

これはGDMの診断基準において、世界ではじめての「ハイリスクGDM」という概念の導入であった。同じGDMでも、その予後不良と関連の深い危険因子が検討されつつあり、国際的にも「ハイリスクGDM」という概念の萌芽が認められる。内外の報告からそのハイリスク因子候補を表2にまとめた。こうしたリスク因子を有するGDMはハイリスクGDMとして、リスクのないGDMとは区別して、より厳重な管理が必要であると考えている。

そこで、リスク因子を考慮したリスク因子トリアージによるGDM管理指針を提案したい(図2)。GDMスクリーニングでGDMと診断された妊婦は、まず周産期センターもしくはそれに準ずる施設で血糖自己測定(SMBG)を行いインスリン治療の適応を検討する。SMBGでインスリン治療の適応となった妊婦は、ハイリスクGDMとして引

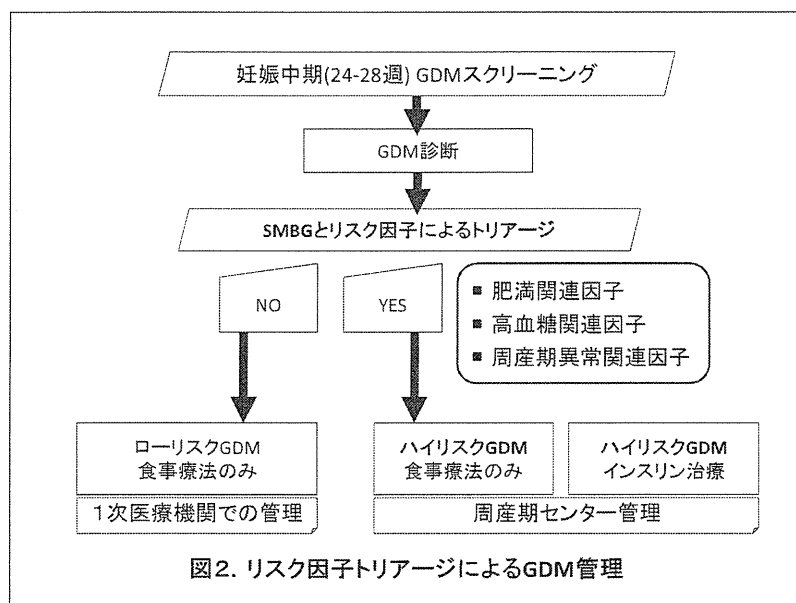
き続き周産期センターでの管理が必要である。一方、診断時のSMBGで、現時点ではインスリン療法の適応とならず食事療法のみ管理方針となった症例のうち、ハイリスク因子(表2)を有する症例は、妊娠経過の中でインスリン療法の必要性が高く周産期合併症の頻度も高率であり、ハイリスクGDMとして引き続き周産期センターでの管理を継続する。SMBGで食事療法のみ管理方針となった症例でハイリスク因子を有しない場合は、ローリスクGDMとして産婦人科開業医などの1次医療機関での管理が可能と考えている。

分娩後のフォローアップの重要性

GDMは、これまで述べてきた周産期合併症の予防という観点に加え、もう一つの重要な視点はGDM既往女性の

表2. インスリン治療の必要性を考慮するハイリスク因子
(長崎医療センター)

肥満関連因子
<ul style="list-style-type: none"> • 非妊時肥満(非妊時BMI\geq24、特に\geq25) • 体重過増加
高血糖関連因子
<ul style="list-style-type: none"> • 75gGTTで2時間値\geq200 mg/dl • 空腹時高血糖\geq92 mg/dl (特に\geq95 mg/dl) • 診断時HbA1c値\geq5.3% (特に\geq5.5%)
周産期異常関連因子
<ul style="list-style-type: none"> • 巨大児(\geq4,000g)あるいはLGA児分娩既往 • 診断時すでにLGAあるいは羊水過多を認める症例



将来の糖尿病発症の予防である。1970年代の有名なボストンGDM研究[6]では、20年を超えるフォローアップでGDM既往女性の40%に糖尿病を発症することが報告された。最近の大規模なメタ解析では、GDM既往女性の将来の糖尿病発症相対危険率は、非GDM既往女性の7.43倍である[8]。また、最近のGDMフォローアップ研究では、GDMと診断された妊娠・分娩後1～10年程度のきわめて短期間で糖尿病発症にいたっている[4]。近年の世界的な糖尿病のパンデミックともいうべき時代を背景に、このGDM既往女性のフォローアップは、ますます重要な課題である。

文献

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 33(3): 676-82, 2010.
2. 日本産科婦人科学会, 日本糖尿病・妊娠学会の妊娠糖尿病診断基準について. 日本産科婦人科学会 HP. http://www.jsog.jp/jsog_web/html/committee/specialty/pdf/gdm_100621_62_8.pdf (2010.7.4)
3. 安日一郎. ハイリスク妊娠・分娩の予知・予防の最前線: 妊娠糖尿病の診断基準と定義の変更に際して. *周産期医学* 41(4): 479-485, 2011
4. 安日一郎. 妊娠糖尿病の支援に必要な知識: 新しいエビデンスと臨床現場への影響. *助産雑誌* 65(8): 673-81, 2011
5. 日下秀人, 杉山隆, 佐川典正, 豊田長康. JAGS trialによる新基準GDMスクリーニング法に関する検討. *日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌* 17(1): 24, 2011
6. O'Sullivan JB. Gestational diabetes: factors influencing rate of subsequent diabetes. Sutherland HW, Stowers JM (eds) In: *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*. Springer-Verlag, New York, p. 429, 1978.
7. The HAPO study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *N Eng J Med*, 2008; 358: 1191-2002.
8. Ballamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D: Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 373: 1773-1779, 2009.

