σε καμία χρονική

στιγμή που μετρήθηκε στις παχύσαρκες γυναίκες σε σύγκριση με το δείγμα ελέγχου (Stewart et al., 2007). Οι Friis και συν. προσδιόρισαν τα επίπεδα της CRP, της MCP1, της IL-6 και της IL-1Ra στο μητρικό πλάσμα, 240 υπέρβαρων και παχύσαρκων γυναικών με τη χρήση ενζυμικά συνδεδεμένης ανοσοπροσοφθητικής ανάλυσης (ELISA). Διαπιστώθηκε ότι, ενώ τα επίπεδα αυτών των κυκλοφορούντων φλεγμονωδών μεσολαβητών αυξάνονταν με την αύξηση του ΔΜΣ στην αρχή και στα μέσα της εγκυμοσύνης, η αύξηση αυτή δεν ήταν εμφανής προς το τέλος της εγκυμοσύνης (Friis et al., 2013). Οι συγγραφείς εικάζουν ότι ίσως η ύπαρξη αυξημένων ποσοστών λιπώδους ιστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν σχετίζεται με αυξημένη φλεγμονή, σε αντίθεση με την ευρέως διαδεδομένη πεποίθηση.

3.1.3 TNF- α , IL-6 & CRP στην παχυσαρκία και τον ΣΔΚ :

Η εκτενέστερα μελετημένη κυτταροκίνη σε σχέση με τη φλεγμονή και την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης στην παχυσαρκία και τον ΣΔΚ, είναι αναμφίβολα ο TNF- α . Γνωρίζοντας τη σχέση μεταξύ αυξημένου ποσοστού λιπώδους ιστού, ινσουλινοαντίστασης και του TNF- α , θα ήταν αναμενόμενο ότι τα επίπεδα του TNF- α θα παρουσίαζαν ίδια συσχέτιση με την παχυσαρκία σε εγκύους και μη εγκύους.

Ωστόσο, αυτό μπορεί να μην ισχύει. Ενώ η αυξημένη ποσότητα TNF- α στον ορό της μητέρας συσχετίζεται με την αύξηση του ΔΜΣ σε ορισμένες μελέτες (Aye et al., 2014 & Stone et al., 2014), αρκετές άλλες μελέτες δεν αναφέρουν σημαντική αύξηση της στην παχυσαρκία με (Gauster et al., 2011) ή χωρίς ΣΔΚ (Christian and Porter, 2014 & Stewart et al., 2007 & Basu et al., 2011 & Challier et al., 2008 & Farah et al., 2012 & Vega-Sanchez et al., 2010). Στην πραγματικότητα, η μείωση της παραγωγής TNF- α από T-κύτταρα που απομονώθηκαν από μη σακχαροδιαβητικές παχύσαρκες εγκύους, τεκμηριώθηκε από μία μόνο έρευνα (Sen et al., 2013). Έχει παρατηρηθεί σε έρευνες, αύξηση των επιπέδων mRNA του TNF- α στα μητρικά στρωματικά αγγειακά κύτταρα (Basu et al., 2011) καθώς και του mRNA και της πρωτεΐνης TNF- α στους πλακούντες παχύσαρκων γυναικών, γεγονός που δεν συσχετίζεται απαραίτητα με αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντος TNF- α στη μητρική κυκλοφορία (Basu et al., 2011 & Challier et al., 2008 & Oliva et al., 2012). Ο αυξημένος κυκλοφορών TNF- α μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη ΣΔΚ, και, ως εκ τούτου, αρκετές ομάδες έχουν διατυπώσει την άποψη ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα TNF- α στη μητέρα αποτελούν ένα ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη ΣΔΚ, ανεξαρτήτως από τον ΔΜΣ (Kirwan et al., 2002 & Atègbo et al., 2006 & Xu et al., 2014).

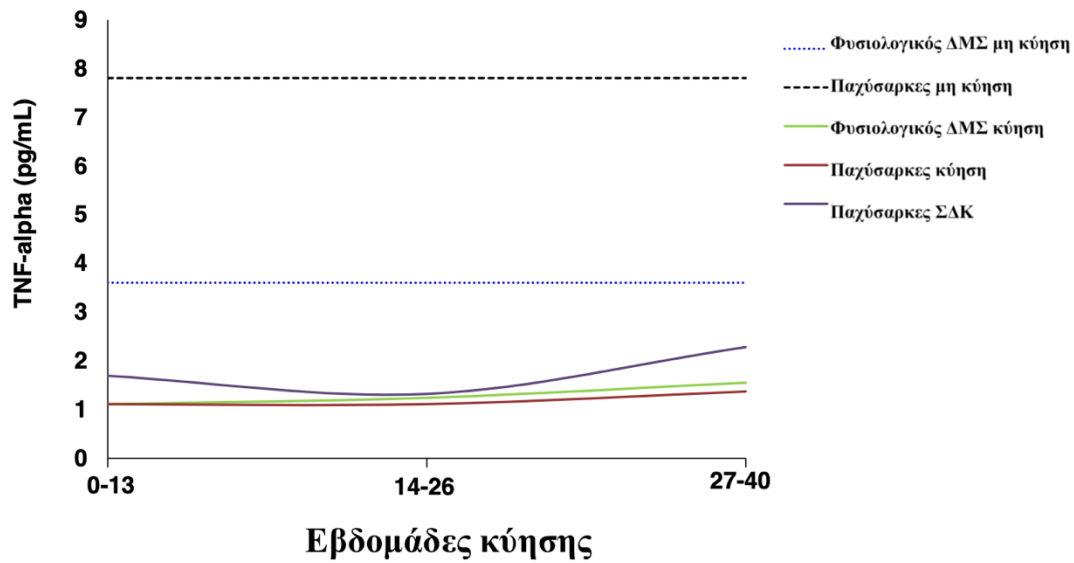
Αντίθετα, τα αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα της IL-6 στο μητρικό πλάσμα και στον ορό έχουν παρατηρηθεί σταθερά τόσο στη μητρική παχυσαρκία όσο και στον ΣΔΚ παρουσία ή απουσία παχυσαρκίας (Atègbo et al., 2006 & Morisset et al., 2011 & Mariusz Kuźmicki et al., 2014 & Mariusz Kuźmicki et al., 2009 & Kuzmicki et al., 2008). Έχει επίσης αναφερθεί αύξηση του mRNA της IL-6 στον υποδόριο λιπώδη ιστό (SAT) γυναικών με ΣΔΚ (Kleiblova et al., 2010). Η IL-6 επάγει την απόκριση οξείας φάσης, η οποία χαρακτηρίζεται από την απελευθέρωση CRP από το ήπαρ (Christian and Porter, 2014). Τα αυξημένα επίπεδα CRP έχουν συχνά παρατηρηθεί σε συνδυασμό με αυξημένη IL-6 σε παχυσαρκία κατά την εγκυμοσύνη (Stewart et al., 2007 & Basu et al., 2011 & Challier et al., 2008 & Ramsay et al., 2002).

Οι μεταβολές, κατά τη διάρκεια της κύησης, στον ορό της μητέρας των TNF- α και CRP, δύο δεικτών φλεγμονής που αξιολογούνται συχνότερα σε σχέση με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη, συνοψίζονται στα Σχήματα 4A και B. Αυτά τα αντιπροσωπευτικά σχήματα δείχνουν τις τάσεις αυτών των δύο κυτταροκινών σε γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ και παχύσαρκες μη έγκυες γυναίκες, σε σύγκριση με φυσιολογικές και παχύσαρκες έγκυες γυναίκες και παχύσαρκες γυναίκες με ΣΔΚ. Στο Σχήμα 4A, τα επίπεδα του TNF- α σε παχύσαρκα και φυσιολογικά μη έγκυα άτομα παρουσιάζονται ως μέσος όρος τριών μελετών σε γυναίκες (Bullo, Garcia-Lorda and Salas-Salvado, 2002 & Kondo, Kobayashi and Murakami, 2006 & El-Haggag and Mostafa, 2014). Τα επίπεδα του TNF- α είναι μειωμένα στην κατάσταση της εγκυμοσύνης σε σύγκριση με τη μη εγκυμοσύνη, τόσο στις παχύσαρκες όσο και στις φυσιολογικές γυναίκες. Το γεγονός ότι τα επίπεδα του TNF- α είναι χαμηλότερα στην εγκυμοσύνη

σε σύγκριση με τις μη έγκυες παχύσαρκες γυναίκες και τις μη έγκυες γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ, συνάδει με το παράδειγμα Th1/Th2 της εγκυμοσύνης, το οποίο υποθέτει ότι μια χαμηλότερη αναλογία κυτταροκινών Th1:Th2 είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της εγκυμοσύνης. Οι επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές συνδέονται συχνά με υψηλά επίπεδα Th1 κυτταροκινών, όπως ο TNF-α, στην αρχή της εγκυμοσύνης (Makhseed et al., 2001). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα επίπεδα του TNF-α είναι χαμηλότερα κατά το πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο και ελαφρώς αυξημένα κατά το τρίτο τρίμηνο. Στην Εικόνα 4A, οι τιμές του TNF-α κατά το πρώτο, δεύτερο και τρίτο τρίμηνο σε παχύσαρκες και φυσιολογικές γυναίκες είναι ο μέσος όρος τριών μελετών (Christian and Porter, 2014 & Stewart et al., 2007 & Friis et al., 2013).

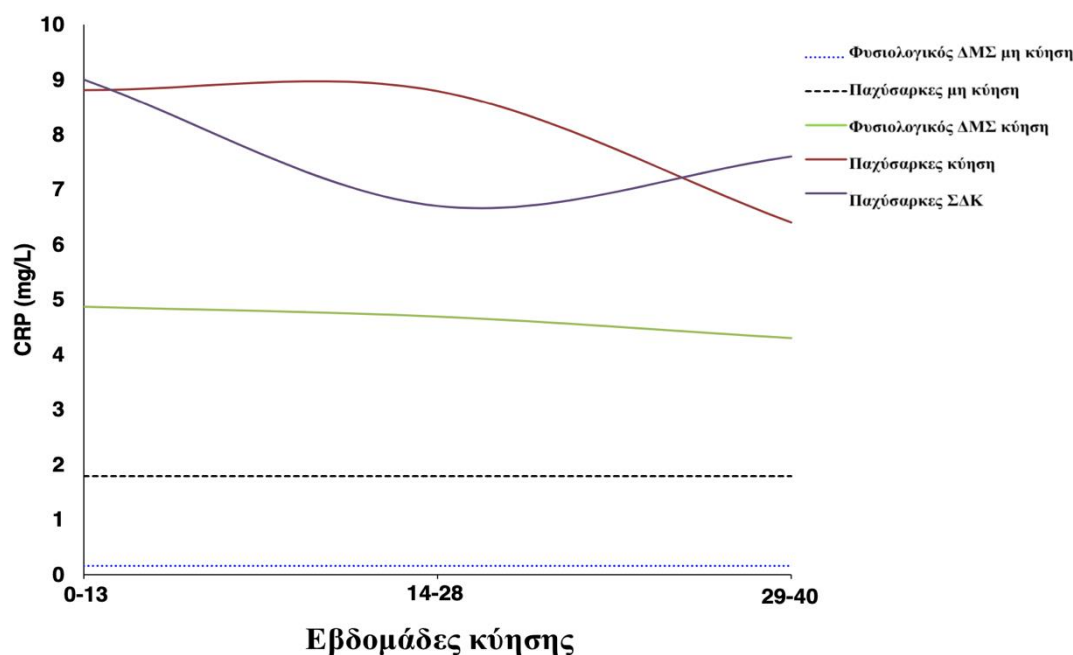
Τα επίπεδα του TNF-α μπορεί να είναι αυξημένα στον ΣΔΚ, σύμφωνα με την μακροχρόνια υπόθεση ότι ο TNF-α εμπλέκεται στη διάδοση της αντίστασης στην ινσουλίνη που οδηγεί στον ΣΔΚ (Kirwan et al., 2002 & Nourelddeen et al., 2013 & McLachlan et al., 2006). Αντίθετα, τα επίπεδα της CRP σε φυσιολογικά, μη έγκυα άτομα είναι χαμηλά και είναι ελαφρώς αυξημένα σε παχύσαρκα μη έγκυα άτομα. Τα επίπεδα της CRP σε φυσιολογικές, μη έγκυες γυναίκες είναι ο μέσος όρος 2 μελετών (Kondo, Kobayashi and Murakami, 2006 & Arikawa et al., 2011), ενώ τα επίπεδα σε μη έγκυες παχύσαρκες γυναίκες είναι ο μέσος όρος τριών μελετών (Kondo, Kobayashi and Murakami, 2006 & Arikawa et al., 2011 & Browning et al., 2008). Η CRP αυξάνεται όταν γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ ή παχύσαρκες γυναίκες μένουν έγκυες (Εικόνα 4B). Τα επίπεδα της CRP, αν και υψηλότερα από ό,τι στις φυσιολογικές έγκυες γυναίκες, τείνουν να μειώνονται όταν μια παχύσαρκα γυναίκα μείνει έγκυος και μπορεί να μειωθούν περαιτέρω στο τέλος της εγκυμοσύνης (Christian and Porter, 2014 & Stewart et al., 2007), ενώ στον ΣΔΚ η CRP μπορεί να αυξηθεί στο τέλος της εγκυμοσύνης (Retnakaran et al., 2003). Η έλλειψη συμφωνίας στο προφίλ των φλεγμονωδών μεσολαβητών που κυκλοφορούν στον ορό της μητέρας σε παχύσαρκες ή/και ΣΔΚ κήσεις μεταξύ διαφορετικών μελετών μπορεί να αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες. Ορισμένες μελέτες δεν αποκλείουν άλλες συννοσηρότητες που σχετίζονται με την παχυσαρκία και οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές που παρατηρούνται μπορεί να σχετίζονται με άλλες παθολογίες της εγκυμοσύνης εκτός από την παχυσαρκία μόνη της ή την παχυσαρκία με ΣΔΚ. Οι διαφορετικοί σχεδιασμοί των μελετών (διατομεακές ή διαχρονικές) καθιστούν πιο δύσκολη την άμεση σύγκριση των επιπέδων των φλεγμονωδών μεσολαβητών μεταξύ των μελετών. Ο ακριβής χρόνος δειγματοληψίας, ο τύπος του δείγματος (πλάσμα ή ορός, SAT, VAT, υποσύνολα ανοσοκυττάρων) καθώς και η μέθοδος ανάλυσης ενδέχεται να επηρεάζουν τα επίπεδα των φλεγμονωδών μεσολαβητών που μετρήθηκαν σε κάθε μελέτη. Η επιλογή των υποκειμένων ανάλογα με τη φυλή και την εθνικότητα και την ηλικία μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στις αντιδράσεις που παρατηρούνται στην παχυσαρκία της μητέρας και στον ΣΔΚ. Οι μελέτες αυτές μπορεί να επηρεάζονται από μια "αρνητική μεροληψία δημοσίευσης", καθώς πολλές μελέτες που δεν δείχνουν αλλαγές στους φλεγμονώδεις μεσολαβητές δεν δημοσιεύονται ποτέ. Απαιτούνται περαιτέρω καλά σχεδιασμένες, κατάλληλα ελεγχόμενες μεγάλες μελέτες για να καθοριστεί με μεγαλύτερη βεβαιότητα το φλεγμονώδες προφίλ της μητέρας στην παχυσαρκία και το ΣΔΚ. Τα αντιπροσωπευτικά σχήματα στα Σχήματα 4A και B παρέχουν μια ένδειξη των διαφορετικών φλεγμονωδών αλλαγών που συμβαίνουν στα επίπεδα των κυτταροκινών της μητρικής κυκλοφορίας

κατά τη διάρκεια της κύησης στην παχυσαρκία και το ΣΔΚ



Εικόνα 4Α. Αντιπροσωπευτικό διάγραμμα των μεταβολών των επιπέδων TNF-α στον ορό της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε παχυσαρκία και ΣΔΚ, σε σύγκριση με φυσιολογικές έγκυες, φυσιολογικές μη έγκυες και παχύσαρκες μη έγκυες. Τα επίπεδα TNF-α είναι μειωμένα στις φυσιολογικές έγκυες γυναίκες σε σύγκριση με τα μη έγκυα άτομα και φαίνεται να αυξάνονται από το πρώτο έως το τρίτο τρίμηνο. Στις παχύσαρκες γυναίκες, τα επίπεδα του TNF-α μπορεί να είναι χαμηλότερα από ό,τι στις φυσιολογικές έγκυες γυναίκες και αυξάνονται σε ΣΔΚ. Ο TNF-α είναι υψηλότερος στα μη έγκυα παχύσαρκα άτομα.

Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν τα απόλυτα επίπεδα TNF-α σε pg/mL σε φυσιολογικά και παχύσαρκα μη έγκυα άτομα, κατά μέσο όρο σε τρεις μελέτες σε γυναίκες (Bullo, Garcia-Lorda and Salas-Salvado, 2002 & Kondo, Kobayashi and Murakami, 2006 & El-Haggag and Mostafa, 2014), φυσιολογικές και παχύσαρκες έγκυες γυναίκες, κατά μέσο όρο σε 3 διαχρονικές μελέτες που μετρήθηκαν στο πρώτο, δεύτερο και τρίτο τρίμηνο (Christian and Porter, 2014 & Stewart et al., 2007 & Friis et al., 2013) και γυναίκες με ΣΔΚ ($\Delta\text{ΜΣ}\geq 30\text{kg/m}^2$) στο πρώτο (Kirwan et al., 2002), δεύτερο (Makhseed et al., 2001) και τρίτο (Kirwan et al., 2002 & Makhseed et al., 2001 & Nouraldeem et al., 2013).



Εικόνα 4B. Αντιπροσωπευτικό διάγραμμα των μεταβολών των επιπέδων CRP στον ορό της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε παχύσαρκια και ΣΔΚ, σε σύγκριση με φυσιολογικά έγκυες, φυσιολογικές μη έγκυες και παχύσαρκες μη έγκυες. Τα επίπεδα CRP είναι αυξημένα σε φυσιολογικές έγκυες γυναίκες σε σύγκριση με φυσιολογικά μη έγκυα και παχύσαρκα άτομα και φαίνεται να μειώνονται ελαφρώς από το πρώτο έως το τρίτο τρίμηνο. Στις παχύσαρκες γυναίκες, τα επίπεδα CRP είναι αυξημένα σε σύγκριση με τις φυσιολογικές έγκυες γυναίκες και μειώνονται στο τέλος της εγκυμοσύνης. Το αντίθετο μοτίβο παρατηρείται στον ΣΔΚ, με μείωση στα μέσα της κύησης και αύξηση στο τέλος της κύησης. Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν τα απόλυτα επίπεδα CRP σε mg/ml σε φυσιολογικές και παχύσαρκες μη έγκυες γυναίκες, κατά μέσο όρο σε 2-3 μελέτες σε γυναίκες (Kondo, Kobayashi and Murakami, 2006 & McLachlan et al., 2006 & Arikawa et al., 2011), φυσιολογικές και παχύσαρκες έγκυες γυναίκες, κατά μέσο όρο σε 2 διαχρονικές μελέτες που μετρήθηκαν στο πρώτο, δεύτερο και τρίτο τρίμηνο (Christian and Porter, 2014 & Stewart et al., 2007) και γυναίκες με ΣΔΚ ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30\text{kg/m}^2$) στο πρώτο (Oben et al., 2010), δεύτερο (Ozgu-Erdinc et al., 2014) και τρίτο (Browning et al., 2008 & Ozgu-Erdinc et al., 2014) τρίμηνο.