特集

インスリン抵抗性と妊娠

6. インスリン抵抗性と膵β細胞機能

宮越 敬・田中 守・松本 直・峰岸一宏・吉村泰典
慶應義塾大学医学部産婦人科

要旨

膵β細胞機能不全(β cell dysfunction)は2型糖尿病の主たる病因であり、欧米人では妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus: GDM)においてもその発症に β cell dysfunctionが関与することが報告されている。インスリン感受性-分泌反応および膵β細胞機能指標を用いたわれわれの研究では、日本人GDM合併妊婦においても β cell dysfunctionを認めた。インスリン感受性とインスリン分泌という2つの指標を個別に評価するのではなく、膵β細胞機能という観点から妊娠・産褥における糖代謝の変化を評価することも必要であろう。

KeyWords インスリン感受性-分泌反応, Oral Disposition Index, 膵β細胞機能不全(β cell dysfunction)

はじめに

インスリン感受性と膵β細胞からのインスリン分泌は、生体における糖代謝の恒常性維持において密接に関連している。本稿では、健常例および糖代謝異常例におけるインスリン感受性-分泌反応および膵β細胞機能についてその概要を述べる。

非妊婦におけるインスリン感受性-分泌反応と膵β細胞機能

1. インスリン感受性-分泌反応

一般に、インスリン感受性が高い状態では膵β細胞からのインスリン分泌量は少なく、またインスリン感受性が低いときには、分泌されるインスリンは増加する。このように、膵β細胞

からのインスリン分泌はインスリン感受性の変化に影響を受け、両者は負のフィードバックを介した双曲線関係(hyperbolic relation)にある(図1)。また、諸家の検討により、健常例から2型糖尿病への耐糖能異常の進展に伴い、インスリン感受性-分泌反応は左下方にシフトすることが判明している(図2)¹⁾²⁾。このことから、同じインスリン感受性であっても、健常例に比べ2型糖尿病例ではインスリン分泌が不足している、すなわち膵β細胞機能不全(β cell dysfunction)の状態にあると示唆される(図2)。

2. 膵β細胞機能の評価法

インスリン感受性-分泌反応が双曲線関係を示すのであれば、同一双曲線上にプロットされる異なる被験者の“インスリン感受性と分泌の積”は同等となるはずである。また、被験者のインスリン感受性・分泌の測定値がそれぞれ異

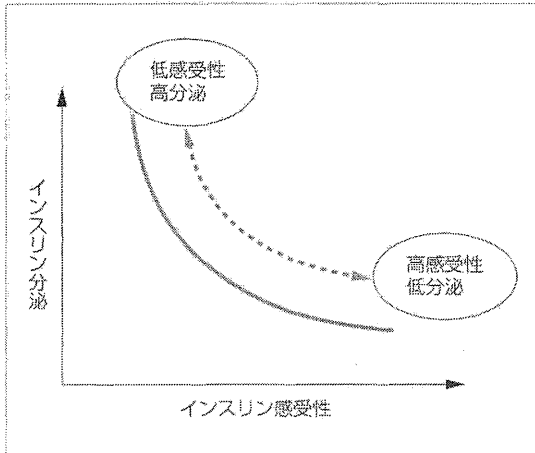


図1 インスリン感受性-分泌反応
 インスリン感受性-分泌は双曲線関係 (hyperbolic relation) にあり、インスリン感受性の変化に伴い、膵β細胞からのインスリン分泌は増減する。

なる場合においても、両者の積が同等であれば同一双曲線上にプロットされ、すなわち耐糖能は同程度と推測される。Bergman や Kahn らはこの点に着目し、インスリン感受性と分泌の積を Disposition index (DI) と称して、膵β細胞機能指標の1つとして提唱した¹⁾²⁾。たとえば、健常例に比べ2型糖尿病ではインスリン感受性-分泌曲線は左下方にシフトし、両者の積であるDIは低値を示す。当初、DIはグルコースランプ法や経静脈糖負荷試験 (IVGTT) から得られるインスリン感受性・分泌値より算出された。いずれもインスリンの分泌動態を詳細に検討する“ゴールドスタンダード”とされるが、手技が複雑であり汎用性に欠けるため、大規模集団を対象とした臨床研究には不適當である。そこで、日常診療で施行される経口糖負荷試験 (OGTT) に基づく Oral Disposition Index (Oral DI) が作成された。たとえば、Retnakaran らは多数例を対象に下記2種類の Oral DI と IVGTT より得られた DI (IVGTT-derived DI) との相関を解析した (表1)³⁾⁴⁾。

- $ISOGTT \times AUC_{ins}/glu$
- $insulinogenic\ index \div fasting\ insulin$

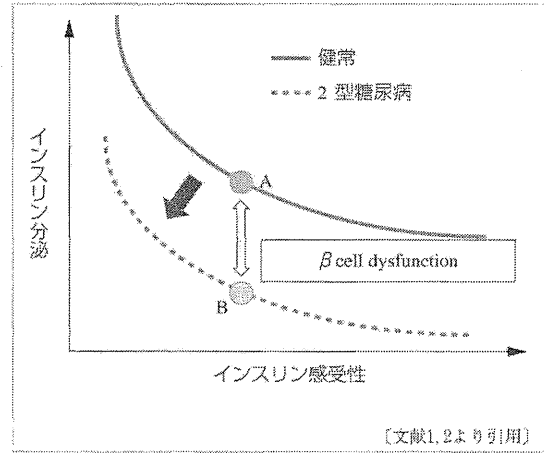


図2 健常および2型糖尿病例におけるインスリン感受性-分泌反応
 健常例から2型糖尿病への耐糖能異常の進展に伴い、インスリン感受性-分泌反応曲線は左下方にシフトする。被験者AおよびBのインスリン感受性は同等だが、被験者Bのほうがインスリン分泌不良であり、βcell dysfunction が示唆される。
 [文献1,2より引用]

いずれの Oral DI も IVGTT-derived DI との相関は良好であったが、相関係数の比較により Retnakaran らは Oral DI の算出には ISOGTT \times AUC_{ins}/glu の使用を推奨している。なお、OGTTにおいてインスリン値が0分および30分においてのみ測定されている場合には、 $insulinogenic\ index \div fasting\ insulin$ を用いて膵β細胞機能の評価が可能である。また、2型糖尿病の病態における βcell dysfunction の関与を考えると、Oral DI 低値例では長期的に糖代謝異常を呈するリスクが高いことが予想される。実際、Utzschneider らによる検討では、Oral DI は検査後10年経過した時点での糖代謝異常発症予知指標としても有用であった⁵⁾。