3.2 Εμβρυική φλεγμονή:

Οι μεταβολές των μητρικών φλεγμονωδών δεικτών μπορεί να μην αντικατοπτρίζονται από παρόμοιες μεταβολές στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Σε μία μελέτη, τα επίπεδα των φλεγμονωδών πρωτεϊνών διερευνήθηκαν 1, 7 και 14 ημέρες μετά τον τοκετό σε συνολικά 939 βρέφη που γεννήθηκαν από μη παχύσαρκες, υπέρβαρες και παχύσαρκες μητέρες έδειξαν ότι τα επίπεδα των IL-6, IL-8, ICAM3, TNFR1 και VEGFR2 συσχετίστηκαν θετικά με τον ΔΜΣ της μητέρας. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της ημέρας 14 δεν ήταν αυξημένες στην ομάδα των παχύσαρκων (van der Burg et al., 2013).

Οι Ategbro και συν. διερεύνησαν τα κυκλοφορούντα επίπεδα κυτταροκινών και αδιποκινών σε 59 γυναίκες με ΣΔΚ και τα μακροσωμικά νεογνά τους, σε σύγκριση με 60 άτομα ελέγχου που αντιστοιχούσαν στην ηλικία τους (Ategbro et al., 2006). Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης και Th1 κυτταροκινών (IL-2 και IFN- γ) στον ορό της μητέρας ήταν μειωμένα, ενώ στα μακροσωμικά νεογνά τους η αδιπονεκτίνη ήταν μειωμένη και οι Th1 κυτταροκίνες αυξημένες. Η λεπτίνη, η IL-6, ο TNF- α και η IL-10 ήταν αυξημένες στις μητέρες με ΣΔΚ, ενώ στα νεογνά τους η λεπτίνη, ο TNF- α και η IL-6 ήταν μειωμένες. Το βάρος γέννησης ήταν σημαντικά αυξημένα στα νεογνά που γεννήθηκαν από παχύσαρκες γυναίκες με ΣΔΚ (Ategbro et al., 2006). Προηγούμενη εργασία των Aye και συν. έδειξε επίσης ότι τα

επίπεδα κυτταροκινών στην ομφαλική φλέβα δεν επηρεάζονταν από την παχυσαρκία της μητέρας. Το βάρος γέννησης ήταν επίσης αυξημένο στην ομάδα των παχύσαρκων στην εν λόγω μελέτη (Aye et al., 2014). Είναι επομένως πιθανό ότι ο πλακούντας δρα ως μεσολαβητής και προσαρμογέας στην εγκυμοσύνη, αντιλαμβάνομενος και ανταποκρίνεται στο φλεγμονώδες περιβάλλον της μητέρας προκειμένου να διατηρηθεί η εγκυμοσύνη. Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη φλεγμονή στον πλακούντα στην παχυσαρκία και τον ΣΔΚ.

3.3 Ο πλακούντας ως φλεγμονώδες όργανο:

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η παραγωγή κυτταροκινών στον πλακούντα είναι κρίσιμη για τη διατήρηση της εγκυμοσύνης. Οι κυτταροτροφοβλάστες, οι συγκυτιοτροφοβλάστες και τα κύτταρα Hofbauer είναι γνωστό ότι εκκρίνουν κυτταροκίνες που είναι απαραίτητες σε διάφορα στάδια της εγκυμοσύνης από την εμφύτευση έως τον τοκετό (Hauguel-de Mouzon and Guerremillo, 2006). Έχει προταθεί ότι ο πλακούντας παίζει ενεργό ρόλο στη διαμεσολάβηση της φλεγμονής στις γυναίκες με παχυσαρκία και ΣΔΚ. Η δομή και η λειτουργία του πλακούντα μπορεί να μεταβληθούν σε μια προσαρμοστική απόκριση στην παχυσαρκία και ο πλακούντας μπορεί να λειτουργεί ως στόχος και πηγή φλεγμονωδών κυτταροκινών σε αυτές τις εγκυμοσύνες. Οι Challier και συν. ανέφεραν 2-3 φορές μεγαλύτερη αύξηση του αριθμού των πλακουντιακών μακροφάγων σε παχύσαρκες γυναίκες, η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση των IL-1, TNF- α και IL-6 mRNA (Challier et al., 2008). Μια μελέτη που συνέκρινε το μεταγραφικό κώδικας των ενεργών μονοκυττάρων που απομονώθηκαν από τον πλακούντα, το φλεβικό αίμα της μητέρας και το αίμα του ομφάλιου λώρου, διαπίστωσε ότι τα μονοκύτταρα που απομονώθηκαν από το μητρικό αίμα και τον πλακούντα παρουσίασαν 73% ομολογία, γεγονός που υποδηλώνει μια φλεγμονώδη φαινότυπο στη διεπιφάνεια του πλακούντα (Basu et al., 2011b). Το mRNA και η πρωτεϊνική έκφραση φλεγμονωδών μεσολαβητών στον πλακούντα σε παχυσαρκία και ΣΔΚ έχουν διερευνηθεί σε διάφορες μελέτες. Ο Saben και οι συνεργάτες του ανέλυσαν την αλληλουχία του πλακουντιακού RNA και διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα των IL-12RB2, IL-21R και CX3CR1 ήταν αυξημένα, ενώ τα επίπεδα των IL1R1, IL1RAP, CXCR2, CXCR1, CCR3 και ADIPOR1 ήταν μειωμένα σε πλακούντες από παχύσαρκες γυναίκες σε σύγκριση με πλακούντες από γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ (Saben et al., 2014). Πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει αύξηση της IL-6 (Challier et al., 2008) και του TNF- α (Challier et al., 2008 & Varastehpour et al., 2006) σε πλακούντες από παχύσαρκες γυναίκες και αύξηση της IL-8 (Kuzmicki et al., 2012) και της λεπτίνης (Lepereq et al., 1998) σε πλακούντες από γυναίκες με ΣΔΚ. Άλλες μελέτες διαπίστωσαν περιορισμένες ενδείξεις φλεγμονής (Aye et al., 2014).

Ορισμένες από τις αλλαγές που παρατηρούνται στον πλακούντα σε περιπτώσεις μητρικής παχυσαρκίας μπορεί να αποτελούν προσαρμογή, η οποία θα μπορούσε να συμβάλει στον περιορισμό της έκθεσης του εμβρύου σε φλεγμονή και οξειδωτικό στρες. Για παράδειγμα, ο Lappas και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι η έκθεση πλακουντιακού ιστού από γυναίκες με και χωρίς ΣΔΚ σε οξειδωτικό στρες είχε ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση μόνο 3 από τις 16 κυτταροκίνες (IL-1 β , TNF- α , M1P1B) και καμία αλλαγή στην έκφραση αντιοξειδωτικών γονιδίων. Αυτό συνέβαινε σε αντίθεση με τις γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ που παρουσίασαν αύξηση 13 από τις 16 κυτταροκίνες και μεταβολές στα αντιοξειδωτικά γονίδια στον πλακούντα που εκτέθηκε σε οξειδωτικό στρες (Lappas, Mition and Permezel, 2009).

Συλλογικά, οι μελέτες αυτές αναδεικνύουν τη σημασία του πλακούντα ως πηγή φλεγμονωδών μεσολαβητών, ως τόπου φλεγμονής και ως προσαρμοστικού μεσολαβητή. Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τον πλακούντα μπορεί να είναι υπεύθυνες για τα αυξημένα επίπεδα που παρατηρούνται στη μητρική κυκλοφορία στο ΣΔΚ, καθώς το 94% του TNF- α που παράγεται από πλακουντιακές κοτυληδόνες που αιματώνονται in vitro απελευθερώνεται στη μητρική πλευρά και μόνο το 6% στην εμβρυϊκή πλευρά (Kirwan et al., 2002). Σε καλλιεργημένους πρωτογενείς ανθρώπινους τροφοβλάστες, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-6 και TNF- α έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζουν τη δραστηριότητα του συστήματος A του μεταφορέα αμινοξέων (Jones, Jansson and Powell, 2009), ενώ η IL-1 β ρυθμίζει προς τα κάτω τη διεγερμένη από την ινσουλίνη μεταφορά του συστήματος A σε πρωτογενείς τροφοβλάστες (Aye, Jansson and Powell, 2013). Αυτός μπορεί να είναι ένας μηχανισμός με τον οποίο οι φλεγμονώδεις

μεσολαβητές επηρεάζουν τη μεταφορά θρεπτικών ουσιών στον πλακούντα, συνδέοντας έτσι τη φλεγμονή στην παχυσαρκία της μητέρας με αλλαγές στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ενώ οι συγκεντρώσεις στον μητρικό ορό των MCP1 και TNF- α είναι αυξημένες και οι πλακουντιακοί p38-MAPK και STAT3, αλλά όχι ο NF κ B ενεργοποιούνται στη μητρική παχυσαρκία, τα επίπεδα των φλεγμονωδών δεικτών στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα δεν μεταβάλλονται (Aye et al., 2014). Ως εκ τούτου, έχει προταθεί ότι η μητρική φλεγμονή σε παχύσαρκες γυναίκες ή γυναίκες με ΣΔΚ μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου επηρεάζοντας τη λειτουργία του πλακούντα, παρά επηρεάζοντας άμεσα το φλεγμονώδες προφίλ του εμβρύου (Aye et al., 2014).

4. Κυτταροκίνες και αντίσταση στην ινσουλίνη:

Οι κυτταροκίνες επηρεάζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη διαμέσου της επίδρασής τους στην μεταβίβαση του σήματος του υποδοχέα της ινσουλίνης. Ο υποδοχέας της ινσουλίνης είναι μια πρωτεϊνική κινάση τυροσίνης που, αφού δεσμεύσει την ινσουλίνη, ενεργοποιεί την φωσφορυλίωση των ενδοκυτταρικών υποστρώματων. Αυτά τα υποστρώματα, μετά τη φωσφορυλίωση, αλληλεπιδρούν με άλλα μόρια που ρυθμίζουν τον ενδοκυτταρικό μεταβολισμό και τα ενεργοποιούν. Οι κυτταροκίνες έχουν την δυνατότητα να επηρεάσουν απευθείας τη μεταβίβαση σήματος εντός του καταρράκτη του υποδοχέα της ινσουλίνης. Για παράδειγμα, ο TNF- α , μια κυτταροκίνη με φλεγμονώδη χαρακτήρα, μπορεί να ενεργοποιήσει την αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνοντας τη φωσφορυλίωση σερίνης της κινάσης του υποδοχέα της ινσουλίνης (Fasshauer, 2004). Επιπλέον, ο TNF- α έχει αποδειχθεί ότι προωθεί τη φωσφορυλίωση σερίνης του υποστρώματος-1 του υποδοχέα της ινσουλίνης, το οποίο αποτρέπει τη σύνδεση του υποστρώματος-1 με τον υποδοχέα της ινσουλίνης (Rui et al., 2001). Η ιντερλευκίνη-6, μια άλλη κυτταροκίνη με φλεγμονώδη χαρακτήρα, επίσης προκαλεί ινσουλινοαντίσταση αναστέλλοντας τη σύνθεση του μεταφορέα γλυκόζης-4 και ρυθμίζοντας ανεπαρκώς των καταστολέα της κυτταροκίνης-3, τα οποία επίσης επηρεάζουν τη φωσφορυλίωση τυροσίνης των υποστρώματων-1 και -2 του υποδοχέα της ινσουλίνης (Heinrich et al., 1998 & Heinrich et al., 2003).

5. Κυτταροκίνες:

Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης προκαλεί αλλαγές στην έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών εκτός από τις επιλοκές που ενδέχεται να προκαλέσει κατά τη διάρκεια της κύησης. Ανάμεσα στις κυτταροκίνες που σχετίζονται με τον διαβήτη κύησης συγκαταλέγονται η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η ιντερλευκίνη-1 βήτα (IL-1 β), η ιντερλευκίνη-10 (IL-10), ο παράγοντας άλφα νέκρωσης όγκου (TNF- α) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Παρακάτω θα αναλυθεί λεπτομερώς ο τρόπος λειτουργίας αυτών των κυτταροκινών.

5.1 Ιντερλευκίνη-6 (IL-6):

Η IL-6, η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο IL6 στον άνθρωπο, είναι ταυτόχρονα μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη και μια ιντερλευκίνη που δρα ως αντιφλεγμονώδης μυοκίνη (Ferguson-Smith et al., 1988).

Η IL-6 εκκρίνεται από τα T κύτταρα και τα μακροφάγα για να διεγείρουν την ανοσία και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην στη καταπολέμηση της λοίμωξης (van der Poll et al., 1997). Επιπλέον, οι οστεοβλάστες εκκρίνουν IL-6 κατά τη διέγερση της σχηματισμού οστεοκλαστών. Η IL-6 παράγεται ως προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη στα μυϊκά κύτταρα εντός της ενδιάμεσης στοιβάδας αρκετών αιμοφόρων αγγείων. Ενώ ο ρόλος της IL-6 ως αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης μεσολαβεί μέσω της ενεργοποίησης της IL-10 με ανασταλτικές επιδράσεις στην TNF- α , και η IL-6 είναι ο πρώτος διεγέρτης της οξείας φάσης της παραγωγής πρωτεϊνών, κι άλλες κυτταροκίνες επηρεάζουν την υποομάδες των πρωτεϊνών οξείας φάσης (Gauldie et al., 1987). Αρκετές κυτταροκίνες, ιδίως η IL-6, διεγείρουν την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης σε απόκριση σε ποικίλα ερεθίσματα. Επιπλέον, η IL-6 διεγείρει την παραγωγή του ανταγωνιστή του υποδοχέα IL-1, ο οποίος είναι ένας αντιφλεγμονώδης μεσολαβητής (Gabay et al., 1997). Συνεπώς, η IL-6 μπορεί να έχει προστατευτική δράση. Οι αυξήσεις της IL-6 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν συνδεθεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη της κύησης, ιδίως λόγω της πλακουντιακής παραγωγής (Briana and Malamitsi-Puchner, 2009). Η IL-6 ρυθμίζεται επίσης σε γυναίκες

με ΣΔΚ κατά τη διάρκεια του τοκετού (Atègbo et al., 2006). Προηγούμενες έρευνες έχουν προσδιορίσει θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της IL-6, της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα, καθώς και των ποσοστών σωματικού λίπους κατά την κύηση και μετά τον τοκετό (Briana and Malamitsi-Puchner, 2009 & Vozarova et al., 2001 & Morisset et al., 2011 & Mariusz Kuźmicki et al., 2009). Σε μελέτες ελέγχου περιπτώσεων, τα επίπεδα της IL-6 στο πλάσμα αποτελούν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του ΣΔΚ (Hassiakos et al., 2015). Η συσχέτιση της IL-6 με τον διαβήτη κύησης περιγράφεται ως εξής: η φλεγμονή των μακροφάγων στο πάγκρεας και τα λιποκύτταρα που προκαλούν αύξηση της παραγωγής της IL-6. Στη διήθηση συμβάλλουν και άλλα ανοσοκύτταρα (Calderon et al., 2008) ως εκ τούτου, η καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος έχει ως αποτέλεσμα τη χαμηλή σύνθεση ινσουλίνης και την απόπτωση, η οποία οδηγεί σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (Meier et al., 2005 & Welsh et al., 2005).

5.2 Παράγοντας άλφα νέκρωσης όγκου (TNF-α):

Ο TNF-α, ο οποίος είναι επίσης γνωστός ως καχεκτίνη, παίζει σημαντικό ρόλο στις πολλές φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις που δημιουργούνται από τις T λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα. Είναι επίσης μια κυτταροκίνη που εκκρίνεται από τα κύτταρα NK, τα μονοκύτταρα, τις ενδοτοξίνες, μακροφάγα, T- και B-λεμφοκύτταρα και άλλα κύτταρα που έχουν διεγερθεί από μικροβιακά προϊόντα (Beutler and Cerami, 1989). Έχει αναφερθεί ότι η υπερέκφραση του TNF είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη παχυσαρκίας, ινσουλίνης αντίστασης και ακόμη και του TNF-α στα τρωκτικά.

Ο ανταγωνισμός επίσης αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη δραστηριότητα του κινάσης τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης (Hotamisligil, Shargill and Spiegelman, 1993 & Hotamisligil et al., 1994 & Kern et al., 1995). Ως μία από τις συχνότερες μεταβολικές ασθένειες, ο ΣΔΚ χαρακτηρίζεται από δυσανεξία στους υδατάνθρακες και αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Friedman et al., 1999 & Atègbo et al., 2006 & Gabbe, 1986). Πρόσφατα έχει διαπιστωθεί ότι ο TNF, μία από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη που έχει αναπτύχθηκε λόγω της εγκυμοσύνης (Kirwan et al., 2002 & Winkler et al., 2002). Αν και ο ρόλος του TNF-α στην παθοφυσιολογία της αντίστασης στην ινσουλίνη δεν είναι πλήρως κατανοητός, οι απόψεις έχουν επικεντρωθεί σε τουλάχιστον δύο από τους μηχανισμούς του. Οι ερευνητές έχουν προτείνει ότι ο TNF-α μπορεί είτε να αναστέλλεται κατά τη διάρκεια της φωσφορυλίωσης του υποδοχέα της ινσουλίνης, είτε μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της έκφρασης του μεταφορέα γλυκόζης-4 (Hotamisligil et al., 1994b & Stephens, Lee and Pilch, 1997). Οι Winkler και συν. δήλωσαν ότι η συγκέντρωση του TNF-α σε ασθενείς με ΣΔΚ αυξήθηκε σημαντικά με κύματα του C-πεπτιδίου και του ΔΜΣ κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου του φυσιολογικής κύησης (Winkler et al., 2002). Επιπλέον, οι Rao και συν. ανέφεραν ότι ο διαβήτης κύησης, η προεκλαμψία και η ενδομήτρια λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν βαθιές επιδράσεις, όπως η ανάπτυξη ενδοθηλιακών δυσλειτουργιών, τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβryo (Rao et al., 2014).

Όταν τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκτίθενται μακροχρόνια σε υπεργλυκαιμία και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, μπορούν να προκαλέσουν αύξηση στην παραγωγή ROS στα κύτταρα (Goossens et al., 1995 & Busik, Mohr and Grant, 2008). Υπό αυτές τις συνθήκες, η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και τελικά η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχουν συσχετιστεί με ΣΔΚ (Lefler, Nakanishi and Vinten-Johansen, 1993).

5.3 IL-1β (Ιντερλευκίνη-1 Βήτα):

Η IL-1β είναι μέλος της οικογένειας IL-1 που παρουσιάζει αγωνιστική δραστηριότητα (Garlanda, Dinarello and Mantovani, 2013). Η IL-1β παράγεται από αιμοποιητικά κύτταρα, όπως τα μονοκύτταρα, τα ιστικά μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα του δέρματος και τα μικρογλοία του εγκεφάλου που αναπτύσσονται σε απόκριση σε υποδοχείς τύπου Toll (Dinarello, 2011). Σε υγιή άτομα, παράγονται καθημερινά 6 ng IL-1β (Lachmann et al., 2009). Η ποσότητα αυτή αυξάνεται με την ανάπτυξη αυτοφλεγμονωδών ασθενειών και μπορεί να γίνει 5 έως 10 φορές υψηλότερη από ό,τι στα υγιή άτομα (Gattorno et al., 2007). Η IL-1β διεγείρει τη σύνθεση της IL-6, των χημειοκινών, του νιτρικού οξειδίου, της κυκλοοξυγενάσης-2 και

των μορίων προσκόλλησης (Dinarello, 2005). Η IL-1β ασκεί τη βιολογική της λειτουργία με τη σύνδεση της με τον IL-1 υποδοχέα τύπου I και ενεργοποιεί τον αναστολέα-κ B κινάση/πυρηνικού παράγοντα-κ B και τρεις τύπους MAPKs: ERK, JNK και p38 MAPK. Λόγω των αυξημένων ποσοστών συγκέντρωσης της IL-1β στα μη διαβητικά παιδιά διαβητικών ατόμων, πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει ότι η IL-1β θα μπορούσε να προστεθεί στις κυτταροκίνες που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Jager et al., 2007). Ενώ η χρόνια υπερπαραγωγή της IL-1β έχει συσχετιστεί με πολλές διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος, έχει συνδεθεί κυρίως με τον διαβήτη τύπου I (Salmenniemi et al., 2004). Έχει εκφραστεί ότι η συχνότητα εμφάνισης της IL-1β σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα προάγει την εξασθένηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μέσω της έκκρισης ινσουλίνης και έτσι συμβάλλει στην ανάπτυξη διαβήτη τύπου II και μακροαγγειακών επιπλοκών (Mandrup-Poulsen, 1996). Επιπλέον, έχει επισημανθεί ότι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνη IL-1β είναι υψηλότερη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 διαβήτη από ό,τι σε μη διαβητικά άτομα (Donath, 2014). Έχει επίσης προταθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα της IL-1β είναι σχετίζονται με διαταραγμένα παγκρεατικά β-κύτταρα και μειωμένη έκκριση ινσουλίνης (Mojtaba et al., 2012). Οι Oztop και συν. ανέφεραν ότι τα άτομα με ΣΔ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-1β από τα φυσιολογικά επίπεδα εγκύων γυναίκες (Oztop, Kusku Kiraz and Dervisoglu, 2016).

5.4 IL-10 (Ιντερλευκίνη-10):

Λόγω των αντιφλεγμονώδων ιδιοτήτων της, η IL-10 έχει επίσης ερευνηθεί στον ΣΔΚ και άλλες υπεργλυκαιμικές καταστάσεις (Richardson and Carpenter, 2007 & Jusciele Brogin Moreli et al., 2012 & van Exel et al., 2002). Τέσσερις μελέτες που περιλαμβάνονται σε αυτήν την ανασκόπηση ανέφεραν χαμηλότερη συγκέντρωση IL-10 σε ασθενείς με ΣΔΚ σε σύγκριση με υγιείς έγκυες γυναίκες, όπως αναμενόταν. Ωστόσο, μόνο μία από αυτές τις τέσσερις μελέτες ανέφερε στατιστικά χαμηλότερα επίπεδα αυτού του κυτταρικού παράγοντα (Kuzmicki et al., 2008). Νέες μελέτες που περιλαμβάνουν καλά καθορισμένα κριτήρια επιλογής και έναν μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων μπορεί να επιβεβαιώσουν την υπόθεση ότι η μειωμένη παραγωγή IL-10 συμμετέχει στην παθοφυσιολογία του ΣΔΚ. Ο μικρός αριθμός μελετών για τα άλλα έξι είδη κυτταρικών παραγόντων υποδεικνύει την ανάγκη για περισσότερες έρευνες σε αυτόν τον τομέα.

5.5 CRP (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη):

Η πρωτεΐνη οξείας φάσης CRP εκκρίνεται κατά τη διάρκεια κυτταρικού τραυματισμού ή μικροβιακής λοίμωξης και έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την παχυσαρκία, ενώ η υψηλή συγκέντρωσή της στο αίμα οδηγεί σε αναισθησία στην ινσουλίνη έναντι της γλυκόζης του αίματος.

Μια μελέτη αποκάλυψε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του ΣΔΚ με αυξημένη συγκέντρωση CRP και του ΔΜΣ ενός ατόμου. Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ της δυσανεξίας στη γλυκόζη ή της αντίστασης στην ινσουλίνη στο τρίτο τρίμηνο και της υψηλής συγκέντρωσης CRP στο πρώτο τρίμηνο (Berggren et al., 2015). Η σχέση μεταξύ του CRP και του διαβήτη της εγκυμοσύνης μπορεί να δικαιολογηθεί από την αντίσταση στην ινσουλίνη (Ozgu-Erdinc et al., 2014). Ένας από τους παράγοντες που προκαλούν τον ΣΔΚ είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Η CRP είναι μια πρωτεΐνη που εκκρίνεται από το συκώτι μετά την αιχμή της φλεγμονής ή της καταστροφής ιστών. Ακόμη και η παραμικρή αλλαγή στο επίπεδο της CRP μπορεί να υποδηλώνει μεταβολικό στρες στην απουσία οξείας ή χρόνιας φλεγμονής. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι άνθρωποι με αυξημένα επίπεδα CRP έχουν αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη, υπέρταση και καρδιαγγειακές παθήσεις. Αυξημένα επίπεδα CRP κατά την εγκυμοσύνη σχετίζονται επίσης με καταστάσεις όπως η προεκλαμψία, η αποβολή, ο πρόωρος τοκετός, ο περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου, και η χοριοαμνιονίτιδα (Ahi et al., 2016). Από την άλλη, φλεγμονώδεις παράγοντες μπορούν να δρουν ως ανταγωνιστές της ινσουλίνης και να προκαλέσουν αντίσταση στην ινσουλίνη (Wolf et al., 2003).

Ο ΣΔΚ, παρόμοια με τον διαβήτη τύπου 2, προκαλείται από αντίσταση στην ινσουλίνη και ελλιπή έκκριση ινσουλίνης (Siddiqui et al., 2019). Η CRP είναι ένας φλεγμονώδης παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει τις κύτταρα των ιστών του παγκρέατος και να διαταράξει τη λειτουργία αυτών των κυττάρων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η φλεγμονή παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2 (Alexandraki et al., 2006). Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι η CRP συμμετέχει στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2 (Cheng et al., 2018). Ωστόσο, Η CRP είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που αυξάνεται κατά την οξεία φάση της φλεγμονής. Επιπλέον, το επίπεδο της στον ορό συσχετίζεται με την παχυσαρκία και τις καρδιαγγειακές παθήσεις σε μη εγκύους γυναίκες. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι τα επίπεδα στον ορό σχετίζονται με τα επίπεδα γλυκόζης στις εγκύους. Η διαφορά μεταξύ του hs-CRP και του CRP είναι ότι τα επίπεδα hs-CRP είναι πιο ευαίσθητα στη φλεγμονή (Alyas et al., 2019). Επομένως, λόγω του παρόμοιου μηχανισμού του διαβήτη της εγκυμοσύνης με τον διαβήτη τύπου 2, μπορεί να αναμένεται ότι το CRP θα προβλέπει τον διαβήτη της εγκυμοσύνης.

Σε αυτή τη μελέτη, έγινε ανασκόπηση 31 άρθρων, από τα οποία 20 έδειξαν αυξημένα επίπεδα CRP (8 άρθρα) ή hs-CRP (12 άρθρα) σε διάφορες χρονικές περιόδους της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ΣΔΚ. Στη μελέτη τους, ο Mostafa και συν. έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα CRP συσχετίζονται με τον ΣΔΚ (Mohammed Khaled Mostafa et al., 2019).

Επιβεβαιώνοντας αυτό το αποτέλεσμα, οι Kansu-Celik και συν. στη μελέτη τους, για τους πρώτους τρεις μήνες της εγκυμοσύνης ανέφεραν σημαντική σχέση μεταξύ των επιπέδων CRP και του ΣΔΚ (Kansu-Celik et al., 2019). Επιπλέον, οι Elyas και συν. έδειξαν επίσης σημαντική σχέση μεταξύ της CRP και του ΣΔΚ και στις δύο χρονικές περιόδους εξετάζοντας τα επίπεδα CRP στις αρχές και στα τέλη του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης (Alyas et al., 2019). Επιπλέον, οι Zhao και συν. εξέτασαν τη σχέση μεταξύ των επιπέδων CRP στις δύο ομάδες ανοχής στη γλυκόζη και του ΣΔΚ και βρήκαν ότι τα επίπεδα CRP συσχετίζονταν και με τις δύο ομάδες (Zhao et al., 2018).

Οι Ahi και συν. μέτρησαν τα ποσοτικά και ποιοτικά επίπεδα CRP στη μελέτη τους, και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρχε σημαντική σχέση και στα δύο επίπεδα CRP σε ΣΔΚ (Ahi et al., 2016). Μελέτες για το hs-CRP έδειξαν επίσης ότι ο συγκεκριμένος δείκτης παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία, είναι αποτελεσματικός και οικονομικά αποδοτικός για τη διάγνωση και τον έλεγχο του ΣΔΚ (Naser et al., 2019 & Alam et al., 2017 & Kumari and Singh, 2017). Αντίθετα με τα αποτελέσματα των αναφερόμενων άρθρων, 11 άλλα άρθρα δεν ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων CRP (6 άρθρα) και hs-CRP (5 άρθρα) με τον ΣΔΚ. Οι Naser και συν. μέτρησαν τα επίπεδα CRP στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και αξιολόγησαν τη σχέση τους με τον ΣΔΚ, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ των δύο (Naser et al., 2019).

Οι Siddiqui και συν. έδειξαν ότι τα επίπεδα CRP ήταν σημαντικά διαφορετικά μεταξύ των δύο ομάδων γυναικών με και χωρίς ΣΔΚ, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά (Siddiqui et al., 2019). Οι Corcoran και συν. και οι Syngelaki και συν. δεν ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων CRP και του ΣΔΚ στις μελέτες τους για το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Corcoran et al., 2018 & Syngelaki et al., 2016). Επιπλέον, οι Šimjak και συν. δεν έδειξαν σημαντική σχέση μεταξύ των επιπέδων CRP και του ΣΔΚ (Šimjak et al., 2018). Οι διαφορές στα αποτελέσματα αυτών των μελετών μπορεί να αποδοθούν στη χρήση διαφορετικών κριτηρίων διάγνωσης για τον διαβήτη της κύησης καθώς και στη χρήση διαφορετικών ανοσολογικών μεθόδων για την αξιολόγηση των επιπέδων CRP. Αντίθετα, οι παράγοντες σύγχυσης που επηρεάζουν τον ΣΔΚ και τη CRP, ειδικά ο δείκτης μάζας σώματος, δεν λήφθηκαν υπόψη σε όλα τα άρθρα.

Σύμφωνα με τη μελέτη η CRP ή για βέλτιστη διάγνωση, η hs-CRP μπορεί να θεωρηθεί ως ένας χαμηλού κόστους, προσβάσιμος και εύκολος φλεγμονώδης δείκτης για την πρόβλεψη του ΣΔΚ. Για την ελαχιστοποίηση των αρνητικών επιπτώσεων της παθολογικής αυτής κατάστασης, με την έγκαιρη διάγνωση και την έγκαιρη προληπτική αντιμετώπιση, όπως η άσκηση και η κατάλληλη διαίτα, μπορούν να ληφθούν μέτρα, και ακόμη και αν είναι απαραίτητη η θεραπεία, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μειωθεί το βάρος στις κοινότητες.

6. Αποτελέσματα αλλαγμένης παραγωγής κυτταροκινών στο διαβήτη κύησης:

Η ανεπάρκεια του συστήματος κυτταροκινών κατά τη διάρκεια του Σακχαρώδους Διαβήτη Κύησης (ΣΔΚ) έχει σοβαρές επιπτώσεις στη μητρική ινσουλίνη, καθώς μπορεί να προκαλέσει ενέργειες εντός των πλακουντιακών κυττάρων που οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Η υπερβολική αυτή παραγωγή κυτταροκινών κατά τη διάρκεια του ΣΔΚ μπορεί να έχει επιπτώσεις όχι μόνο στη μητέρα, αλλά και να θέσει σε κίνδυνο τη φυσιολογική ανάπτυξη του αναπτυσσόμενου εμβρύου, με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών για το νεογνό. Παρακάτω συζητούνται τα κύρια αποτελέσματα της ανεπάρκειας των κυτταροκινών κατά τη διάρκεια του ΣΔΚ.

6.1 Ενισχυμένη μητρική αντίσταση στην ινσουλίνη:

Η εγκυμοσύνη συνοδεύεται από σημαντικές αλλαγές στο μεταβολισμό της γυναίκας. Η ισορροπία των θρεπτικών συστατικών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου είναι κρίσιμης σημασίας για την υγεία της μητέρας και του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Καθώς η ινσουλίνη παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της γλυκόζης, των λιπαρών οξέων και των πρωτεϊνών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Metzger et al., 1980 & Phelps, Metzger and Freinkel, 1981 & Ryan, O'Sullivan and Skyler, 1985), δεν είναι έκπληξη το γεγονός ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη επηρεάζει τον ενεργειακό μεταβολισμό της μητέρας, τη συσσώρευση λίπους και την ανάπτυξη του εμβρύου (Catalano, Drago and Amini, 1995 & Lepercq et al., 2001). Επίσης, έχει τεκμηριωθεί η σχέση μεταξύ της χρόνιας φλεγμονής και της αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω πληθυσμιακών μελετών σε ανθρώπους και έρυνας σε ζώα (Xu et al., 2003). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η μητρική αντίσταση στην ινσουλίνη οφείλεται εν μέρει σε φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που εμποδίζουν τη δράση της ινσουλίνης στους ινσουλινευαίσθητους ιστούς. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι κατά την έναρξη της εγκυμοσύνης, η μητρική ινσουλίνη ελέγχει τον πλακούντα αλληλεπιδρώντας με τη συγκυτιοτροφοβλάστη και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε τροποποιημένη σύνθεση και έκκριση κυτταροκινών που με τη σειρά τους θα δράσουν και πάλι στη μητέρα, δημιουργώντας έναν κύκλο ανάδρασης. Καθώς η εγκυμοσύνη προχωρά, το έμβρυο αναλαμβάνει σταδιακά την ευθύνη από τη μητέρα για την παραγωγή ινσουλίνης και επηρεάζει διαφορετικούς τύπους κυττάρων από τον πλακούντα. Μετά τον τοκετό, η αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνεται, τόσο σε υγιείς εγκυμοσύνες όσο και σε επιπλεγμένες με ΣΔΚ. Έχει ωστόσο παρατηρηθεί, πως σε γυναίκες με προηγούμενο διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη, η φλεγμονώδης απόκριση οξείας φάσης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακή νόσο (A. Kautzky-Willer et al., 1997 & Pickup and Crook, 1998 & Mohanaluxmi Sriharan et al., 2002).

6.2 Συσχέτιση μητρικών κυτταροκινών με κλινικά αποτελέσματα στο ΣΔΚ:

Αρκετές αναφορές σχετικά με τη μητρική φλεγμονή προσφέρουν περαιτέρω δεδομένα για την παθοφυσιολογία και την πρόβλεψη κινδύνου για την έκβαση της εγκυμοσύνης επιπλεγμένης με ΣΔΚ. Η πλειοψηφία των κλινικών μελετών επικεντρώνεται στον προφλεγμονώδη TNF-α και στις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (π.χ. IL-4 και IL-10). Η συσχέτιση μεταξύ του ΣΔΚ και των συγκεντρώσεων TNF-α δόθηκε από μια μετα-ανάλυση 10 μελετών παρατήρησης, η οποία αποκάλυψε σημαντικά αυξημένο TNF-α στον ορό των εγκύων με ΣΔΚ, έναντι των φυσιολογικών κυήσεων (Xu et al., 2014). Επιπροσθέτως, διατομεακές αναφορές διαπίστωσαν ότι οι συγκεντρώσεις TNF-α στην κυκλοφορία παρουσιάζουν αύξηση στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο (Fasshauer, Blüher and Stumvoll, 2014), φαίνεται πως υπάρχει συσχέτιση με τον ΔΜΣ πριν από την εγκυμοσύνη (Ball R. M. 1991 & Kinalski et al., 2005) και προδιαθέτουν για αντίσταση στην ινσουλίνη και ΣΔΚ (Kinalski et al., 2005). Μια προοπτική μελέτη μίας μεγάλης πληθυσμιακής μελέτης κοόρτης εγκύων γυναικών (N = 756), επιβεβαίωσε μέρος αυτών των ευρημάτων, συνδέοντας τα υψηλά επίπεδα TNF-α και την αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου, προσαρμόζοντας την ηλικία, τα τριγλυκερίδια και τον ΔΜΣ (Guillemette et al., 2014). Ωστόσο, μια δεύτερη προοπτική μελέτη με μικρότερο αριθμό γυναικών (n=120) διαπίστωσε αυξημένη τιμή του μοντέλου αξιολόγησης της αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR) σε ασθενείς με ΣΔΚ έναντι εκείνων με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, αλλά καμία τροποποίηση στον

TNF- α (Saucedo et al., 2011), γεγονός που υποδηλώνει ότι απαιτείται πρόσθετη ανάλυση για να καθιερωθεί ο TNF- α ως βιοδείκτης του ΣΔΚ.

Άλλες προοπτικές έρευνες έχουν βρει συσχέτιση του ΣΔΚ με χαμηλότερα επίπεδα αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ. IL-4 και IL-10) και υψηλότερα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ. IL-6 και TNF- α) που εμπλέκονται στην ινσουλινοαντίσταση (Georgiou et al., 2008 & Lowe et al., 2010), σε σύγκριση με αντίστοιχες υγιείς κησίες.

Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση της IL-6 έχει συνδεθεί με κησίες επιπλεγμένες με ΣΔΚ (Briana and Malamitsi-Puchner, 2009) καθώς και με γυναίκες με ΣΔΚ κατά την διάρκεια του τοκετού (Atègbo et al., 2006). Μερικές διατομεακές μελέτες έδειξαν περαιτέρω ότι η συγκέντρωση της IL-6 συσχετίζεται θετικά όχι μόνο με την ευαισθησία στην ινσουλίνη αλλά και με το ποσοστό σωματικού λίπους, τον ΔΜΣ και τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό (Mariusz Kuźmicki et al., 2009 & Vozarova et al., 2001). Ωστόσο, σε μια έρευνα ελέγχου περιπτώσεων, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα IL-6 στο πλάσμα ανεξάρτητα από την παχυσαρκία (Morisset et al., 2011).