妊婦におけるインスリン感受性-分泌反応と膵β細胞機能

1. 妊娠糖尿病における膵β細胞機能

Buchanan は膵β細胞機能に着目し、GDMの発症機序における βcell dysfunction の関与を報告している (図3)⁶⁾。具体的には、グルコースク

表1 経口糖負荷試験を用いた膵β細胞機能指標とその算出法

(1) $IS_{OGTT} \times AUC_{ins}/glu$
(2) Insulinogenic Index \div fasting plasma insulin
$IS_{OGTT} : \text{Insulin sensitivity index from OGTT}$
$10000 / \sqrt{(FPG \times FPI) \times (\text{mean G} \times \text{mean I})}$
$AUC_{ins}/glu : \text{area-under-the-insulin-curve to area-under-the-glucose-curve}$
$AUC_{ins} \div AUC_{glu}$
Insulinogenic Index
$(\text{Insulin}_{30 \text{ min}} - \text{Insulin}_{0 \text{ min}}) \div (PG_{30 \text{ min}} - PG_{0 \text{ min}})$

FPG : fasting plasma glucose (mg/dL), FPI : fasting plasma insulin (uU/mL)

mean G, mean I : mean value during OGTT, calculated using the trapezoidal rule

(参考資料 : 文献 3, 4)

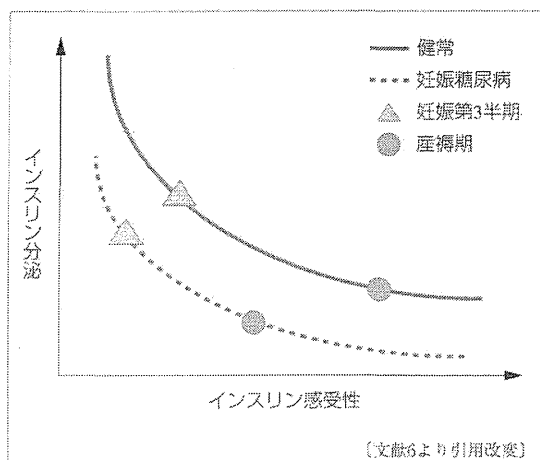


図3 健常およびGDM例におけるインスリン感受性-分泌反応

健常妊婦に比べGDM合併妊婦ではインスリン感受性-分泌反応曲線が左下方にシフトし、 β cell dysfunctionの存在が示唆された。

ランプ法を用いて主として黒人・ヒスパニック系妊婦の妊娠後期と産褥期のインスリン感受性-分泌反応が検討された。その結果、健常妊婦に比べGDM合併妊婦ではインスリン感受性-分泌反応曲線が左下方にシフトすること、すなわち β cell dysfunctionが存在することが示唆された。また、分娩前後の変化にも注目し、GDM合併妊婦では非妊娠時にも β cell dysfunctionを認めることを指摘している。

従来、日本人妊婦の糖代謝の解析にはインスリン感受性と分泌が各々独立したパラメーターとして用いられており、膵β細胞機能に着目し

た検討は行われていなかった。そこで、われわれは日本人妊婦の膵β細胞機能を自施設のデータをもとに検討した⁷⁾⁸⁾。具体的には、2004年～2009年に当院で妊娠中期の50 g glucose challenge test (GCT: カットオフ値: 140 mg/dL) によるGDMスクリーニングが陽性となりOGTTを受けた日本人単胎妊婦を対象として、日本人妊婦のインスリン感受性-分泌反応および膵β細胞機能を検討した。なお、同期間におけるGDMの診断基準は旧基準である。まず、インスリン感受性と分泌をそれぞれISOGTTおよびAUCins/gluにより評価したところ、インスリン感受性-分泌曲線は双曲線を呈し、OGTT正常群に比べ、GDM群の双曲線は左下方にシフトすることが判明した(図4)。また、膵β細胞機能をOral DI, 具体的にはISOGTT \times AUCins/gluを用いて検討したところ、OGTT正常群に比べGDM群のOral DIは低値を示し、日本人GDM合併妊婦においても β cell dysfunctionの存在が示唆された(図5)。

2. 新基準により検出される妊娠糖尿病例における膵β細胞機能

2010年、母体高血糖と周産期予後に関する前方視的研究Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomeから得られたデータをもとにしたGDM新診断基準が発表された⁹⁾¹⁰⁾。この新基準は過体重児を中心とした周産期異常の発症リスクを考慮したものであり、GDM合併妊婦