Οι αποκλίσεις μεταξύ των διαφόρων αναφορών μπορεί να οφείλονται στη χρήση διακριτών διαγνωστικών κριτηρίων για το ΣΔΚ, στον αριθμό των ατόμων, στην αντιστοίχιση των παραμέτρων και στην εναρμόνιση για τους συγχυτικούς παράγοντες. Οι μελέτες αυτές υποδεικνύουν ότι η δυνατότητα εντοπισμού γυναικών υψηλού κινδύνου για ΣΔΚ με τη χρήση κυτταροκινών ως δεικτών, θα επιτρέψει ενδεχομένως την έγκαιρη αποτελεσματική προγεννητική φροντίδα, που πιθανότατα θα οδηγήσει σε λιγότερα ποσοστά ΣΔΚ και ΣΔΤ2. Αν και, από τα κλινικά ευρήματα, φαίνεται ότι είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών, ώστε να γίνει αποσαφήνιση του ρόλου των φλεγμονωδών κυτταροκινών ως προγνωστικών παραγόντων ανάπτυξης ΣΔΚ.

6.3 Αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ μητρικών και εμβρυϊκών κυτταροκινών: πιθανός ρόλος του πλακούντα:

Η αντίσταση στην ινσουλίνη της μητέρας, μπορεί να προκαλέσει υπερανάπτυξη του εμβρύου (LGA/μακροσωμικό νεογνό). Επιπλέον, τίθεται το ερώτημα σχετικά με τη λειτουργική αλληλεπίδραση μεταξύ των μητρικών δεικτών φλεγμονής και της αυξημένης εμβρυϊκής παχυσαρκίας στο ΣΔΚ. Είναι γνωστό ότι οι περισσότερες μητρικές κυτταροκίνες δεν διασχίζουν τον φραγμό της τροφοβλάστης και, συνεπώς, δεν φθάνουν στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι κυτταροκίνες IL-6, IL-10 και TNF- α είναι σημαντικά αυξημένες στις μητέρες με ΣΔΚ, ενώ στα νεογνά τους οι κυτταροκίνες IL-6 και TNF- α εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα (Challis et al., 2009). Επιπλέον, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα των κυτταροκινών IL-2 και IFN- γ στον ορό των μητέρων με ΣΔΚ είναι χαμηλότερα, ενώ στα LGA νεογνά τους είναι υψηλότερα. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ο πλακούντας μπορεί να λειτουργεί ως μεσολαβητής και προσαρμογέας στην εγκυμοσύνη, αντιλαμβανόμενος και ανταποκρινόμενος στο μητρικό φλεγμονώδες περιβάλλον προκειμένου να διατηρηθεί η εγκυμοσύνη (Atègbo et al., 2006).

7. Συμπεράσματα:

Ο σακχαρώδης διαβήτης κατά την εγκυμοσύνη, αποτελεί μια φλεγμονώδη κατάσταση, με τις κυτταροκίνες να αποτελούν σημαντικό μέρος της παθοφυσιολογίας του. Η επιστημονική έρευνα των τελευταίων ετών έχει επικεντρωθεί στη μελέτη των κυτταροκινών και τη συσχέτισή τους με την εμφάνιση της πάθησης αυτής. Ωστόσο, τα ευρήματα είναι ακόμη αμφιλεγόμενα και η συνολική κατανόηση της σχέσης αυτής παραμένει ανεπαρκής. Μια ανασκόπηση επιστημονικών εργασιών αποκάλυψε ότι οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη, κατά τα δύο τελευταία τρίμηνα της κησίας, παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα της κυτταροκίνης TNF- α στον ορό τους σε σύγκριση με υγιείς εγκύους της ίδιας ηλικίας κησίας. Το γεγονός αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες που έχουν εντοπίσει συσχέτιση μεταξύ του TNF- α και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 στον γενικό πληθυσμό. Στην πραγματικότητα, ο TNF- α αποτελεί την πιο ερευνημένη κυτταροκίνη σχετικά με το διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη, με βάση την βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Η δεύτερη κυριότερη κυτταροκίνη που έχει μελετηθεί σε σχέση με τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης είναι η ιντερλευκίνη-6 (IL-6). Σύμφωνα με μια βιβλιογραφική ανασκόπηση, παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά IL-6 στον ορό εγκύων με σακχαρώδη διαβήτη, σε σύγκριση με υγιείς εγκύους. Η IL-6 διαθέτει φλεγμονώδεις ιδιότητες και είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη, άρα είναι αναμενόμενο να παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα IL-6 σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης, σε σύγκριση με υγιείς εγκύους. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι υψηλές συγκεντρώσεις IL-6, σχετίζονται με την παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και τέλος με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Εξετάζοντας τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της IL-10, έχει γίνει ανάλυση σχετικά με τη σχέση της με τον σακχαρώδη διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη και άλλες υπεργλυκαιμικές καταστάσεις. Παρατηρείται ότι η IL-10 φαίνεται να εμφανίζεται σε μειωμένες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη κύησης σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες. Αντιθέτως, η επίδραση της IL-1β έχει υποστηριχθεί ως παράγοντας που προάγει τη μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μέσω της αύξησης της έκκρισης της ινσουλίνης, επομένως συμβάλλει στην ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και των μακροαγγειακών επιπλοκών. Επιπλέον, σύμφωνα με επισκόπηση της βιβλιογραφίας, παρατηρείται αύξηση των συγκεντρώσεων CRP στον ΣΔΚ σε σύγκριση με τις υγιείς γυναίκες. Επιπλέον, φαίνεται ότι η CRP μπορεί να αποτελέσει έναν αξιόπιστο και οικονομικό δείκτη διάγνωσης για τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης.

Κατά τη φυσιολογική εγκυμοσύνη, οι κυτταροκίνες αποτελούν κρίσιμη παράμετρο για την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου, την άνευ επιπλοκών εξέλιξη της κύησης και τη γενικότερη υγεία του παιδιού. Ωστόσο, η εμφάνιση φλεγμονωδών καταστάσεων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης και άλλες καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης μπορεί να διαταράξουν αυτήν την ισορροπία, με αποτέλεσμα να επηρεαστεί η φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου. Συνεπώς, είναι αναγκαία η διεξαγωγή επιπλέον μελετών, προκειμένου να αποκαλυφθεί ο μηχανισμός με τον οποίο η δυσλειτουργία των φλεγμονωδών κυτταροκινών συνδέεται με τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης, με σκοπό τη μείωση των αρνητικών επιπτώσεων που σχετίζονται με την πορεία και, τελικά, με την έκβαση της κύησης.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

- A. Kautzky-Willer, Fasching, P., B. Jilma, W. Waldhäusl and Wagner, O.F. (1997). Persistent Elevation and Metabolic Dependence of Circulating E-Selectin after Delivery in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(12), pp.4117–4121. doi:<https://doi.org/10.1210/jcem.82.12.4419>.
- Abokaf, H., Shoham-Vardi, I., Sergienko, R., Landau, D. and Sheiner, E. (2018). In Utero Exposure to Gestational Diabetes Mellitus and Long Term Endocrine Morbidity of the Offspring. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 144, pp.231–235. doi:<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.09.003>.
- ACOG (2018). ACOG Practice Bulletin No. 190. *Obstetrics & Gynecology*, 131(2), pp.e49–e64. doi:<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002501>.
- Ahi, Z., Kariman2*, N., Asl, S.Zahedi. and Shakeri, N. (2016). Diagnostic Value of C-reactive Protein in Determining of Gestational Diabetes Mellitus (GDM). *Biosciences, Biotechnology Research Asia*, 13(2), pp.743–750. doi:<https://doi.org/10.13005/bbra/2093>.

- Alam, F., Shahbaz, H., Sadori Khuwaja, Ahmed, S. and Syeda Sadia Fatima (2017). Implication of Soluble Transferrin Receptor and Ferritin Ratio in Gestational Diabetes. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 38(1), pp.42–46. doi:<https://doi.org/10.1007/s13410-017-0571-4>.
- Alexandraki, K., Piperi, C., Kalofoutis, C., Singh, J., Alaveras, A. and Kalofoutis, A. (2006). Inflammatory Process in Type 2 Diabetes: the Role of Cytokines. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1084(1), pp.89–117. doi:<https://doi.org/10.1196/annals.1372.039>.
- Alyas, S., Roohi, N., Ashraf, S., Ilyas, S. and Ilyas, A. (2019). Early Pregnancy Biochemical Markers of Placentation for Screening Of gestational Diabetes Mellitus (GDM). *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(4), pp.2353–2356. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.06.006>.
- Andrew James Hoy, Amanda Elizabeth Brandon, Turner, N., Watt, M.J., Bruce, C.R., Gregory James Cooney and Kraegen, E.W. (2009). Lipid and Insulin infusion-induced Skeletal Muscle Insulin Resistance Is Likely Due to Metabolic Feedback and Not Changes in IRS-1, Akt, or AS160 Phosphorylation. *American Journal of Physiology-endocrinology and Metabolism*, 297(1), pp.E67–E75. doi:<https://doi.org/10.1152/ajpendo.90945.2008>.
- Arikawa, A.Y., Thomas, W., Schmitz, K.H. and Kurzer, M.S. (2011). Sixteen Weeks of Exercise Reduces C-reactive Protein Levels in Young Women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, [online] 43(6), pp.1002–1009. doi:<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182059eda>.
- Artasensi, A., Pedretti, A., Vistoli, G. and Fumagalli, L. (2020). Type 2 Diabetes Mellitus: a Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*, [online] 25(8), p.1987. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules25081987>.
- Artis, D. and Spits, H. (2015). The Biology of Innate Lymphoid Cells. *Nature*, [online] 517(7534), pp.293–301. doi:<https://doi.org/10.1038/nature14189>.
- Ashcroft, F.M., Rohm, M., Clark, A. and Brereton, M.F. (2017). Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic β Cells? *Cell Metabolism*, [online] 26(1), pp.17–23. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.014>.
- Assche, F.A., Aerts, L. and Prins, F.D. (1978). A Morphological Study of the Endocrine Pancreas in Human Pregnancy. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 85(11), pp.818–820. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1978.tb15835.x>.
- Atègbo, J.-M. ., Grissa, O., Yessoufou, A., Hichami, A., Dramane, K.L., Moutairou, K., Miled, A., Grissa, A., Jerbi, M., Tabka, Z. and Khan, N.A. (2006). Modulation of Adipokines and Cytokines in Gestational Diabetes and Macrosomia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [online] 91(10), pp.4137–4143. doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2006-0980>.
- Augustin, R. (2010). The Protein Family of Glucose Transport facilitators: It's Not Only about Glucose after All. *IUBMB Life*, 62(5), p.NA-NA. doi:<https://doi.org/10.1002/iub.315>.
- Aye, I.L.M.H., Jansson, T. and Powell, T.L. (2013). Interleukin-1 β Inhibits Insulin Signaling and Prevents insulin-stimulated System a Amino Acid Transport in Primary Human Trophoblasts. *Molecular and Cellular Endocrinology*, [online] 381(1), pp.46–55. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.07.013>.
- Aye, I.L.M.H., Lager, S., Ramirez, V.I., Gaccioli, F., Dudley, D.J., Jansson, T. and Powell, T.L. (2014). Increasing Maternal Body Mass Index Is Associated with Systemic Inflammation in the Mother and the Activation of Distinct Placental Inflammatory Pathways1. *Biology of Reproduction*, 90(6). doi:<https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.116186>.

- Backhed, F. (2005). Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science*, 307(5717), pp.1915–1920. doi:<https://doi.org/10.1126/science.1104816>.
- Baek, K.-H. and Skinner, D.Z. (2012). Production of Reactive Oxygen Species by Freezing Stress and the Protective Roles of Antioxidant Enzymes in Plants. *Journal of Agricultural Chemistry and Environment*, 01(01), pp.34–40. doi:<https://doi.org/10.4236/jacen.2012.11006>.
- Baggiolini, M. and Clark-Lewis, I. (1992). Interleukin-8, a Chemotactic and Inflammatory Cytokine. *FEBS Letters*, 307(1), pp.97–101. doi:[https://doi.org/10.1016/0014-5793\(92\)80909-z](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)80909-z).
- Barbour, L.A., McCurdy, C.E., Hernandez, T.L., Kirwan, J.P., Catalano, P.M. and Friedman, J.E. (2007). Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, 30(Supplement_2), pp.S112–S119. doi:<https://doi.org/10.2337/dc07-s202>.
- Basu, S., Haghiac, M., Surace, P., Challier, J.-C., Guerre-Millo, M., Singh, K., Waters, T., Minium, J., Presley, L., Catalano, P.M. and Hauguel-de Mouzon, S. (2011a). Pregravid Obesity Associates with Increased Maternal Endotoxemia and Metabolic Inflammation. *Obesity*, 19(3), pp.476–482. doi:<https://doi.org/10.1038/oby.2010.215>.
- Basu, S., Leahy, P., Challier, J.-C., Minium, J., Catalano, P. and Hauguel-de Mouzon, S. (2011b). Molecular Phenotype of Monocytes at the Maternal–fetal Interface. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(3), pp.265.e1–265.e8. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.037>.
- Beate English, Gunda Herberth, Rolle-Kampczyk, U., Trump, S., Röder, S., Borte, M., Stangl, G.I., Martin von Bergen, Lehmann, I. and Junge, K.M. (2017). Maternal Cytokine Status May Prime the Metabolic Profile and Increase Risk of Obesity in Children. *International Journal of Obesity*, 41(9), pp.1440–1446. doi:<https://doi.org/10.1038/ijo.2017.113>.
- Bensi, G., Raugei, G., Palla, E., Carinci, V., Buonamassa, D.T. and Melli, M. (1987). Human interleukin-1 Beta Gene. *Gene*, 52(1), pp.95–101. doi:[https://doi.org/10.1016/0378-1119\(87\)90398-2](https://doi.org/10.1016/0378-1119(87)90398-2).
- Berggren, E.K., Roeder, H.A., Boggess, K.A., Moss, K., Offenbacher, S., Campbell, E. and Grotegut, C.A. (2015). First-Trimester Maternal Serum C-reactive Protein as a Predictor of Third-Trimester Impaired Glucose Tolerance. *Reproductive Sciences*, 22(1), pp.90–93. doi:<https://doi.org/10.1177/1933719114532843>.
- Beutler, B. and Cerami, A. (1989). The Biology of Cachectin/TNF -- a Primary Mediator of the Host Response. *Annual Review of Immunology*, 7(1), pp.625–655. doi:<https://doi.org/10.1146/annurev.iy.07.040189.003205>.
- Bloom, B.R. and Bennett, B. (1966). Mechanism of a Reaction in Vitro Associated with Delayed-Type Hypersensitivity. *Science*, 153(3731), pp.80–82. doi:<https://doi.org/10.1126/science.153.3731.80>.
- Bloom, B.R. and Bennett, B. (1970). Relation of the Migration Inhibitory Factor (MIF) to Delayed-Type Hypersensitivity Reactions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 169(1 Specificity o), pp.258–265. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1970.tb55994.x>.
- Bo, S., Lezo, A., Menato, G., Gallo, M.-L., Bardelli, C., Signorile, A., Berutti, C., Massobrio, M. and Pagano, G.F. (2005). Gestational hyperglycemia, zinc, selenium, and Antioxidant Vitamins. *Nutrition*, 21(2), pp.186–191. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.05.022>.
- Bouchard, L., Hivert, M.-F., Guay, S.-P., St-Pierre, J., Perron, P. and Brisson, D. (2012). Placental Adiponectin Gene DNA Methylation Levels Are Associated with Mothers' Blood Glucose Concentration. *Diabetes*, 61(5), pp.1272–1280. doi:<https://doi.org/10.2337/db11-1160>.

- Brat, D.J., Bellail, A.C. and Van Meir, E.G. (2005). The Role of interleukin-8 and Its Receptors in Gliomagenesis and Tumoral Angiogenesis. *Neuro-oncology*, [online] 7(2), pp.122–33. doi:<https://doi.org/10.1215/S1152851704001061>.
- Briana, D.D. and Malamitsi-Puchner, A. (2009). Reviews: Adipocytokines in Normal and Complicated Pregnancies. *Reproductive Sciences*, 16(10), pp.921–937. doi:<https://doi.org/10.1177/1933719109336614>.
- Browning, L.M., Krebs, J.D., Magee, E.C., Frühbeck, G. and Jebb, S.A. (2008). Circulating Markers of Inflammation and Their Link to Indices of Adiposity. *Obesity Facts*, 1(5), pp.259–265. doi:<https://doi.org/10.1159/000169832>.
- Bullo, M., Garcia-Lorda, P. and Salas-Salvado, J. (2002). Plasma Soluble Tumor Necrosis Factor Alpha Receptors and Leptin Levels in normal-weight and Obese women: Effect of Adiposity and Diabetes. *European Journal of Endocrinology*, 146(3), pp.325–331. doi:<https://doi.org/10.1530/eje.0.1460325>.
- Burks, D.J. and White, M.F. (2001). IRS Proteins and beta-cell Function. *Diabetes*, [online] 50(Supplement 1), pp.S140–S145. doi:<https://doi.org/10.2337/diabetes.50.2007.s140>.
- Busik, J.V., Mohr, S. and Grant, M.B. (2008). Hyperglycemia-Induced Reactive Oxygen Species Toxicity to Endothelial Cells Is Dependent on Paracrine Mediators. *Diabetes*, 57(7), pp.1952–1965. doi:<https://doi.org/10.2337/db07-1520>.
- Butler, A.E., Janson, J., Bonner-Weir, S., Ritzel, R., Rizza, R.A. and Butler, P.C. (2003). β -Cell Deficit and Increased β -Cell Apoptosis in Humans with Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 52(1), pp.102–110. doi:<https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>.
- Cai, S., Tan, S., Gluckman, P.D., Godfrey, K.M., Saw, S.-M., Teoh, O.H., Chong, Y.-S., Meaney, M.J., Kramer, M.S. and Gooley, J.J. (2016). Sleep Quality and Nocturnal Sleep Duration in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Sleep*, 40(2). doi:<https://doi.org/10.1093/sleep/zsw058>.
- Calderon, B., Suri, A., Pan, X.O., Mills, J.C. and Unanue, E.R. (2008). IFN- γ -Dependent Regulatory Circuits in Immune Inflammation Highlighted in Diabetes. *The Journal of Immunology*, 181(10), pp.6964–6974. doi:<https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.6964>.
- Catalano, P.M. (2014). Trying to Understand Gestational Diabetes. *Diabetic Medicine*, 31(3), pp.273–281. doi:<https://doi.org/10.1111/dme.12381>.
- Catalano, P.M., Drago, N.M. and Amini, S.B. (1995). Maternal Carbohydrate Metabolism and Its Relationship Fetal Growth and Body Composition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 172(5), pp.1464–1470. doi:[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90479-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90479-4).
- Catalano, P.M., Huston, L., Amini, S.B. and Kalhan, S.C. (1999). Longitudinal Changes in Glucose Metabolism during Pregnancy in Obese Women with Normal Glucose Tolerance and Gestational Diabetes Mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180(4), pp.903–916. doi:[https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70662-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70662-9).
- Catalano, P.M., McIntyre, H.D., Cruickshank, J.K., McCance, D.R., Dyer, A.R., Metzger, B.E., Lowe, L.P., Trimble, E.R., Coustan, D.R., Hadden, D.R., Persson, B., Hod, M. and Oats, J.J.N. (2012). The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study: Associations of GDM and Obesity with Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care*, 35(4), pp.780–786. doi:<https://doi.org/10.2337/dc11-1790>.

- Catalano, P.M., Tyzbir, E.D., Wolfe, R.R., Calles, J., Roman, N.M., Amini, S.B. and Sims, E.A. (1993). Carbohydrate Metabolism during Pregnancy in Control Subjects and Women with Gestational Diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 264(1), pp.E60–E67. doi:<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.264.1.e60>.
- Chalaris, A., Garbers, C., Rabe, B., Rose-John, S. and Scheller, J. (2011). The Soluble Interleukin 6 receptor: Generation and Role in Inflammation and Cancer. *European Journal of Cell Biology*, 90(6-7), pp.484–494. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2010.10.007>.
- Challier, J.C., Basu, S., Bintein, T., Minium, J., Hotmire, K., Catalano, P.M. and Hauguel-de Mouzon, S. (2008). Obesity in Pregnancy Stimulates Macrophage Accumulation and Inflammation in the Placenta. *Placenta*, 29(3), pp.274–281. doi:<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2007.12.010>.
- Challis, J.R., Lockwood, C.J., Myatt, L., Norman, J.E., Strauss, J.F. and Petraglia, F. (2009). Inflammation and Pregnancy. *Reproductive Sciences*, 16(2), pp.206–215. doi:<https://doi.org/10.1177/1933719108329095>.
- Chen, J., Tan, B., Karteris, E., Zervou, S., Digby, J., Hillhouse, E.W., Vatish, M. and Randevara, H.S. (2006). Secretion of Adiponectin by Human placenta: Differential Modulation of Adiponectin and Its Receptors by Cytokines. *Diabetologia*, 49(6), pp.1292–1302. doi:<https://doi.org/10.1007/s00125-006-0194-7>.
- Cheng, L., Zhuang, H., Yang, S., Jiang, H., Wang, S. and Zhang, J. (2018). Exposing the Causal Effect of C-Reactive Protein on the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: a Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Genetics*, 9(9). doi:<https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00657>.
- Chew, K. (2012). What's New in Emergencies Trauma and Shock? C-reactive Protein as a Potential Clinical Biomarker for Influenza infection: More Questions than Answers. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*, 5(2), p.115. doi:<https://doi.org/10.4103/0974-2700.96477>.
- Christian, L.M. and Porter, K. (2014). Longitudinal Changes in Serum Proinflammatory Markers across Pregnancy and postpartum: Effects of Maternal Body Mass Index. *Cytokine*, [online] 70(2), pp.134–140. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.06.018>.
- Clausen, T.D., Mathiesen, E.R., Hansen, T., Pedersen, O., Jensen, D.M., Lauenborg, J. and Damm, P. (2007). High Prevalence of Type 2 Diabetes and Pre-Diabetes in Adult Offspring of Women with Gestational Diabetes Mellitus or Type 1 Diabetes: the Role of Intrauterine Hyperglycemia. *Diabetes Care*, [online] 31(2), pp.340–346. doi:<https://doi.org/10.2337/dc07-1596>.
- Cnop, M., Welsh, N., Jonas, J.-C. ., Jorns, A., Lenzen, S. and Eizirik, D.L. (2005). Mechanisms of Pancreatic - Cell Death in Type 1 and Type 2 Diabetes: Many Differences, Few Similarities. *Diabetes*, 54(Supplement 2), pp.S97–S107. doi:https://doi.org/10.2337/diabetes.54.suppl_2.s97.
- Corcoran, S., Achamallah, N., Loughlin, J.O., Stafford, P., Dicker, P., Malone, F.D. and Fionnuala Breathnach (2018). First Trimester Serum Biomarkers to Predict Gestational Diabetes in a high-risk cohort: Striving for Clinically Useful Thresholds. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 222, pp.7–12. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.051>.
- Dabelea, D., Mayer-Davis, E.J., Lamichhane, A.P., D'Agostino, R.B., Liese, A.D., Vehik, K.S., Narayan, K.M.V., Zeitler, P. and Hamman, R.F. (2008). Association of Intrauterine Exposure to Maternal Diabetes and Obesity with

- Type 2 Diabetes in Youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care*, [online] 31(7), pp.1422–1426. doi:<https://doi.org/10.2337/dc07-2417>.
- David, J.R. (1966). Delayed Hypersensitivity in vitro: Its Mediation by cell-free Substances Formed by Lymphoid cell-antigen interaction. *Pathology J R David*, 56(1), pp.72–77. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.56.1.72>.
- David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., Wolfe, B.E., Ling, A.V., Devlin, A.S., Varma, Y., Fischbach, M.A., Biddinger, S.B., Dutton, R.J. and Turnbaugh, P.J. (2013). Diet Rapidly and Reproducibly Alters the Human Gut Microbiome. *Nature*, 505(7484), pp.559–563. doi:<https://doi.org/10.1038/nature12820>.
- de Jager, W., Bourcier, K., Rijkers, G.T., Prakken, B.J. and Seyfert-Margolis, V. (2009). Prerequisites for Cytokine Measurements in Clinical Trials with Multiplex Immunoassays. *BMC Immunology*, 10(1), p.52. doi:<https://doi.org/10.1186/1471-2172-10-52>.
- de Mendonça, E.L.S.S., Fragoso, M.B.T., de Oliveira, J.M., Xavier, J.A., Goulart, M.O.F. and de Oliveira, A.C.M. (2022). Gestational Diabetes Mellitus: the Crosslink among Inflammation, Nitroxidative Stress, Intestinal Microbiota and Alternative Therapies. *Antioxidants*, 11(1), p.129. doi:<https://doi.org/10.3390/antiox11010129>.
- Debreceeni, B. and Debreceeni, L. (2014). The Role of Homocysteine-Lowering B-Vitamins in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Therapeutics*, 32(3), pp.130–138. doi:<https://doi.org/10.1111/1755-5922.12064>.
- DeFronzo, R.A. (2009). From the Triumvirate to the Ominous Octet: a New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 58(4), pp.773–795. doi:<https://doi.org/10.2337/db09-9028>.
- Dinarello, C.A. (2005). Interleukin-1 β . *Critical Care Medicine*, 33(Suppl), pp.S460–S462. doi:<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000185500.11080.91>.
- Dinarello, C.A. (2011). Interleukin-1 in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Diseases. *Blood*, [online] 117(14), pp.3720–3732. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-273417>.
- Ball R. M. (1991). The sports preparticipation evaluation. *New Jersey medicine : the journal of the Medical Society of New Jersey*, 88(9), 629–633.
- Dolinoy, D.C. (2008). The Agouti Mouse model: an Epigenetic Biosensor for Nutritional and Environmental Alterations on the Fetal Epigenome. *Nutrition Reviews*, [online] 66(1), pp.S7–S11. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00056.x>.
- Donath, M.Y. (2014). Targeting Inflammation in the Treatment of Type 2 diabetes: Time to Start. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13(6), pp.465–476. doi:<https://doi.org/10.1038/nrd4275>.
- El-Haggag, S.M. and Mostafa, T.M. (2014). Adipokines and Biochemical Changes in Egyptian Obese subjects: Possible Variation with Sex and Degree of Obesity. *Endocrine*, 48(3), pp.878–885. doi:<https://doi.org/10.1007/s12020-014-0390-z>.
- Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (2018). *Κατευθυντήριες Οδηγίες Για Την Διαχείριση Του Διαβητικού Ασθενούς*. [online] ede.gr. Available at: <https://www.ede.gr/wp-content/uploads/2017/odigies.pdf>.
- Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία (2020a). *Κατευθυντήρια Οδηγία Νο 35*. [online] hsog.gr. Available at: <https://hsog.gr/wp-content/uploads/2023/09/EMGE-No-35-1.pdf>.

Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία (2020b). *Κατευθυντήρια Οδηγία Νο 36*. [online] hsog.gr. Available at: <https://hsog.gr/wp-content/uploads/2023/09/EMGE-No-36-1.pdf>.

Facco, F.L., Grobman, W.A., Reid, K.J., Parker, C.B., Hunter, S.M., Silver, R.M., Basner, R.C., Saade, G.R., Pien, G.W., Manchanda, S., Louis, J.M., Nhan-Chang, C.-L., Chung, J.H., Wing, D.A., Simhan, H.N., Haas, D.M., Iams, J., Parry, S. and Zee, P.C. (2017). Objectively measured short sleep duration and later sleep midpoint in pregnancy are associated with a higher risk of gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(4), pp.447.e1–447.e13. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.066>.

Farah, N., Hogan, A.E., O'Connor, N., Kennelly, M.M., O'Shea, D. and Turner, M.J. (2012). Correlation between Maternal Inflammatory Markers and Fetomaternal Adiposity. *Cytokine*, 60(1), pp.96–99. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.05.024>.

Farooqi, I.S. and O'Rahilly, S. (2014). 20 YEARS OF LEPTIN: Human Disorders of Leptin Action. *Journal of Endocrinology*, 223(1), pp.T63–T70. doi:<https://doi.org/10.1530/joe-14-0480>.

Farr, O.M., Gavrieli, A. and Mantzoros, C.S. (2015). Leptin Applications in 2015. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, [online] 22(5), pp.353–359. doi:<https://doi.org/10.1097/med.000000000000184>.

Fasshauer, M. (2004). Insulin resistance-inducing Cytokines Differentially Regulate SOCS mRNA Expression via Growth factor- and Jak/Stat-signaling Pathways in 3T3-L1 Adipocytes. *Journal of Endocrinology*, 181(1), pp.129–138. doi:<https://doi.org/10.1677/joe.0.1810129>.

Fasshauer, M., Blüher, M. and Stumvoll, M. (2014). Adipokines in Gestational Diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, [online] 2(6), pp.488–499. doi:[https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70176-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70176-1).

Ferguson-Smith, A.C., Chen, Y.F., Newman, M.S., May, L.T., Sehgal, P.B. and Ruddle, F.H. (1988). Regional Localization of the interferon-beta 2/B-cell Stimulatory Factor 2/hepatocyte Stimulating Factor Gene to Human Chromosome 7p15-p21. *Genomics*, [online] 2(3), pp.203–208. doi:[https://doi.org/10.1016/0888-7543\(88\)90003-1](https://doi.org/10.1016/0888-7543(88)90003-1).

Ferrara, A. (2007). Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30(Supplement_2), pp.S141–S146. doi:<https://doi.org/10.2337/dc07-s206>.

Forbes, S., Taylor-Robinson, S.D., Patel, N.D., Allan, P., Walker, B.R. and Johnston, D.C. (2010). Increased Prevalence of non-alcoholic Fatty Liver Disease in European Women with a History of Gestational Diabetes. *Diabetologia*, 54(3), pp.641–647. doi:<https://doi.org/10.1007/s00125-010-2009-0>.

Friedman, J.E., Ishizuka, T., Shao, J., Huston, L., Highman, T. and Catalano, P. (1999). Impaired Glucose Transport and Insulin Receptor Tyrosine Phosphorylation in Skeletal Muscle from Obese Women with Gestational Diabetes. *Diabetes*, 48(9), pp.1807–1814. doi:<https://doi.org/10.2337/diabetes.48.9.1807>.

Friedman, J.E., Kirwan, J.P., Jing, M., Presley, L. and Catalano, P.M. (2008). Increased Skeletal Muscle Tumor Necrosis Factor- α and Impaired Insulin Signaling Persist in Obese Women with Gestational Diabetes Mellitus 1 Year Postpartum. *Diabetes*, [online] 57(3), pp.606–613. doi:<https://doi.org/10.2337/db07-1356>.

Friis, C.M., Paasche Roland, M.C., Godang, K., Ueland, T., Tanbo, T., Bollerslev, J. and Henriksen, T. (2013). Adiposity-related inflammation: Effects of Pregnancy. *Obesity*, 21(1), pp.E124–E130. doi:<https://doi.org/10.1002/oby.20120>.

- Fugmann, M., Breier, M., Rottenkolber, M., Banning, F., Ferrari, U., Sacco, V., Grallert, H., Parhofer, K.G., Seissler, J., Clavel, T. and Lechner, A. (2015). The Stool Microbiota of Insulin Resistant Women with Recent Gestational diabetes, a High Risk Group for Type 2 Diabetes. *Scientific Reports*, 5(1). doi:<https://doi.org/10.1038/srep13212>.
- Fukami, T., Sun, X., Li, T., Desai, M. and Ross, M.G. (2012). Mechanism of Programmed Obesity in Intrauterine Fetal Growth Restricted Offspring: Paradoxically Enhanced Appetite Stimulation in Fed and Fasting States. *Reproductive Sciences*, 19(4), pp.423–430. doi:<https://doi.org/10.1177/1933719111424448>.
- Furet, J.-P., Kong, L.-C., Tap, J., Poitou, C., Basdevant, A., Bouillot, J.-L., Mariat, D., Corthier, G., Doré, J., Henegar, C., Rizkalla, S. and Clément, K. (2010). Differential Adaptation of Human Gut Microbiota to Bariatric Surgery–Induced Weight Loss. *Diabetes*, 59(12), pp.3049–3057. doi:<https://doi.org/10.2337/db10-0253>.
- Gabay, C., Smith, M.F., Eidlen, D. and Arend, W.P. (1997). Interleukin 1 Receptor Antagonist (IL-1Ra) Is an acute-phase protein. *Journal of Clinical Investigation*, 99(12), pp.2930–2940. doi:<https://doi.org/10.1172/jci119488>.
- Gabbe, S.G. (1986). Gestational Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 315(16), pp.1025–1026. doi:<https://doi.org/10.1056/nejm198610163151609>.
- Garbers, C., Thaiss, W., Jones, G.W., Waetzig, G.H., Lorenzen, I., Guilhot, F., Lissilaa, R., Ferlin, W.G., Grötzinger, J., Jones, S.A., Rose-John, S. and Scheller, J. (2011). Inhibition of Classic Signaling Is a Novel Function of Soluble Glycoprotein 130 (sgp130), Which Is Controlled by the Ratio of Interleukin 6 and Soluble Interleukin 6 Receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 286(50), pp.42959–42970. doi:<https://doi.org/10.1074/jbc.m111.295758>.
- Garlanda, C., Dinarello, C.A. and Mantovani, A. (2013). The Interleukin-1 Family: Back to the Future. *Immunity*, [online] 39(6), pp.1003–1018. doi:<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.11.010>.
- Gattorno, M., Tassi, S., Carta, S., Delfino, L., Ferlito, F., Pelagatti, M.A., D’Osualdo, A., Buoncompagni, A., Alpigiani, M.G., Alessio, M., Martini, A. and Rubartelli, A. (2007). Pattern of interleukin-1 β Secretion in Response to Lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 Blockade in Patients with CIAS1 Mutations. *Arthritis & Rheumatism*, 56(9), pp.3138–3148. doi:<https://doi.org/10.1002/art.22842>.
- Gauldie, J., Richards, C., Harnish, D., Lansdorp, P. and Baumann, H. (1987). Interferon Beta 2/B-cell Stimulatory Factor Type 2 Shares Identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating Factor and Regulates the Major Acute Phase Protein Response in Liver Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, [online] 84(20), pp.7251–7255. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.84.20.7251>.
- Gauster, M., Hiden, U., van Poppel, M., Frank, S., Wadsack, C., Hauguel-de Mouzon, S. and Desoye, G. (2011). Dysregulation of Placental Endothelial Lipase in Obese Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 60(10), pp.2457–2464. doi:<https://doi.org/10.2337/db10-1434>.
- Gelen, V., Şengül, E., Atila, G., Uslu, H. and Makav, M. (2017). Association of Gestational Diabetes and Proinflammatory Cytokines (IL-6, TNF- α and IL-1 β). *Journal of Embryology*, 1(6).
- Georgiou, H.M., Lappas, M., Georgiou, G.M., Marita, A., Bryant, V.J., Hiscock, R., Permezel, M., Khalil, Z. and Rice, G.E. (2008). Screening for Biomarkers Predictive of Gestational Diabetes Mellitus. *Acta Diabetologica*, 45(3), pp.157–165. doi:<https://doi.org/10.1007/s00592-008-0037-8>.

Giorgino, F., Laviola, L. and Eriksson, J.W. (2005). Regional Differences of Insulin Action in Adipose tissue: Insights from in Vivo and in Vitro Studies. *Acta Physiologica Scandinavica*, 183(1), pp.13–30. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-201x.2004.01385.x>.

Goldstein, J.A., Gallagher, K., Beck, C., Kumar, R. and Gernand, A.D. (2020). Maternal-Fetal Inflammation in the Placenta and the Developmental Origins of Health and Disease. *Frontiers in Immunology*, 11. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.531543>.

Gomez-Arango, L.F., Barrett, H.L., McIntyre, H.D., Callaway, L.K., Morrison, M. and Dekker Nitert, M. (2016). Connections between the Gut Microbiome and Metabolic Hormones in Early Pregnancy in Overweight and Obese Women. *Diabetes*, 65(8), pp.2214–2223. doi:<https://doi.org/10.2337/db16-0278>.

Gong, T., Wang, J., Yang, M., Shao, Y., Liu, J., Wu, Q., Xu, Q., Wang, H., He, X., Chen, Y., Xu, R. and Wang, Y. (2016). Serum Homocysteine Level and Gestational Diabetes mellitus: a meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, [online] 7(4), pp.622–628. doi:<https://doi.org/10.1111/jdi.12460>.

Goossens, V., Grooten, J., De Vos, K. and Fiers, W. (1995). Direct Evidence for Tumor Necrosis factor-induced Mitochondrial Reactive Oxygen Intermediates and Their Involvement in cytotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(18), pp.8115–8119. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.92.18.8115>.

Gough, P. and Myles, I.A. (2020). Tumor Necrosis Factor Receptors: Pleiotropic Signaling Complexes and Their Differential Effects. *Frontiers in Immunology*, 11. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585880>.

Guillemette, L., Lacroix, M., Battista, M.-C., Doyon, M., Moreau, J., Ménard, J., Jean-Luc Ardilouze, Perron, P. and Marie-France Hivert (2014). TNF α Dynamics during the Oral Glucose Tolerance Test Vary According to the Level of Insulin Resistance in Pregnant Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(5), pp.1862–1869. doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2013-4016>.

Hamblin, A. (1988). Lymphokines and Interleukins. *Immunology*, [online] 1, pp.39–41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1384899/pdf/immunology00157-0036.pdf> [Accessed 2 Mar. 2024].

Hamilton, B.S., Paglia, D., Kwan, A.Y. and Deitel, M. (1995). Increased Obese mRNA Expression in Omental Fat Cells from Massively Obese Humans. *Nature Medicine*, [online] 1(9), pp.953–956. doi:<https://doi.org/10.1038/nm0995-953>.

Hassiakos, D., Eleftheriades, M., Papastefanou, I., Lambrinouadaki, I., Kappou, D., Lavranos, D., Akalestos, A., Aravantinos, L., Pervanidou, P. and Chrousos, G. (2015). Increased Maternal Serum Interleukin-6 Concentrations at 11 to 14 Weeks of Gestation in Low Risk Pregnancies Complicated with Gestational Diabetes Mellitus: Development of a Prediction Model. *Hormone and Metabolic Research*, 48(01), pp.35–41. doi:<https://doi.org/10.1055/s-0034-1395659>.

Hauguel-de Mouzon, S. and Guerremillo, M. (2006). The Placenta Cytokine Network and Inflammatory Signals. *Placenta*, 27(8), pp.794–798. doi:<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.08.009>.