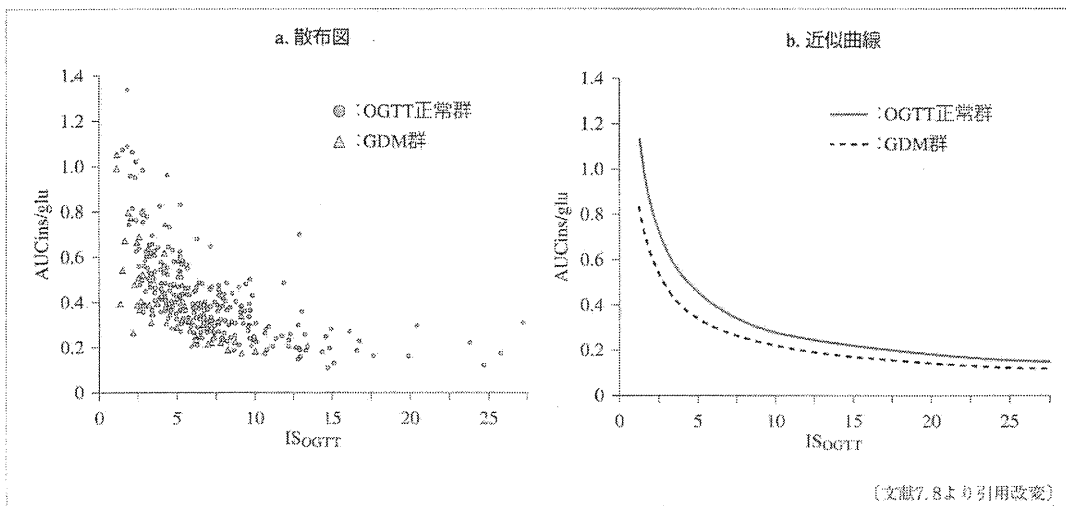


図4 日本人健常およびGDM例におけるインスリン感受性-分泌反応
 妊娠中期のGDMスクリーニング陽性例において、経口糖負荷試験(OGTT)の結果に基づきOGTT正常およびGDMのインスリン感受性(ISOGTT)とインスリン分泌(AUCIns/glu)を算出した。
 OGTT正常：n=220，GDM：n=57

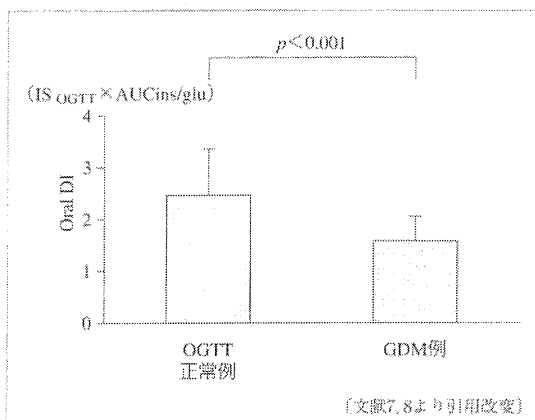


図5 日本人健常およびGDM例における膵β細胞機能
 OGTT正常群に比べGDM群ではOral DIは有意に低値であった。
 OGTT正常：n=220，GDM：n=57

における将来的な母体糖代謝異常の発症リスク、すなわち膵β細胞機能については未検討である。そこで、われわれは新基準を適用して抽出されるGDM合併妊婦の膵β細胞機能を後方視的に検討した¹¹⁾。具体的には、2004～2010年に当院で妊娠中期GCTによるGDMスクリーニ

ングが陽性となりOGTTを受けた日本人単胎妊婦を対象として、新基準により耐糖能を再評価し、OGTT正常群およびGDM群の膵β細胞機能をOral DIを用いて検討した。その結果、新基準適用後もOGTT正常群に比べ、GDM群のOral DIは有意に低値を示し、OGTTにおける異常値数の増加に伴いOral DIが低下することが判明した(図6)。したがって、新基準により抽出されるGDM合併妊婦は将来的な糖代謝異常発症ハイリスク群であると示唆された。

最後に

インスリン感受性-分泌反応および膵β細胞機能に着目した解析により、βcell dysfunctionがGDM発症に深く関与するものと推測される。今後は、インスリン感受性とインスリン分泌という2つのパラメーターを個別に評価するのではなく、膵β細胞機能という観点から妊娠・産褥における糖代謝の変化を評価することも必要であろう。

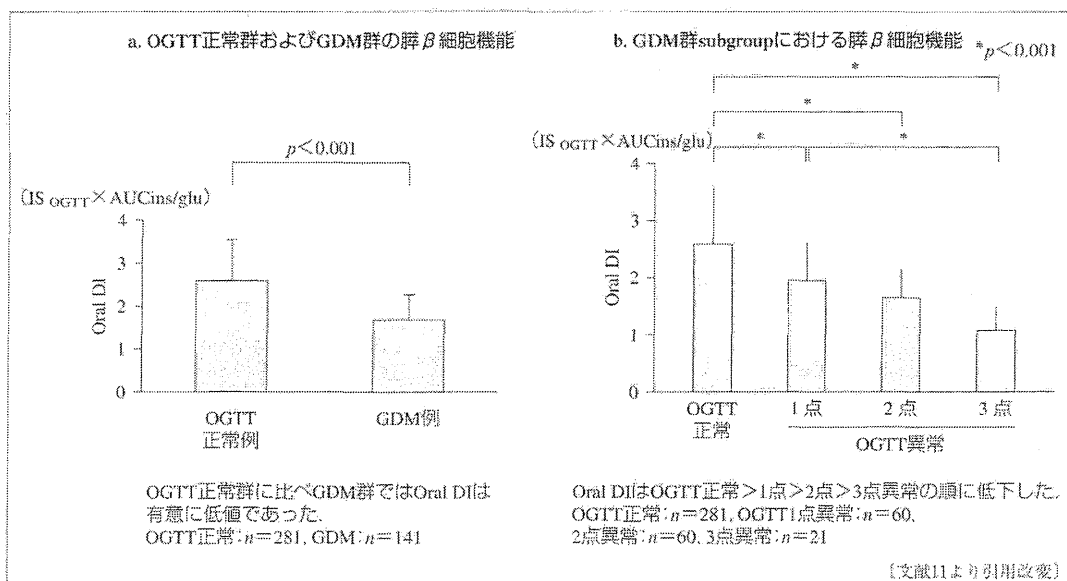


図6 新基準適用時のGDM例における膵β細胞機能

●参考文献

- 1) Bergman RN, et al : Accurate assessment of beta-cell function : the hyperbolic correction. Diabetes 2002 ; 51 : S212-220.
- 2) Kahn SE : The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetol 2003 ; 46 : 3-19.
- 3) Retnakaran R, et al : Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test. Obesity 2008 ; 16 : 1901-1907.
- 4) Retnakaran R, et al : Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. Diabet Med 2009 ; 26 : 1198-1203.
- 5) Utzschneider KM, et al : Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. Diabetes Care 2009 ; 32 : 335-341.
- 6) Buchanan TA : Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes : implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 989-993.
- 7) Saisho Y, et al : Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. Endocr J 2010 ; 57 : 973-980.
- 8) 宮越 敬・他 : 日本人における妊娠糖尿病合併妊婦の膵

β細胞機能に関する検討. 糖尿病と妊娠 2009 ; 10 : 44-47.

- 9) Metzger BE, et al : Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1991-2002.
- 10) Metzger BE, et al : International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010 ; 33 : 676-682.
- 11) Miyakoshi K, et al : Pancreatic beta cell function in women with gestational diabetes defined by new consensus criteria. Diabetes Care 2010 ; 34 : e8.

著者連絡先
〒160-8582
東京都新宿区信濃町35
慶應義塾大学医学部産婦人科
宮越 敬

第 64 回日本産科婦人科学会・学術講演会

シンポジウム 2：周産期「妊娠とインスリン抵抗性」

膵β細胞機能に着目した metabolic phenotype の検討
—妊娠糖尿病の病態解明をめざして—

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

講師 宮越 敬

Pancreatic Beta Cell Function in Japanese Pregnant Women:
Perspective in Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus

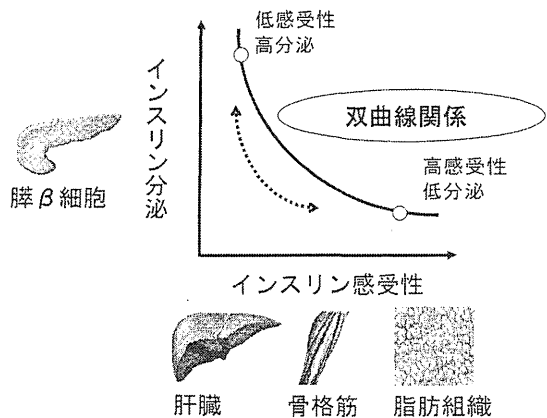
Kei MIYAKOSHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University, School of Medicine, Tokyo

はじめに

肝臓および骨格筋を中心としたインスリン感受性と膵β細胞からのインスリン分泌は、糖代謝の恒常性維持において密接に関連している。具体的には、インスリン感受性が高い場合には分泌は少なく、インスリン感受性が低い場合には分泌が多くなる。このように、膵β細胞からのインスリン分泌はインスリン感受性の変化に影響を受け、両者は負のフィードバックを介した双曲線関係(hyperbolic relation)を示す(図1)¹⁾²⁾。また、糖代謝異常の進展に伴い双曲線は左下方にシフトする。したがって、インスリン感受性が同等の場合、健常例に比べ糖代謝異常例ではインスリン分泌は不足しており、膵β細胞機能不全の状態にあることがわかる(図2)。これまで我が国では、インスリン感受性と分泌とは各々独立した因子として解析されてきており、日本人妊婦の膵β細胞機能の検討は行われてこなかった。

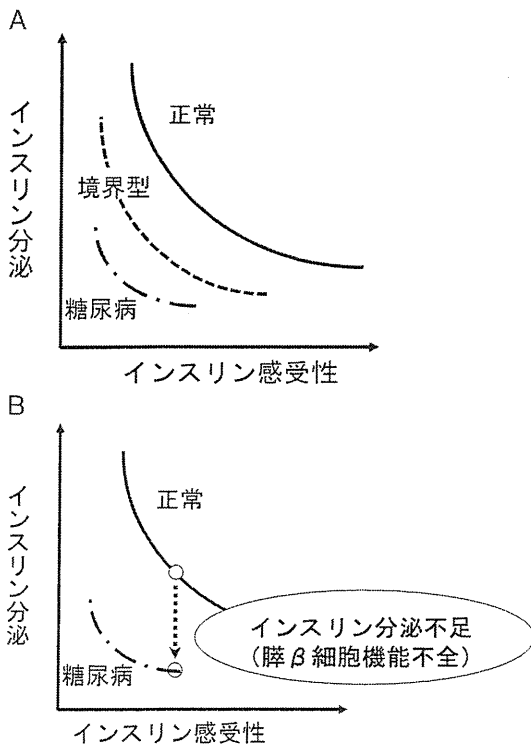
諸家の研究により糖代謝異常の発症には遺伝要因と環境要因が密接に関与することが示されている。現在までに糖代謝異常の環境要因としては肥満や加齢が、遺伝要因としてはインスリン感受性や膵β細胞機能関連の一塩基多型(single nucleo-



【図1】 糖代謝維持におけるインスリン感受性—分泌反応
インスリン感受性—分泌は双曲線関係を示す。

Key Words: gestational diabetes mellitus, beta cell function, oral disposition index, new consensus criteria, single nucleotide polymorphism

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。



【図2】 糖代謝異常とインスリン感受性—分泌
 (A) 糖代謝異常の進展におけるインスリン感受性—分泌曲線の変化
 糖代謝異常の進展に伴い、双曲線は左下方にシフトする。
 (B) 2型糖尿病における膵β細胞機能不全

tide polymorphism : SNP)が指摘されてきた³⁻⁶⁾。欧米人を対象としたGDM関連のSNP解析例も報告されているが、日本人GDM例のSNPについてはいまだ検討されていない⁷⁾。

Metabolic Phenotype(インスリン感受性・分泌および膵β細胞機能)や糖代謝異常に関連する遺伝要因の特徴は人種・民族により異なることされている。したがって、日本人妊婦におけるMetabolic Phenotypeおよび遺伝因子に関する知見は日本人GDMの病態の解明に必要不可欠である。そこで、日本人妊婦の膵β細胞機能を検討すること、GDM感受性遺伝子の探索を行うことを目的として本研究を行った。

I. 日本人妊婦の膵β細胞機能に関する検討

我々は、まずGDMおよびOGTT正常例におけ

るインスリン感受性、インスリン分泌および膵β細胞機能の解析を行った(Metabolic Phenotype解析)⁸⁾。続いて、膵β細胞機能が糖代謝異常重症度を反映するかどうかについて検討した⁹⁾。一般に、GDM既往女性は将来的な糖代謝異常ハイリスク群であり、定期的な経過観察が推奨されている。しかしながら、現状では有効なfollow-upシステムは構築されていない。そこで、膵β細胞機能を用いて産後糖代謝異常発症予測が可能かどうかについて検討した⁹⁾。また、2010年に導入されたGDM新診断基準における膵β細胞機能を評価した¹⁰⁾。