Hedges, J.C., Singer, C.A. and Gerthoffer, W.T. (2000). Mitogen-Activated Protein Kinases Regulate Cytokine Gene Expression in Human Airway Myocytes. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 23(1), pp.86–94. doi:<https://doi.org/10.1165/ajrcmb.23.1.4014>.

Hegazi, A. and Abdel-Rahman, E. (2015). *Cytokines*.

- Heinrich, P.C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H.M., Müller-Newen, G. and Schaper, F. (2003). Principles of Interleukin (IL)-6-type Cytokine Signalling and Its Regulation. *The Biochemical Journal*, [online] 374(Pt 1), pp.1–20. doi:<https://doi.org/10.1042/BJ20030407>.
- Heinrich, P.C., Behrmann, I., Müller-Newen, G., Schaper, F. and Graeve, L. (1998). Interleukin-6-type Cytokine Signalling through the gp130/Jak/STAT Pathway. *Biochemical Journal*, 334(2), pp.297–314. doi:<https://doi.org/10.1042/bj3340297>.
- Heir, R. and Stellwagen, D. (2020). TNF-Mediated Homeostatic Synaptic Plasticity: from in Vitro to in Vivo Models. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14. doi:<https://doi.org/10.3389/fncel.2020.565841>.
- Hidden, U., Maier, A.-K.B., Bilban, M., Nassim Ghaffari-Tabrizi, Wadsack, C., Lang, I., Dohr, G. and Gernot Desoyé (2005). Insulin Control of Placental Gene Expression Shifts from Mother to Foetus over the Course of Pregnancy. *Diabetologia*, 49(1), pp.123–131. doi:<https://doi.org/10.1007/s00125-005-0054-x>.
- Hinkle, S.N., Rawal, S., Liu, D., Chen, J., Tsai, M.Y. and Zhang, C. (2018). Maternal Adipokines Longitudinally Measured across Pregnancy and Their Associations with Neonatal size, length, and Adiposity. *International Journal of Obesity*, 43(7), pp.1422–1434. doi:<https://doi.org/10.1038/s41366-018-0255-2>.
- Holder, T., Giannini, C., Santoro, N., Pierpont, B., Shaw, M., Duran, E., Caprio, S. and Weiss, R. (2014). A Low Disposition Index in Adolescent Offspring of Mothers with Gestational diabetes: a Risk Marker for the Development of Impaired Glucose Tolerance in Youth. *Diabetologia*, 57(11), pp.2413–2420. doi:<https://doi.org/10.1007/s00125-014-3345-2>.
- Honorat, D., Disse, E., Millot, L., Mathiotte, E., Claret, M., Charrie, A., Drai, J., Garnier, L., Maurice, C., Durand, E., Simon, C., Dupuis, O. and Thivolet, C. (2015). Are third-trimester Adipokines Associated with Higher Metabolic Risk among Women with Gestational diabetes? *Diabetes & Metabolism*, [online] 41(5), pp.393–400. doi:<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.03.003>.
- Hotamisligil, G., Shargill, N. and Spiegelman, B. (1993). Adipose Expression of Tumor Necrosis factor- α : Direct Role in obesity-linked Insulin Resistance. *Science*, [online] 259(5091), pp.87–91. doi:<https://doi.org/10.1126/science.7678183>.
- Hotamisligil, G.S., Budavari, A., Murray, D. and Spiegelman, B.M. (1994a). Reduced Tyrosine Kinase Activity of the Insulin Receptor in obesity-diabetes. Central Role of Tumor Necrosis factor- α . *Journal of Clinical Investigation*, 94(4), pp.1543–1549. doi:<https://doi.org/10.1172/jci117495>.
- Hotamisligil, G.S., Murray, D.L., Choy, L.N. and Spiegelman, B.M. (1994b). Tumor Necrosis Factor α Inhibits Signaling from the Insulin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(11), pp.4854–4858. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.91.11.4854>.
- Hunter, C.A. and Jones, S.A. (2015). IL-6 as a Keystone Cytokine in Health and Disease. *Nature Immunology*, [online] 16(5), pp.448–457. doi:<https://doi.org/10.1038/ni.3153>.
- Idriss, H.T. and Naismith, J.H. (2000). TNF α and the TNF Receptor superfamily: Structure-function relationship(s). *Microscopy Research and Technique*, 50(3), pp.184–195. doi:[https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20000801\)50:3%3C184::aid-jemt2%3E3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20000801)50:3%3C184::aid-jemt2%3E3.0.co;2-h).
- International Diabetes Federation (2017). *IDF Diabetes Atlas 8th Edition*. [online] p.20. Available at: https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf.

- J. de Castro, Sevillano, J., Marciniak, J., Rodriguez, R., C. González-Martín, Viana, M., Eun-suk, O.H., de, H., Herrera, E. and Ramos, M.P. (2011). Implication of Low Level Inflammation in the Insulin Resistance of Adipose Tissue at Late Pregnancy. *Endocrinology*, 152(11), pp.4094–4105. doi:<https://doi.org/10.1210/en.2011-0068>.
- Jager, J., Grémeaux T., Cormont, M., Le Marchand-Brustel, Y. and Tanti J.-F. (2007). Interleukin-1 β -Induced Insulin Resistance in Adipocytes through Down-Regulation of Insulin Receptor Substrate-1 Expression. *Endocrinology*, 148(1), pp.241–251. doi:<https://doi.org/10.1210/en.2006-0692>.
- Jansson, T. and Powell, Theresa L. (2007). Role of the Placenta in Fetal programming: Underlying Mechanisms and Potential Interventional Approaches. *Clinical Science*, [online] 113(1), pp.1–13. doi:<https://doi.org/10.1042/cs20060339>.
- Jara, A., Dreher, M., Porter, K. and Christian, L.M. (2020). The Association of Maternal Obesity and Race with Serum Adipokines in Pregnancy and postpartum: Implications for Gestational Weight Gain and Infant Birth Weight. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 3, p.100053. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100053>.
- Jaramillo, A., Castaño-Moreno, E., Estefanía Muñoz, Krause, B.J., Uauy, R., Casanello, P. and Castro-Rodriguez, J.A. (2021). Maternal Obesity Is Associated with Higher Cord Blood Adipokines in Offspring Most Notably in Females. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 73(2), pp.264–270. doi:<https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000003172>.
- Javadian, P., Alimohamadi, S., Gharedaghi, M.H. and Hantoushzadeh, S. (2014). Gestational Diabetes Mellitus and Iron supplement; Effects on Pregnancy Outcome. *Acta Medica Iranica*, [online] 52(5), pp.385–389. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24902020/> [Accessed 2 Mar. 2024].
- Jayashree, B., Bibin, Y.S., Prabhu, D., Shanthirani, C.S., Gokulakrishnan, K., Lakshmi, B.S., Mohan, V. and Balasubramanyam, M. (2013). Increased Circulatory Levels of Lipopolysaccharide (LPS) and Zonulin Signify Novel Biomarkers of Proinflammation in Patients with Type 2 Diabetes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 388(1-2), pp.203–210. doi:<https://doi.org/10.1007/s11010-013-1911-4>.
- Jin, Y., Mailloux, C.M., Gowan, K., Riccardi, S.L., LaBerge, G., Bennett, D.C., Fain, P.R. and Spritz, R.A. (2007). NALP1 in Vitiligo-Associated Multiple Autoimmune Disease. *New England Journal of Medicine*, 356(12), pp.1216–1225. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa061592>.
- Jones, H.N., Jansson, T. and Powell, T.L. (2009). IL-6 Stimulates System a Amino Acid Transporter Activity in Trophoblast Cells through STAT3 and Increased Expression of SNAT2. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 297(5), pp.C1228–C1235. doi:<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00195.2009>.
- Jusciele Brogin Moreli, Gilciane Morceli, Karina, A., Claudia Saad Magalhães, Antonio, R., Débora Cristina Damasceno, Vieira, M. and de, I. (2012). Influence of Maternal Hyperglycemia on IL-10 and TNF- α Production: the Relationship with Perinatal Outcomes. *Journal of Clinical Immunology*, 32(3), pp.604–610. doi:<https://doi.org/10.1007/s10875-011-9634-3>.
- K Mokkalá, K Terti, T Rönnemaa, T Vahlberg and Laitinen, K. (2017). Evaluation of Serum Zonulin for Use as an Early Predictor for Gestational Diabetes. *Nutrition & Diabetes*, 7(3), pp.e253–e253. doi:<https://doi.org/10.1038/nutd.2017.9>.

- Kang, D.-W., Adams, J.B., Coleman, D.M., Pollard, E.L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Caporaso, J.G. and Krajmalnik-Brown, R. (2019). Long-term Benefit of Microbiota Transfer Therapy on Autism Symptoms and Gut Microbiota. *Scientific Reports*, [online] 9(1). doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0>.
- Kansu-Celik, H., Ozgu-Erdinc, A.S., Kisa, B., Findik, R.B., Yilmaz, C. and Tasci, Y. (2019). Prediction of Gestational Diabetes Mellitus in the First trimester: Comparison of Maternal fetuin-A, N-terminal Proatrial Natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and Fasting Glucose Levels. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 63(2), pp.121–127. doi:<https://doi.org/10.20945/2359-3997000000126>.
- Kautzky-Willer, A., Krššák, M., Winzer, C., Pacini, G., Tura, A., Sharma, S.K., Wagner, O., Brabant, G., Horn, R., Stingl, H., Schneider, B., Waldhäusl, W. and Roden, M. (2003). Increased Intramyocellular Lipid Concentration Identifies Impaired Glucose Metabolism in Women with Previous Gestational Diabetes. *Diabetes*, 52(2), pp.244–251. doi:<https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.244>.
- Kelley, D.E., Goodpaster, B.H. and Storlien, L. (2002). Muscle Triglyceride and Insulin Resistance. *Annual Review of Nutrition*, 22(1), pp.325–346. doi:<https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.22.010402.102912>.
- Kern, P.A., Saghizadeh, M., Ong, J.M., Bosch, R.J., Deem, R. and Simsolo, R.B. (1995). The Expression of Tumor Necrosis Factor in Human Adipose tissue. Regulation by obesity, Weight loss, and Relationship to Lipoprotein lipase. *Journal of Clinical Investigation*, [online] 95(5), pp.2111–2119. doi:<https://doi.org/10.1172/jci117899>.
- Kim, J., Bachmann, R.A. and Chen, J. (2009). Chapter 21 Interleukin-6 and Insulin Resistance. *Vitamins & Hormones*, 80, pp.613–633. doi:[https://doi.org/10.1016/s0083-6729\(08\)00621-3](https://doi.org/10.1016/s0083-6729(08)00621-3).
- Kinalska, M., Telejko, B., Kuźmicki, M., Krętowski, A. and Kinalska, I. (2005). Tumor Necrosis Factor Alpha System and Plasma Adiponectin Concentration in Women with Gestational Diabetes. *Hormone and Metabolic Research*, 37(7), pp.450–454. doi:<https://doi.org/10.1055/s-2005-870238>.
- Kirwan, J.P., Hauguel-De Mouzon, S., Lepercq, J., Challier, J.-C. , Huston-Presley, L., Friedman, J.E., Kalhan, S.C. and Catalano, P.M. (2002). TNF- Is a Predictor of Insulin Resistance in Human Pregnancy. *Diabetes*, [online] 51(7), pp.2207–2213. doi:<https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2207>.
- Kishida, K., Funahashi, T. and Shimomura, I. (2012). Molecular Mechanisms of Diabetes and Atherosclerosis: Role of Adiponectin. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 12(2), pp.118–131. doi:<https://doi.org/10.2174/187153012800493468>.
- Kishimoto, T. (2010). IL-6: from Its Discovery to Clinical Applications. *International Immunology*, 22(5), pp.347–352. doi:<https://doi.org/10.1093/intimm/dxq030>.
- Kleiblova, P., Dostalova, I., Bartlova, M., Lacinova, Z., Ticha, I., Krejci, V., Springer, D., Kleibl, Z. and Haluzik, M. (2010). Expression of Adipokines and Estrogen Receptors in Adipose Tissue and Placenta of Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 314(1), pp.150–156. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.002>.
- Koch, C.E., Lowe, C., Pretz, D., Steger, J., Williams, L.M. and Tups, A. (2014). High-Fat Diet Induces Leptin Resistance in Leptin-Deficient Mice. *Journal of Neuroendocrinology*, 26(2), pp.58–67. doi:<https://doi.org/10.1111/jne.12131>.
- Kondo, T., Kobayashi, I. and Murakami, M. (2006). Effect of Exercise on Circulating Adipokine Levels in Obese Young Women. *Endocrine Journal*, 53(2), pp.189–195. doi:<https://doi.org/10.1507/endocrj.53.189>.

- Kraus, T., Sperling, R., Engel, S.M., Lo, Y., Kellerman, L., Singh, T., Loubeau, M., Ge, Y., Garrido, J., Rodríguez-García, M. and Moran, T.M. (2010). Peripheral Blood Cytokine Profiling during Pregnancy and Post-partum Periods. *American Journal of Reproductive Immunology*, 64(6), pp.411–426. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00889.x>.
- Kretschmer, T., Schulze-Edinghausen, M., Turnwald, E.-M., Janoschek, R., Bae-Gartz, I., Zentis, P., Handwerk, M., Wohlfarth, M., Schauss, A., Hucklenbruch-Rother, E., Jörg Dötsch and Appel, S. (2020). Effect of Maternal Obesity in Mice on IL-6 Levels and Placental Endothelial Cell Homeostasis. *Nutrients*, 12(2), pp.296–296. doi:<https://doi.org/10.3390/nu12020296>.
- Kumari, N., Dwarakanath, B.S., Das, A. and Bhatt, A.N. (2016). Role of interleukin-6 in Cancer Progression and Therapeutic Resistance. *Tumour Biology : the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, [online] 37(9), pp.11553–11572. doi:<https://doi.org/10.1007/s13277-016-5098-7>.
- Kumari, R. and Singh, H. (2017). The Prevalence of Elevated high-sensitivity C-reactive Protein in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 6(2), p.259. doi:<https://doi.org/10.4103/2249-4863.219995>.
- Kuzmicki, M., B. Telejko, A. Zonenberg, J. Szamatowicz, A. Kretowski, A. Nikolajuk, P. Laudanski and M. Gorska (2008). Circulating Pro- and Anti-inflammatory Cytokines in Polish Women with Gestational Diabetes. *Hormone and Metabolic Research*, 40(08), pp.556–560. doi:<https://doi.org/10.1055/s-2008-1073166>.
- Kuzmicki, M., Telejko, B., Wawrusiewicz-Kurylonek, N., Citko, A., Lipinska, D., Pliszka, J., Wilk, J., Katarzyna Kalejta, Lemancewicz, A., Grabiec, M., Pryszycepkow-Wawreszuk, A.M., Justyna Skibicka, Kretowski, A., Gorska, M. and Jacek Szamatowicz (2012). The Expression of Suppressor of Cytokine Signaling 1 and 3 in Fat and Placental Tissue from Women with Gestational Diabetes. *Gynecological Endocrinology*, 28(11), pp.841–844. doi:<https://doi.org/10.3109/09513590.2012.683055>.
- Kwak-Kim, J., Bao, S., Lee, S.K., Kim, J.W. and Gilman-Sachs, A. (2014). Immunological Modes of Pregnancy Loss: Inflammation, Immune Effectors, and Stress. *American Journal of Reproductive Immunology*, 72(2), pp.129–140. doi:<https://doi.org/10.1111/aji.12234>.
- Lachmann, H., Lowe, P.J., Felix, S., Rordorf, C., Leslie, K., S Madhoo, Wittkowski, H., Bek, S., Hartmann, N., Bosset, S., Hawkins, P.N. and Jung, T. (2009). In Vivo Regulation of Interleukin 1 β in Patients with cryopyrin-associated Periodic Syndromes. *Journal of Experimental Medicine*, 206(5), pp.1029–1036. doi:<https://doi.org/10.1084/jem.20082481>.
- Lambers, D., Baccarelli, A., Khoury, J., Macaluso, M., Ho, S.-M. and Ehrlich, S. (2016). Endocrine Disruptors: a Potential Risk Factor for Gestational Diabetes Mellitus. *American Journal of Perinatology*, 33(13), pp.1313–1318. doi:<https://doi.org/10.1055/s-0036-1586500>.
- Lappas, M. (2014). Effect of pre-existing Maternal obesity, Gestational Diabetes and Adipokines on the Expression of Genes Involved in Lipid Metabolism in Adipose Tissue. *Metabolism*, 63(2), pp.250–262. doi:<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.10.001>.
- Lappas, M., Hiden, U., Desoye, G., Froehlich, J., Mouzon, S.H. and Jawerbaum, A. (2011). The Role of Oxidative Stress in the Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(12), pp.3061–3100. doi:<https://doi.org/10.1089/ars.2010.3765>.

- Lappas, M., Mutton, A. and Permezel, M. (2009). In Response to Oxidative stress, the Expression of Inflammatory Cytokines and Antioxidant Enzymes Are Impaired in placenta, but Not Adipose tissue, of Women with Gestational Diabetes. *Journal of Endocrinology*, 204(1), pp.75–84. doi:<https://doi.org/10.1677/joe-09-0321>.
- Lars Tönges, J Schlachetzki, Weishaupt, J.H. and Mathias Bähr (2007). Hematopoietic Cytokines - on the Verge of Conquering Neurology. *Current Molecular Medicine*, 7(2), pp.157–170. doi:<https://doi.org/10.2174/156652407780059186>.
- Larsen, N., Vogensen, F.K., van den Berg, F.W.J., Nielsen, D.S., Andreasen, A.S., Pedersen, B.K., Al-Soud, W.A., Sørensen, S.J., Hansen, L.H. and Jakobsen, M. (2010). Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS ONE*, 5(2), p.e9085. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>.
- Lau, D.C.W., Dhillon, B., Yan, H., Szmitko, P.E. and Verma, S. (2005). Adipokines: Molecular Links between Obesity and Atherosclerosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 288(5), pp.H2031–H2041. doi:<https://doi.org/10.1152/ajpheart.01058.2004>.
- Lee, J.-E., Kim, J., Han, B. and Shin, S. (2016). Impact of Whole-Blood Processing Conditions on Plasma and Serum Concentrations of Cytokines. *Biopreservation and Biobanking*, 14(1), pp.51–55. doi:<https://doi.org/10.1089/bio.2015.0059>.
- Lefler, D.J., Nakanishi, K. and Vinten-Johansen, J. (1993). Endothelial and Myocardial Cell Protection by a cysteine-containing Nitric Oxide Donor after Myocardial Ischemia and Reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol*, 22(7), pp.34–43.
- Lepercq, J., Cauzac, M., Lahlou, N., Timsit, J., Girard, J., Auwerx, J. and Hauguel-de Mouzon, S. (1998). Overexpression of Placental Leptin in Diabetic pregnancy: a Critical Role for Insulin. *Diabetes*, 47(5), pp.847–850. doi:<https://doi.org/10.2337/diabetes.47.5.847>.
- Lepercq, J., Challier, J.-C., Guerre-Millo, M., Cauzac, M., Vidal, H. and Hauguel-de Mouzon, S. (2001). Prenatal Leptin Production: Evidence That Fetal Adipose Tissue Produces Leptin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(6), pp.2409–2413. doi:<https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7529>.
- Lesseur, C. and Chen, J. (2018). Adverse Maternal Metabolic Intrauterine Environment and Placental Epigenetics: Implications for Fetal Metabolic Programming. *Current Environmental Health Reports*, 5(4), pp.531–543. doi:<https://doi.org/10.1007/s40572-018-0217-9>.
- Leybovitz-Haleluya, N., Wainstock, T., Landau, D. and Sheiner, E. (2018). Maternal Gestational Diabetes Mellitus and the Risk of Subsequent Pediatric Cardiovascular Diseases of the offspring: a population-based Cohort Study with up to 18 Years of Follow up. *Acta Diabetologica*, 55(10), pp.1037–1042. doi:<https://doi.org/10.1007/s00592-018-1176-1>.
- Li, J., Song, L., Zhou, L., Wu, J., Sheng, C., Chen, H., Liu, Y., Gao, S. and Huang, W. (2015). A MicroRNA Signature in Gestational Diabetes Mellitus Associated with Risk of Macrosomia. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 37(1), pp.243–252. doi:<https://doi.org/10.1159/000430349>.
- Lowe, L.P., Metzger, B.E., Lowe, W.L., Dyer, A.R., McDade, T.W. and McIntyre, H.D. (2010). Inflammatory Mediators and Glucose in Pregnancy: Results from a Subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(12), pp.5427–5434. doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2010-1662>.