1. 日本人妊婦のMetabolic Phenotype解析

【対象と方法】

対象は2004~2009年に当院において妊娠初期および中期にそれぞれ危険因子(BMI \geq 25,糖尿病家族歴,GDM既往,巨大児出産既往)および中期(glucose challenge test [GCT]:カットオフ値140mg/dL)によるGDMスクリーニングが陽性となり75gOGTTを受け、当院で分娩となった日本人単胎妊婦580名である。75gOGTTでは糖負荷前,負荷後30分,60分,120分後に静脈血を採取し,血糖(glu)・インスリン値(ins)を測定した。なお,同期間のGDMの診断には日本産科婦人科学会旧基準を用いた。

[1] GDMおよびOGTT正常のMetabolic Phenotypeの比較

(1) インスリン感受性およびインスリン分泌の検討

GDM群(初期21例;中期61例)およびOGTT正常群(初期190例;中期308例)におけるインスリン感受性および分泌を肥満(BMI \geq 25)の有無で層別化して検討した。具体的には,OGTTのインスリン値と血糖値をもとに,インスリン感受性とインスリン分泌を評価した。なお,本検討では,肝臓・骨格筋を含む全身のインスリン感受性を反映するInsulin Sensitivity Index (IS_{OGTT})および血糖値で補正したインスリン分泌であるthe ratio of insulin area under the curve to glucose area under the curve(AUC_{ins/glu})を用いた(図3A)^{11)~13)}。また,GDM群およびOGTT正常群のインスリン

A

インスリン感受性指標

IS_{OGTT} : Insulin Sensitivity Index from OGTT

$$\text{算出式} = 10,000 / \sqrt{\text{Glu}_0 \times \text{Ins}_0 \times \text{mean Glu} \times \text{mean Ins}}$$

$\text{Glu}_0 \cdot \text{Ins}_0$: 負荷前値

mean Glu · mean Ins: 0, 60, 120分時の平均値

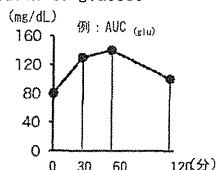
インスリン分泌指標

$AUC_{\text{ins/glu}}$: Ratio of the AUC insulin to glucose

$$\text{算出式} = AUC_{\text{(ins)}} \div AUC_{\text{(glu)}}$$

AUC: 4ポイントの値をもとに台形法で算出

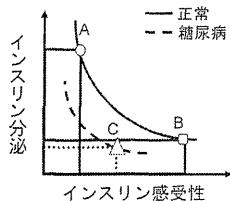
(右図参照)



B

膵β細胞機能指標

Disposition Index = インスリン感受性 × インスリン分泌



Disposition Index (DI): $A=B > C$

$$\text{Oral DI} = IS_{OGTT} \times AUC_{\text{(ins/glu)}}$$

【図3】 Metabolic Phenotype の評価

(A) インスリン感受性およびインスリン分泌指標

(B) 膵β細胞機能指標

感受性—分泌反応の解析を行った。

(2) 膵β細胞機能の検討

初期および中期スクリーニング陽性例においてGDM群およびOGTT正常群を肥満(BMI \geq 25)の有無で分類し、膵β細胞機能を比較検討した。インスリン感受性—分泌反応は双曲線関係を示すため、膵β細胞機能が同等であればインスリン感受性と分泌の積は一定と考えられる(図3B)。この両者の積はDisposition index (DI)と称され、膵β細胞機能指標のひとつとされている。本検討では、OGTTをもとにしたDIであるOral DI、具体的には $IS_{OGTT} \times AUC_{\text{ins/glu}}$ を用いた¹⁴⁾¹⁵⁾。

[2] GDM中期診断例の妊娠初期～中期におけるMetabolic Phenotypeの変化

対象はGDM中期診断例61名のうち、初期OGTTが正常であった妊婦14名である。妊娠初

期および中期のインスリン感受性(IS_{OGTT})、インスリン分泌($AUC_{\text{ins/glu}}$)、膵β細胞機能(Oral DI)を比較検討した。

2. 膵β細胞機能と糖代謝異常重症度との相関

対象は2004～2009年に当院にてGDMの診断を行い、血糖管理を行ったGDM合併妊婦80名である。当院では、GDM合併妊婦は診断後に血糖値日内変動の精査目的で入院管理としている。そして、血糖値の管理目標を食前血糖値 $<$ 100mg/dL、かつ食後2時間血糖値 $<$ 120mg/dLとし、原則として6分割食の食事療法(摂取カロリー: BMI $<$ 25: 標準体重 \times 30+300(kcal); BMI \geq 25: 標準体重 \times 30(kcal))にて血糖管理が不良の場合には積極的にインスリン療法を導入している。本検討では、GDM診断時のOral DIと血糖およびインスリンプロファイルとの関連について検討した。

(1) 血糖プロファイルとの関連

Oral DIと食事療法中の血糖プロファイル(HbA1c, 空腹時および一日平均血糖値)との相関を検討した。

(2) インスリンプロファイルとの関連

食事療法単独群(n=18)とインスリン導入群(n=62)のOral DIを比較検討した。また、インスリン導入群におけるOral DIとインスリン総投与量(単位/日)との関連を検討した。

3. 膵β細胞機能による産後糖代謝異常発症予測に関する検討

対象は当院で周産期管理を行い、産後3～6カ月時にOGTTを受けたGDM既往女性53名である。日本糖尿病学会診断基準を用いて産後OGTTをもとに糖代謝異常の有無を判定したところ、産後糖代謝正常型35名、糖代謝異常型18名(境界型糖尿病15名、糖尿病型3名)となった。まず、糖代謝正常・異常型におけるGDM診断時のOral DIを比較検討した。さらに、Receiver-Operating Characteristic(ROC)解析を用いて、GDM診断時のHbA1c, OGTT 0分値, OGTT 60分値, Oral DIによる産後糖代謝異常の発症予測能を比較検討した。

4. 新基準GDMにおける膵β細胞機能解析

対象は2004～2010年に妊娠初期および中期

【表1】 Metabolic Phenotype 解析における母体背景

	非肥満群		肥満群	
	OGTT 正常 (n=120)	GDM (n=14)	OGTT 正常 (n=70)	GDM (n=7)
年齢 (years)	35.3 ± 4.2	39.5 ± 2.8*	36.0 ± 4.6	40.0 ± 4.5
初産婦 (%)	70.9	81.8	71.0	60.0
BMI (kg/m ²)	20.6 ± 2.4	20.0 ± 2.1	27.4 ± 2.1 [#]	28.3 ± 1.4 [#]
診断時妊娠週数 (週)	13 ± 4	13 ± 4	13 ± 4	12 ± 3
糖尿病家族歴 (%)	64.5	54.6	9.6 [#]	20.0
GDM 既往 (%)	1.9	0	4.8	0

*, P<0.05 vs 非肥満 OGTT 正常
[#], P<0.0001 vs 非肥満 OGTT 正常, 非肥満 GDM

	非肥満群		肥満群	
	OGTT 正常 (n=271)	GDM (n=45)	OGTT 正常 (n=37)	GDM (n=16)
年齢 (years)	35.1 ± 4.6	37.0 ± 4.6	36.9 ± 4.0	37.7 ± 4.1
初産婦 (%)	70.1	65.6	61.1	77.8
BMI (kg/m ²)	20.5 ± 2.0	20.0 ± 2.4	27.5 ± 2.4 [#]	27.5 ± 1.8 [#]
診断時妊娠週数 (週)	28 ± 2	28 ± 2	27 ± 4	28 ± 2
糖尿病家族歴 (%)	10.3	19.6	13.9	11.1
GDM 既往 (%)	0.0	8.7	5.6	5.6

[#], P<0.0001 vs 非肥満 OGTT 正常, 非肥満 GDM

GDM スクリーニングが陽性となり OGTT を受けた妊婦 711 名である。まず、2010 年 7 月に採用された新診断基準により対象を GDM 群(213 名: 1 点異常 94 名; 2 点異常 90 名; 3 点異常 29 名)および OGTT 正常群(498 名)に再分類した。第一に、新基準 GDM 群および OGTT 正常群の Oral DI を比較検討した。第二に、新基準 GDM 群サブグループ(1 点, 2 点, 3 点異常群)および OGTT 正常群の Oral DI を比較検討した。

【成績と考察】

1. 日本人妊婦の Metabolic Phenotype 解析

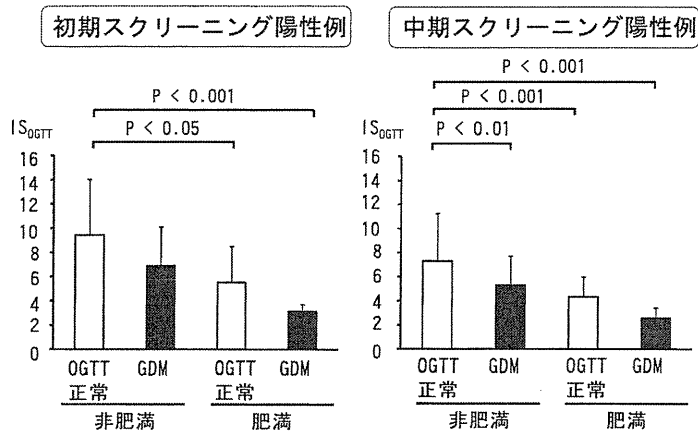
[1] GDM および OGTT 正常の Metabolic Phenotype の比較

(1) インスリン感受性およびインスリン分泌の検討

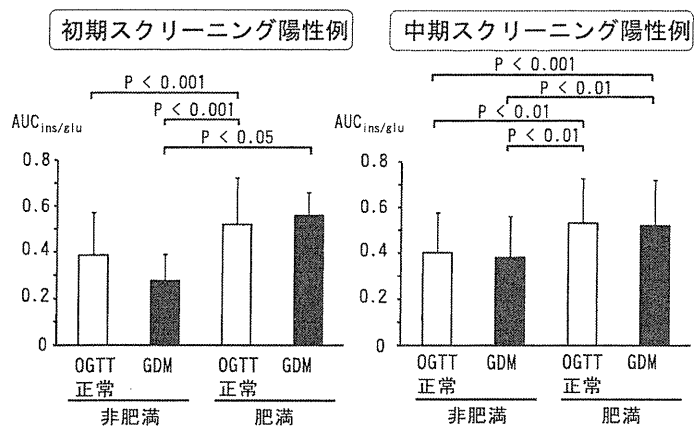
表 1 には初期および中期スクリーニング陽性例の母体背景を示す。初期および中期スクリーニング陽性例において、IS_{OGTT} は非肥満・OGTT 正常 > 非肥満・GDM > 肥満・OGTT 正常 > 肥満・

GDM の順に低値を示した(図 4)。一方、同一の体格で検討すると、OGTT 正常に比べて GDM の IS_{OGTT} は低値を示した。したがって、OGTT 正常に比べ GDM ではインスリン感受性が低値を示すことが明らかとなった。また、インスリン分泌については、初期および中期スクリーニング陽性例の双方において、非肥満群に比べ肥満群では AUC_{ins/glu} は高値を示した(図 5)、しかしながら同一の体格グループ内では、OGTT 正常と GDM の AUC_{ins/glu} は同等であった。以上より、GDM ではインスリン感受性の低下を代償するインスリン分泌の増加が得られないことが判明した。また、従来のインスリン感受性およびインスリン分泌という指標で妊娠時の糖代謝を検討する場合には、肥満の有無を考慮する必要があることが示された。

OGTT 正常群および GDM 群のインスリン感受性一分泌反応を図 6 に示す。初期および中期スクリーニング陽性例において、OGTT 正常群および GDM 群のインスリン感受性一分泌反応はとも