- Madan, J.C., Davis, J.M., Craig, W.Y., Collins, M., Allan, W., Quinn, R. and Dammann, O. (2009). Maternal Obesity and Markers of Inflammation in Pregnancy. *Cytokine*, 47(1), pp.61–64. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.05.004>.
- Maguire, R., House, J.S., Lloyd, D., Skinner, H.G., Allen, T.K., Asifa Mohamed Raffi, Skaar, D., Park, S.S., McCullough, L.E., Kollins, S.H., Bilbo, S.D., Collier, D.N., Murphy, S.K., Fuemmeler, B.F., Gowdy, K.M. and Hoyo, C. (2020). Associations between Maternal obesity, Gestational Cytokine Levels and Child Obesity in the NEST Cohort. *Pediatric Obesity*, 16(7). doi:<https://doi.org/10.1111/ijpo.12763>.
- Makhseed, M., Raghupathy, R., Azizieh, F., Omu, A., Al-Shamali, E. and Ashkanani, L. (2001). Th1 and Th2 Cytokine Profiles in Recurrent Aborters with Successful Pregnancy and with Subsequent Abortions. *Human Reproduction*, 16(10), pp.2219–2226. doi:<https://doi.org/10.1093/humrep/16.10.2219>.
- Mandrup-Poulsen, T. (1996). The Role of interleukin-1 in the Pathogenesis of IDDM. *Diabetologia*, 39(9), pp.1005–1029. doi:<https://doi.org/10.1007/bf00400649>.
- Manea, A., Tanase, L.I., Raicu, M. and Simionescu, M. (2010). Transcriptional Regulation of NADPH Oxidase isoforms, Nox1 and Nox4, by Nuclear factor- κ B in Human Aortic Smooth Muscle Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 396(4), pp.901–907. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.05.019>.
- Mantovani, A., Garlanda, C., Doni, A. and Bottazzi, B. (2007). Pentraxins in Innate Immunity: from C-Reactive Protein to the Long Pentraxin PTX3. *Journal of Clinical Immunology*, 28(1), pp.1–13. doi:<https://doi.org/10.1007/s10875-007-9126-7>.
- Maple-Brown, L., Ye, C., Hanley, A.J., Connelly, P.W., Sermer, M., Zinman, B. and Retnakaran, R. (2012). Maternal Pregravid Weight Is the Primary Determinant of Serum Leptin and Its Metabolic Associations in Pregnancy, Irrespective of Gestational Glucose Tolerance Status. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(11), pp.4148–4155. doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2012-2290>.
- Mariusz Kuźmicki, Telejko, B., Jacek Szamatowicz, Zonenberg, A., Agnieszka Nikolajuk, Krętowski, A. and Górska, M. (2009). High Resistin and interleukin-6 Levels Are Associated with Gestational Diabetes Mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 25(4), pp.258–263. doi:<https://doi.org/10.1080/09513590802653825>.
- Mariusz Kuźmicki, Telejko, B., Lipińska, D., Pliszka, J., Wilk, J., Wawrusiewicz-Kurylonek, N., Zielińska, A., Sobota, A., Krętowski, A., Górska, M. and Jacek Szamatowicz (2014). Stężenie interleukiny-6, Receptora Dla interleukiny-6 I Glikoproteiny 130 Oraz Cytokin Zależnych Od Limfocytów Th17 U PacjenteK Z Cukrzycą Ciężową. *Endokrynologia Polska*, 65(3), pp.169–175. doi:<https://doi.org/10.5603/ep.2014.0023>.
- Martínez-García, M.Á., Moncayo, S., Insenser, M., Álvarez-Blasco, F., Luque-Ramírez, M. and Escobar-Morreale, H.F. (2019). Metabolic Cytokines at Fasting and during Macronutrient Challenges: Influence of Obesity, Female Androgen Excess and Sex. *Nutrients*, 11(11), p.2566. doi:<https://doi.org/10.3390/nu11112566>.
- Masjedi, A., Hashemi, V., Hojjat-Farsangi, M., Ghalamfarsa, G., Azizi, G., Yousefi, M. and Jadidi-Niaragh, F. (2018). The Significant Role of interleukin-6 and Its Signaling Pathway in the Immunopathogenesis and Treatment of Breast Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, pp.1415–1424. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.177>.

- Masters, S.L., Simon, A., Aksentijevich, I. and Kastner, D.L. (2009). Horror Autoinflammaticus: the Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. *Annual Review of Immunology*, 27(1), pp.621–668. doi:<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627>.
- Masuzaki, H., Ogawa, Y., Sagawa, N., Hosoda, K., Matsumoto, T., Mise, H., Nishimura, H., Yoshimasa, Y., Tanaka, I., Mori, T. and Nakao, K. (1997). Nonadipose Tissue Production of leptin: Leptin as a Novel placenta-derived Hormone in Humans. *Nature Medicine*, [online] 3(9), pp.1029–1033. doi:<https://doi.org/10.1038/nm0997-1029>.
- McLachlan, K.A., O’Neal, D., Jenkins, A. and Alford, F.P. (2006). Do adiponectin, TNF α , Leptin and CRP Relate to Insulin Resistance in pregnancy? Studies in Women with and without Gestational diabetes, during and after Pregnancy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 22(2), pp.131–138. doi:<https://doi.org/10.1002/dmrr.591>.
- Meier, J.J., Ritzel, R.A., Maedler, K., Gurlo, T. and Butler, P.C. (2005). Increased Vulnerability of Newly Forming Beta Cells to cytokine-induced Cell Death. *Diabetologia*, 49(1), pp.83–89. doi:<https://doi.org/10.1007/s00125-005-0069-3>.
- Metzger, B.E., Phelps, R.L., Freinkel, N. and Navickas, I.A. (1980). Effects of Gestational Diabetes on Diurnal Profiles of Plasma Glucose, Lipids, and Individual Amino Acids. *Diabetes Care*, 3(3), pp.402–409. doi:<https://doi.org/10.2337/diacare.3.3.402>.
- Mohammed Khaled Mostafa, Tamer Fares Ouf, Fathy, A. and Hesham Ahmed Hegazy (2019). The Relation between Serum C-Reactive Protein Level and Gestational Diabetes. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 75(2), pp.2149–2153. doi:<https://doi.org/10.21608/ejhm.2019.30102>.
- Mohanaluxmi Sriharan, Reichelt, A.J., Lúcia, M., Duncan, B.B., Mengue, S.S., Crook, M.A. and Schmidt, M.I. (2002). Total Sialic Acid and Associated Elements of the Metabolic Syndrome in Women with and without Previous Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, 25(8), pp.1331–1335. doi:<https://doi.org/10.2337/diacare.25.8.1331>.
- Mojtaba, E., Mahdi, K., Mehdi, K. and Amir, S. (2012). Serum interleukin-1 Beta Plays an Important Role in Insulin Secretion in Type II Diabetic. *Journal of Biosciences*, 1(3), pp.93–99.
- Mor, G., Cardenas, I., Abrahams, V. and Guller, S. (2011). Inflammation and pregnancy: the Role of the Immune System at the Implantation Site. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1221(1), pp.80–87. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x>.
- Morrisset, A.-S., Dubé, M.-C., Côté, J.A., Robitaille, J., Weisnagel, S.J. and Tchernof, A. (2011). Circulating interleukin-6 Concentrations during and after Gestational Diabetes Mellitus. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 90(5), pp.524–530. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01094.x>.
- Morton, G.J., Cummings, D.E., Baskin, D.G., Barsh, G.S. and Schwartz, M.W. (2006). Central Nervous System Control of Food Intake and Body Weight. *Nature*, [online] 443(7109), pp.289–295. doi:<https://doi.org/10.1038/nature05026>.
- Mouzaki, M., Comelli, E.M., Arendt, B.M., Bonengel, J., Fung, S.K., Fischer, S.E., McGilvray, I.D. and Allard, J.P. (2013). Intestinal Microbiota in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, 58(1), pp.120–127. doi:<https://doi.org/10.1002/hep.26319>.

- Naser, W., Adam, I., Rayis, D.A., Ahmed, M.A. and Hamdan, H.Z. (2019). Serum Magnesium and high-sensitivity C-reactive Protein as a Predictor for Gestational Diabetes Mellitus in Sudanese Pregnant Women. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12884-019-2429-x>.
- NCBI (2019). *Home - Gene - NCBI*. [online] Nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>.
- Nedwin, G.E., Naylor, S.L., Sakaguchi, A.Y., Smith, D., Jarrett-Nedwin, J., Pennica, D., Goeddel, D.V. and Gray, P.W. (1985). Human Lymphotoxin and Tumor Necrosis Factor genes: structure, Homology and Chromosomal Localization. *Nucleic Acids Research*, 13(17), pp.6361–6373. doi:<https://doi.org/10.1093/nar/13.17.6361>.
- Nolan, C.J., Damm, P. and Prentki, M. (2011). Type 2 Diabetes across generations: from Pathophysiology to Prevention and Management. *The Lancet*, 378(9786), pp.169–181. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60614-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60614-4).
- Noureldeen, A.F.H., Qusti, S.Y., Al-seeni, M.N. and Bagais, M.H. (2013). Maternal Leptin, Adiponectin, Resistin, Visfatin and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Normal and Gestational Diabetes. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 29(4), pp.462–470. doi:<https://doi.org/10.1007/s12291-013-0394-0>.
- Oben, J.A., Mouralidarane, A., Samuelsson, A.-M., Matthews, P.J., Morgan, M.L., McKee, C., Soeda, J., Fernandez-Twinn, D.S., Martin-Gronert, M.S., Ozanne, S.E., Sigala, B., Novelli, M., Poston, L. and Taylor, P.D. (2010). Maternal Obesity during Pregnancy and Lactation Programs the Development of Offspring non-alcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Journal of Hepatology*, [online] 52(6), pp.913–920. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.12.042>.
- Oliva, K., Barker, G., Riley, C., Bailey, M.J., Permezel, M., Rice, G.E. and Lappas, M. (2012). The Effect of pre-existing Maternal Obesity on the Placental proteome: two-dimensional Difference Gel Electrophoresis Coupled with Mass Spectrometry. *Journal of Molecular Endocrinology*, 48(2), pp.139–149. doi:<https://doi.org/10.1530/jme-11-0123>.
- Ozgu-Erdinc, A.S., Yilmaz, S., Yeral, M.I., Seckin, K.D., Erkaya, S. and Danisman, A.N. (2014). Prediction of Gestational Diabetes Mellitus in the First trimester: Comparison of C-reactive protein, Fasting Plasma glucose, Insulin and Insulin Sensitivity Indices. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(16), pp.1957–1962. doi:<https://doi.org/10.3109/14767058.2014.973397>.
- Oztop, N., Kusku Kiraz, Z. and Dervisoglu, E. (2016). The Association of Glycemic Markers with Plasma Adipocytokine Levels in Women with Gestational Diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 7(9). doi:<https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000699>.
- Patterson, S. (2006). Detrimental Actions of Metabolic Syndrome Risk factor, homocysteine, on Pancreatic β -cell Glucose Metabolism and Insulin Secretion. *Journal of Endocrinology*, 189(2), pp.301–310. doi:<https://doi.org/10.1677/joe.1.06537>.
- Patti, M.-E. and Corvera, S. (2010). The Role of Mitochondria in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews*, 31(3), pp.364–395. doi:<https://doi.org/10.1210/er.2009-0027>.
- Pekalski, M.L., García, A.R., Ferreira, R.C., Rainbow, D.B., Smyth, D.J., Mashar, M., Brady, J., Savinykh, N., Dopico, X.C., Mahmood, S., Duley, S., Stevens, H.E., Walker, N.M., Cutler, A.J., Waldron-Lynch, F., Dunger, D.B., Shannon-Lowe, C., Coles, A.J., Jones, J.L. and Wallace, C. (2017). Neonatal and adult recent thymic

emigrants produce IL-8 and express complement receptors CR1 and CR2. *JCI Insight*, 2(16). doi:<https://doi.org/10.1172/jci.insight.93739>.

Pendeloski, K.P.T., Ono, E., Torloni, M.R., Mattar, R. and Daher, S. (2017). Maternal Obesity and Inflammatory mediators: a Controversial Association. *American Journal of Reproductive Immunology*, 77(5), p.e12674. doi:<https://doi.org/10.1111/aji.12674>.

Pepys, M.B. and Hirschfield, G.M. (2003). C-reactive protein: a Critical Update. *Journal of Clinical Investigation*, [online] 111(12), pp.1805–1812. doi:<https://doi.org/10.1172/JCI200318921>.

Pérez-Pérez, A., Maymó, J., Gambino, Y., Guadix, P., Dueñas, J., Varone, C. and Sánchez-Margalet, V. (2013). Activated Translation Signaling in Placenta from Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus: Possible Role of Leptin. *Hormone and Metabolic Research*, 45(06), pp.436–442. doi:<https://doi.org/10.1055/s-0032-1333276>.

Pessler, D., Rudich, A. and Bashan, N. (2001). Oxidative Stress Impairs Nuclear Proteins Binding to the Insulin Responsive Element in the GLUT4 Promoter. *Diabetologia*, 44(12), pp.2156–2164. doi:<https://doi.org/10.1007/s001250100024>.

Phelps, R.L., Metzger, B.E. and Freinkel, N. (1981). Carbohydrate Metabolism in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 140(7), pp.730–736. doi:[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90731-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90731-6).

Philipps, L.H., Santhakumaran, S., Gale, C., Prior, E., Logan, K.M., Hyde, M.J. and Modi, N. (2011). The Diabetic Pregnancy and Offspring BMI in childhood: a Systematic Review and meta-analysis. *Diabetologia*, 54(8), pp.1957–1966. doi:<https://doi.org/10.1007/s00125-011-2180-y>.

Pickup, J.C. and Crook, M.A. (1998). Is Type II Diabetes Mellitus a Disease of the Innate Immune system? *Diabetologia*, 41(10), pp.1241–1248. doi:<https://doi.org/10.1007/s001250051058>.

Plagemann, A., Harder, T., Brunn, M., Harder, A., Roepke, K., Wittrock-Staar, M., Ziska, T., Schellong, K., Rodekamp, E., Melchior, K. and Dudenhausen, J.W. (2009). Hypothalamic Proopiomelanocortin Promoter Methylation Becomes Altered by Early overfeeding: an Epigenetic Model of Obesity and the Metabolic Syndrome. *The Journal of Physiology*, 587(20), pp.4963–4976. doi:<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.176156>.

Plows, J., Stanley, J., Baker, P., Reynolds, C. and Vickers, M. (2018). The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), p.3342. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms19113342>.

Prentki, M. (2006). Islet β -Cell Failure in Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, [online] 116(7), pp.1802–1812. doi:<https://doi.org/10.1172/jci29103>.

Priestle, J.P., Schär, H.P. and Grütter, M.G. (1988). Crystal Structure of the Cytokine interleukin-1 beta. *The EMBO Journal*, 7(2), pp.339–343. doi:<https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1988.tb02818.x>.

Puntarulo, S. (2005). Iron, Oxidative Stress and Human Health. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(4-5), pp.299–312. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.001>.

Radaelli, T., Lepercq, J., Varastehpour, A., Basu, S., Catalano, P.M. and Hauguel-De Mouzon, S. (2009). Differential Regulation of Genes for Fetoplacental Lipid Pathways in Pregnancy with Gestational and Type 1 Diabetes Mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 201(2), pp.209.e1–209.e10. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.04.019>.

- Radaelli, T., Varastehpour, A., Catalano, P. and Hauguel-de Mouzon, S. (2003). Gestational Diabetes Induces Placental Genes for Chronic Stress and Inflammatory Pathways. *Diabetes*, 52(12), pp.2951–2958. doi:<https://doi.org/10.2337/diabetes.52.12.2951>.
- Rahier, J., Guiot, Y., Goebbels, R.M., Sempoux, C. and Henquin, J.C. (2008). Pancreatic β -cell Mass in European Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10(4), pp.32–42. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00969.x>.
- Rajagopalan, L. and Rajarathnam, K. (2006). Structural Basis of Chemokine Receptor Function—A Model for Binding Affinity and Ligand Selectivity. *Bioscience Reports*, 26(5), pp.325–339. doi:<https://doi.org/10.1007/s10540-006-9025-9>.
- Ramsay, J.E., Ferrell, W.R., Crawford, L., Wallace, A.M., Greer, I.A. and Sattar, N. (2002). Maternal Obesity Is Associated with Dysregulation of Metabolic, Vascular, and Inflammatory Pathways. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(9), pp.4231–4237. doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2002-020311>.
- Rao, R., Sen, S., Han, B., Sivakumar Ramadoss and Chaudhuri, G. (2014). Gestational Diabetes, Preeclampsia and Cytokine Release: Similarities and Differences in Endothelial Cell Function. *Springer eBooks*, (814), pp.69–75. doi:https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1031-1_6.
- Raziel Rojas-Rodriguez, Lifshitz, L.M., Bellvé, K.D., So Yun Min, Pires, J., Leung, K., Crina Boeras, Aylin Sert, Jacqueline Tessa Draper, Corvera, S. and Moore, T.A. (2015). Human Adipose Tissue Expansion in Pregnancy Is Impaired in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetologia*, 58(9), pp.2106–2114. doi:<https://doi.org/10.1007/s00125-015-3662-0>.
- Reichetzeder, C., Dwi Putra, S.E., Pfab, T., Slowinski, T., Neuber, C., Kleuser, B. and Hocher, B. (2016). Increased Global Placental DNA Methylation Levels Are Associated with Gestational Diabetes. *Clinical Epigenetics*, 8(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13148-016-0247-9>.
- Remick, D.G. (2005). Interleukin-8. *Critical Care Medicine*, 33(Suppl), pp.S466–S467. doi:<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000186783.34908.18>.
- Retnakaran, R., Hanley, A.J.G., Raif, N., Connelly, P.W., Sermer, M. and Zinman, B. (2003). C-Reactive Protein and Gestational Diabetes: the Central Role of Maternal Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(8), pp.3507–3512. doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2003-030186>.
- Retnakaran, R., Hanley, A.J.G., Raif, N., Connelly, P.W., Sermer, M. and Zinman, B. (2004). Reduced Adiponectin Concentration in Women with Gestational Diabetes: a Potential Factor in Progression to Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [online] 27(3), pp.799–800. doi:<https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.799>.
- Richardson, A.C. and Carpenter, M.W. (2007). Inflammatory Mediators in Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 34(2), pp.213–224. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2007.04.001>.
- Roager, H.M., Licht, T.R., Poulsen, S.K., Larsen, T.M. and Bahl, M.I. (2013). Microbial Enterotypes, Inferred by the Prevotella-to-Bacteroides Ratio, Remained Stable during a 6-Month Randomized Controlled Diet Intervention with the New Nordic Diet. *Applied and Environmental Microbiology*, 80(3), pp.1142–1149. doi:<https://doi.org/10.1128/aem.03549-13>.

- Rolski, F. and Błyszczuk, P. (2020). Complexity of TNF- α Signaling in Heart Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 9(10), p.3267. doi:<https://doi.org/10.3390/jcm9103267>.
- Romagnani, S. (2000). The Role of Lymphocytes in Allergic Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105(3), pp.399–408. doi:<https://doi.org/10.1067/mai.2000.104575>.
- Rovero, M., Brioschi, M., Banfi, C., Visentin, S., Burlina, S., Seraglia, R., Pietro Traldi and Lapolla, A. (2016). A Preliminary Study on Human Placental Tissue Impaired by Gestational Diabetes: a Comparison of Gel-Based versus Gel-Free Proteomics Approaches. *European Journal of Mass Spectrometry*, 22(2), pp.71–82. doi:<https://doi.org/10.1255/ejms.1412>.
- Rui, L., Aguirre, V., Kim, J.K., Shulman, G.I., Lee, A., Corbould, A., Dunaif, A. and White, M.F. (2001). Insulin/IGF-1 and TNF- α Stimulate Phosphorylation of IRS-1 at Inhibitory Ser307 via Distinct Pathways. *Journal of Clinical Investigation*, 107(2), pp.181–189. doi:<https://doi.org/10.1172/jci10934>.
- Ryan, E.A., O’Sullivan, M.J. and Skyler, J.S. (1985). Insulin Action during Pregnancy: Studies with the Euglycemic Clamp Technique. *Diabetes*, 34(4), pp.380–389. doi:<https://doi.org/10.2337/diab.34.4.380>.
- Saben, J., Lindsey, F., Zhong, Y., Thakali, K., Badger, T.M., Andres, A., Gomez-Acevedo, H. and Shankar, K. (2014). Maternal Obesity Is Associated with a Lipotoxic Placental Environment. *Placenta*, 35(3), pp.171–177. doi:<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.01.003>.
- Sakeneh Zraïka, Hull, R., C. Bruce Verchere, Clark, A.G., Potter, K.J., Fraser, P.J., Raleigh, D.P. and Kahn, S.A. (2010). Toxic Oligomers and Islet Beta Cell death: Guilty by Association or Convicted by Circumstantial evidence? *Diabetologia*, 53(6), pp.1046–1056. doi:<https://doi.org/10.1007/s00125-010-1671-6>.
- Salmenniemi, U., Ruotsalainen, E., Pihlajamäki, J., Vauhkonen, I., Kainulainen, S., Punnonen, K., Vanninen, E. and Laakso, M. (2004). Multiple Abnormalities in Glucose and Energy Metabolism and Coordinated Changes in Levels of adiponectin, cytokines, and Adhesion Molecules in Subjects with Metabolic Syndrome. *Circulation*, [online] 110(25), pp.3842–3848. doi:<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000150391.38660.9B>.
- Saucedo, R., Zarate, A., Basurto, L., Hernandez, M., Puello, E., Galvan, R. and Campos, S. (2011). Relationship between Circulating Adipokines and Insulin Resistance during Pregnancy and Postpartum in Women with Gestational Diabetes. *Archives of Medical Research*, 42(4), pp.318–323. doi:<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.06.009>.
- Schoenborn, J.R. and Wilson, C.B. (2007). Regulation of interferon-gamma during Innate and Adaptive Immune Responses. *Advances in Immunology*, [online] 96, pp.41–101. doi:[https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(07\)96002-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(07)96002-2).
- Sen, S., Iyer, C., Klebenov, D., Histed, A., Aviles, J.A. and Meydani, S.N. (2013). Obesity Impairs cell-mediated Immunity during the Second Trimester of Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 208(2), pp.139.e1–139.e8. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.11.004>.
- Sethi, J.K. and Hotamisligil, G.S. (2021). Metabolic Messengers: Tumour Necrosis Factor. *Nature Metabolism*, 3(10), pp.1302–1312. doi:<https://doi.org/10.1038/s42255-021-00470-z>.
- Shobokshi, A. and Shaarawy, M. (2002). Maternal Serum and Amniotic Fluid Cytokines in Patients with Preterm Premature Rupture of Membranes with and without Intrauterine Infection. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 79(3), pp.209–215. doi:[https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(02\)00238-2](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(02)00238-2).

- Short, S.J., Lubach, G.R., Karasin, A.I., Olsen, C.W., Styner, M., Knickmeyer, R.C., Gilmore, J.H. and Coe, C.L. (2010). Maternal Influenza Infection during Pregnancy Impacts Postnatal Brain Development in the Rhesus Monkey. *Biological Psychiatry*, 67(10), pp.965–973. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.026>.
- Siddiqui, S., Waghdhare, S., Goel, C., Panda, M., Soneja, H., Sundar, J., Banerjee, M., Jha, S. and Dubey, S. (2019). Augmentation of IL-6 Production Contributes to Development of Gestational Diabetes mellitus: an Indian Study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2), pp.895–899. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.12.023>.
- ŠIMJÁK, P., CINKAJZLOVÁ, A., ANDERLOVÁ, K., KLOUČKOVÁ, J., KRATOCHVÍLOVÁ, H., LACINOVÁ, Z., KAVÁLKOVÁ, P., KREJČÍ, H., MRÁZ, M., PAŘÍZEK, A., KRŠEK, M. and HALUZÍK, M. (2018). Changes in Plasma Concentrations and mRNA Expression of Hepatokines Fetuin A, Fetuin B and FGF21 in Physiological Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus. *Physiological Research*, 67(3), pp.S531–S542. doi:<https://doi.org/10.33549/physiolres.934017>.
- Sivan, E. and Boden, G. (2003). Free Fatty acids, Insulin resistance, and Pregnancy. *Current Diabetes Reports*, [online] 3(4), pp.319–322. doi:<https://doi.org/10.1007/s11892-003-0024-y>.
- Siwetz, M., Blaschitz, A., El-Heliebi, A., Hiden, U., Desoye, G., Huppertz, B. and Gauster, M. (2016). TNF- α Alters the Inflammatory Secretion Profile of Human First Trimester Placenta. *Laboratory Investigation*, [online] 96(4), pp.428–438. doi:<https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.159>.
- Stefan, N. (2008). Identification and Characterization of Metabolically Benign Obesity in Humans. *Archives of Internal Medicine*, 168(15), p.1609. doi:<https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1609>.
- Stephens, J.M., Lee, J. and Pilch, P.F. (1997). Tumor Necrosis Factor- α -induced Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes Is Accompanied by a Loss of Insulin Receptor Substrate-1 and GLUT4 Expression without a Loss of Insulin Receptor-mediated Signal Transduction. *Journal of Biological Chemistry*, [online] 272(2), pp.971–976. doi:<https://doi.org/10.1074/jbc.272.2.971>.
- Stewart, F.M., Freeman, D.J., Ramsay, J.E., Greer, I.A., Caslake, M. and Ferrell, W.R. (2007). Longitudinal Assessment of Maternal Endothelial Function and Markers of Inflammation and Placental Function Throughout Pregnancy in Lean and Obese Mothers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(3), pp.969–975. doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2006-2083>.
- Stone, R.A., Silvis, A., Jude, D. and Chaffin, D. (2014). Increasing Body Mass Index Exacerbates Inflammation in Obese Gravidas. *Obstetrics & Gynecology*, 123(Supplement 1), p.81S. doi:<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000447406.31798.d3>.
- Stow, J.L. and Murray, R.Z. (2013). Intracellular Trafficking and Secretion of Inflammatory Cytokines. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 24(3), pp.227–239. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.04.001>.
- Succurro, E., Marini, M.A., Frontoni, S., Hribal, M.L., Andreozzi, F., Lauro, R., Perticone, F. and Sesti, G. (2008). Insulin Secretion in Metabolically Obese, but Normal Weight, and in Metabolically Healthy but Obese Individuals. *Obesity*, 16(8), pp.1881–1886. doi:<https://doi.org/10.1038/oby.2008.308>.
- Świrska, J., Zwolak, A., Dudzińska, M., Matyjaszek-Matuszek, B. and Paszkowski, T. (2018). Gestational Diabetes Mellitus - Literature Review on Selected Cytokines and Hormones of Confirmed or Possible Role in Its Pathogenesis. *Ginekologia Polska*, 89(9), pp.522–527. doi:<https://doi.org/10.5603/gp.a2018.0089>.

- Syngelaki, A., Visser, G.H.A., Krithinakis, K., Wright, A. and Nicolaides, K.H. (2016). First Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus by Maternal Factors and Markers of Inflammation. *Metabolism*, 65(3), pp.131–137. doi:<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.029>.
- Thompson, D., Pepys, M.B. and Wood, S.P. (1999). The Physiological Structure of Human C-reactive Protein and Its Complex with Phosphocholine. *Structure*, [online] 7(2), pp.169–177. doi:[https://doi.org/10.1016/s0969-2126\(99\)80023-9](https://doi.org/10.1016/s0969-2126(99)80023-9).
- Thorens, B. (2008). Glucose Sensing and the Pathogenesis of Obesity and Type 2 Diabetes. *International Journal of Obesity*, 32(S6), pp.S62–S71. doi:<https://doi.org/10.1038/ijo.2008.208>.
- Uciechowski, P. and Dempke, W.C.M. (2020). Interleukin-6: a Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*, 98(3), pp.131–137. doi:<https://doi.org/10.1159/000505099>.
- van der Burg, J., Allred, E.N., McElrath, T.F., Fichorova, R.N., Kuban, K., T Michael O'Shea, Dammann, O. and Leviton, A. (2013). Is Maternal Obesity Associated with Sustained Inflammation in Extremely Low Gestational Age newborns? *Early Human Development*, 89(12), pp.949–955. doi:<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.09.014>.
- van der Poll, T., Keogh, Christopher V., Guirao, X., Buurman, Wim A., Kopf, M. and Lowry, Stephen F. (1997). Interleukin-6 Gene-Deficient Mice Show Impaired Defense against Pneumococcal Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*, 176(2), pp.439–444. doi:<https://doi.org/10.1086/514062>.
- van Exel, E., Gussekloo, J., de Craen, A.J.M., Frölich, M., Bootsma-Van Der Wiel, A., Westendorp, R.G.J. and Leiden 85 Plus Study (2002). Low Production Capacity of interleukin-10 Associates with the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes : the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*, [online] 51(4), pp.1088–1092. doi:<https://doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1088>.
- Varastehpour, A., Tatjana Radaelli, Minium, J., Ortega, H., Herrera, E., Catalano, P. and Sylvie Hauguel-de Mouzon (2006). Activation of Phospholipase A2 Is Associated with Generation of Placental Lipid Signals and Fetal Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(1), pp.248–255. doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2005-0873>.
- Vega-Sanchez, R., Barajas-Vega, H.A., Rozada, G., Espejel-Nuñez, A., Beltran-Montoya, J. and Vadillo-Ortega, F. (2010). Association between Adiposity and Inflammatory Markers in Maternal and Fetal Blood in a Group of Mexican Pregnant Women. *British Journal of Nutrition*, 104(12), pp.1735–1739. doi:<https://doi.org/10.1017/s0007114510002825>.
- Vigushin, D.M., Pepys, M.B. and Hawkins, P.N. (1993). Metabolic and Scintigraphic Studies of Radioiodinated Human C-reactive Protein in Health and disease. *Journal of Clinical Investigation*, 91(4), pp.1351–1357. doi:<https://doi.org/10.1172/jci116336>.
- Vojarova, B., Weyer, C., Hanson, K., Tataranni, P.A., Bogardus, C. and Pratley, R.E. (2001). Circulating Interleukin-6 in Relation to Adiposity, Insulin Action, and Insulin Secretion. *Obesity Research*, 9(7), pp.414–417. doi:<https://doi.org/10.1038/oby.2001.54>.
- Wajchenberg, B.L. (2000). Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*, 21(6), pp.697–738. doi:<https://doi.org/10.1210/edrv.21.6.0415>.

- Walter, E., Tsumi, E., Wainstock, T., Spiegel, E. and Sheiner, E. (2018). Maternal Gestational Diabetes mellitus: Is It Associated with long-term Pediatric Ophthalmic Morbidity of the offspring? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(15), pp.2529–2538. doi:<https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1439918>.
- Watford, W.T., Moriguchi, M., Morinobu, A. and O’Shea, J.J. (2003). The Biology of IL-12: Coordinating Innate and Adaptive Immune Responses. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 14(5), pp.361–368. doi:[https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(03\)00043-1](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(03)00043-1).
- Wegmann, T.G., Lin, H., Guilbert, L. and Mosmann, T.R. (1993). Bidirectional Cytokine Interactions in the maternal-fetal relationship: Is Successful Pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunology Today*, [online] 14(7), pp.353–356. doi:[https://doi.org/10.1016/0167-5699\(93\)90235-D](https://doi.org/10.1016/0167-5699(93)90235-D).
- Weir, G.C., Laybutt, D.R., Kaneto, H., Bonner-Weir, S. and Sharma, A. (2001). Beta-cell Adaptation and Decompensation during the Progression of Diabetes. *Diabetes*, 50(Supplement 1), pp.S154–S159. doi:<https://doi.org/10.2337/diabetes.50.2007.s154>.
- Welsh, N., Cnop, M., Kharroubi, I., Bugliani, M., Lupi, R., Marchetti, P. and Eizirik, D.L. (2005). Is There a Role for Locally Produced Interleukin-1 in the Deleterious Effects of High Glucose or the Type 2 Diabetes Milieu to Human Pancreatic Islets? *Diabetes*, 54(11), pp.3238–3244. doi:<https://doi.org/10.2337/diabetes.54.11.3238>.
- Williams, M.A., Qiu, C., Muy-Rivera, M., Vadachkoria, S., Song, T. and Luthy, D.A. (2004). Plasma Adiponectin Concentrations in Early Pregnancy and Subsequent Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(5), pp.2306–2311. doi:<https://doi.org/10.1210/jc.2003-031201>.
- Winkler, G., Cseh, K., Baranyi, E., Zsolt Melczer, Gábor Szabó, Péter Hajós, Salamon, F., Turi, Z., Kovács, M., P. Vargha and István Karádi (2002). Tumor Necrosis Factor System in Insulin Resistance in Gestational Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 56(2), pp.93–99. doi:[https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(01\)00355-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(01)00355-2).
- Wolf, M., Sandler, L., Hsu, K., Vossen-Smirnakis, K., Ecker, J.L. and Thadhani, R. (2003). First-Trimester C-Reactive Protein and Subsequent Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, [online] 26(3), pp.819–824. doi:<https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.819>.
- Xu, H., Barnes, G.T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C.J., Sole, J., Nichols, A., Ross, J.S., Tartaglia, L.A. and Chen, H. (2003). Chronic Inflammation in Fat Plays a Crucial Role in the Development of obesity-related Insulin Resistance. *Journal of Clinical Investigation*, [online] 112(12), pp.1821–1830. doi:<https://doi.org/10.1172/jci19451>.
- Xu, J., Zhao, Y.H., Chen, Y.P., Yuan, X.L., Wang, J., Zhu, H. and Lu, C.M. (2014). Maternal Circulating Concentrations of Tumor Necrosis Factor-Alpha, Leptin, and Adiponectin in Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-Analysis. *The Scientific World Journal*, 2014, pp.1–12. doi:<https://doi.org/10.1155/2014/926932>.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., Yamashita, S., Noda, M., Kita, S., Ueki, K., Eto, K., Akanuma, Y., Froguel, P., Foufelle, F., Ferre, P., Carling, D., Kimura, S., Nagai, R., Kahn, B.B. and Kadowaki, T. (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine*, 8(11), pp.1288–1295. doi:<https://doi.org/10.1038/nm788>.
- Yaseen, M.M., Abuharfeil, N.M. and Darmani, H. (2022). The Role of IL-1 β during Human Immunodeficiency Virus type 1 Infection. *Reviews in Medical Virology*, 33(1). doi:<https://doi.org/10.1002/rmv.2400>.

- Yockey, L.J. and Iwasaki, A. (2018). Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. *Immunity*, 49(3), pp.397–412. doi:<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>.
- Zhang, L., Sugiyama, T., Murabayashi, N., Umekawa, T., Ma, N., Kamimoto, Y., Ogawa, Y. and Sagawa, N. (2011). The Inflammatory Changes of Adipose Tissue in Late Pregnant Mice. *Journal of Molecular Endocrinology*, 47(2), pp.157–165. doi:<https://doi.org/10.1530/jme-11-0030>.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. and Friedman, J.M. (1994). Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and Its Human Homologue. *Nature*, 372(6505), pp.425–32.
- Zhao, C., Dong, J., Jiang, T., Shi, Z., Yu, B., Zhu, Y., Chen, D., XU Jun-rong, Huo, R., Dai, J., Xia, Y., Pan, S., Hu, Z. and Sha, J. (2011). Early Second-Trimester Serum miRNA Profiling Predicts Gestational Diabetes Mellitus. *PLOS ONE*, 6(8), pp.e23925–e23925. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023925>.
- Zhao, X., Liu, J., Shen, L., Wang, A. and Wang, R. (2018). *Correlation between Inflammatory Markers (hs-CRP , TNF- α , IL-1 B , IL-6 , IL-18) , Glucose Intolerance , and Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women*. [online] Semantic Scholar. Available at: [https://www.semanticscholar.org/paper/Correlation-between-inflammatory-markers-\(hs-CRP-%2C-Zhao-Liu/f16a5d767e72a62d129f4547d720c17931322144?utm_source=direct_link](https://www.semanticscholar.org/paper/Correlation-between-inflammatory-markers-(hs-CRP-%2C-Zhao-Liu/f16a5d767e72a62d129f4547d720c17931322144?utm_source=direct_link) [Accessed 1 Mar. 2024].
- Zhu, C., Yang, H., Geng, Q., Ma, Q., Long, Y., Zhou, C. and Chen, M. (2015). Association of Oxidative Stress Biomarkers with Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women: a Case-Control Study. *PLOS ONE*, [online] 10(4), p.e0126490. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126490>.
- Zhu, M.J., Du, M., Nathanielsz, P.W. and Ford, S.P. (2010). Maternal Obesity up-regulates Inflammatory Signaling Pathways and Enhances Cytokine Expression in the mid-gestation Sheep Placenta. *Placenta*, 31(5), pp.387–391. doi:<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.02.002>.
- Zhu, Y.-L., Chen, T., Xiong, J.-L., Wu, D., Xi, Q.-Y., Luo, J.-Y., Sun, J.-J. and Zhang, Y.-L. (2018). miR-146b Inhibits Glucose Consumption by Targeting IRS1 Gene in Porcine Primary Adipocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), pp.783–783. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms19030783>.