【図4】 OGTT正常およびGDMのインスリン感受性
 妊娠時期に関係なく、非肥満および肥満群の双方においてOGTT正常に比べGDMのインスリン感受性は低下傾向を認めた。(文献8より一部改変引用)



【図5】 OGTT正常およびGDMのインスリン分泌
 妊娠初期および中期において、非肥満および肥満群の双方においてOGTT正常とGDMのインスリン分泌は同等であった。(文献8より一部改変引用)

に双曲線関係を呈した(図6A, B)。さらに、OGTT正常群に比べGDM群の反応曲線は左下方移動を示した(図6C)。したがって、GDMにおいて膵β細胞機能不全を呈する可能性が示唆され、膵β細胞機能の検討を行うこととした。

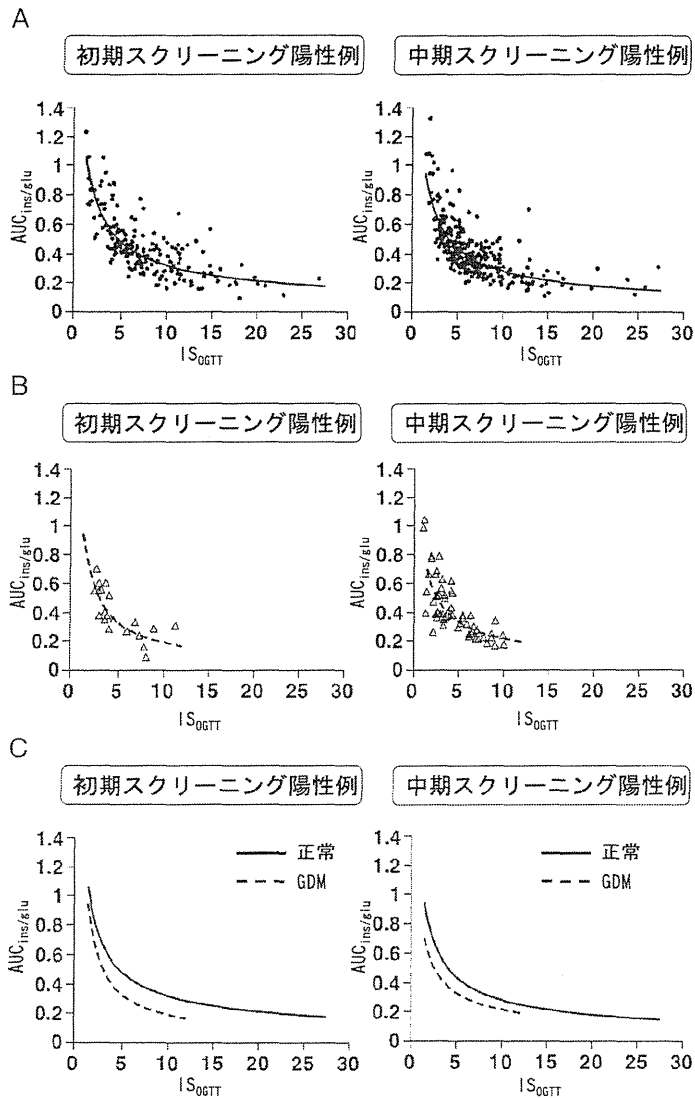
(2) 膵β細胞機能の検討

初期および中期スクリーニング陽性例を肥満の有無で分類し、膵β細胞機能指標であるOral DIを比較検討した。図7に示すようにOGTT正常群に比べGDM群のOral DIは低値であり、診断時期や肥満の有無に関係なくGDMでは膵β細胞機

能不全を認めることが明らかとなった。Buchanan et al. はラテンアメリカ人妊婦を対象とした臨床研究をもとに、GDMの病態における膵β細胞機能不全(β cell dysfunction)の関与を提唱している¹⁰⁾。これまで日本人妊婦に関する膵β細胞機能は未検討であったが、本解析により日本人GDMにおける膵β細胞機能不全の関与がはじめて明らかとなった。

[2] GDM中期診断例の妊娠初期～中期におけるMetabolic Phenotypeの変化

妊娠初期から中期にかけてIS_{OGTT}は有意な低下



【図6】 インスリン感受性—分泌反応

(A) OGTT正常および (B) GDMのインスリン感受性—分泌反応を解析した。各症例において IS_{OGTT} と AUC_{ins}/glu をプロットし近似曲線を作成したところ、両者は双曲線関係を示した。(C) OGTT正常に比べGDMのインスリン感受性—分泌曲線は左下方に移動しており、GDMにおける膵β細胞機能不全の可能性が示唆された。(文献8より一部改変引用)

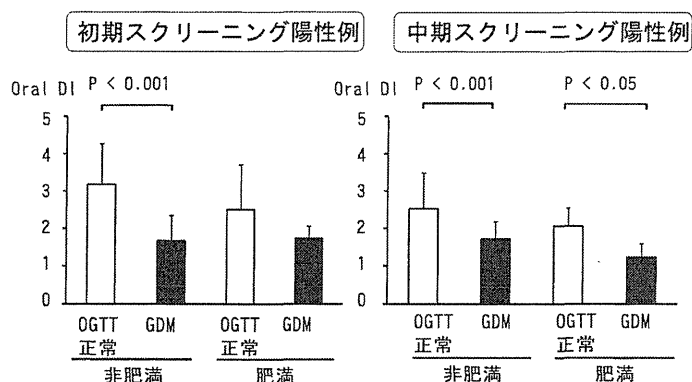
を示したが、両時期における AUC_{ins}/glu は同等であった(図8A)。膵β細胞機能を比較検討したところ、Oral DIは妊娠初期から中期にかけて顕著に低下しており、短期間における膵β細胞機能不全の発症が示された(図8B)。以上の結果により、妊娠初期から中期にかけて膵β細胞機能が急激

に低下する可能性が明らかとなり、妊娠中期におけるGDMスクリーニングの重要性が再確認された。

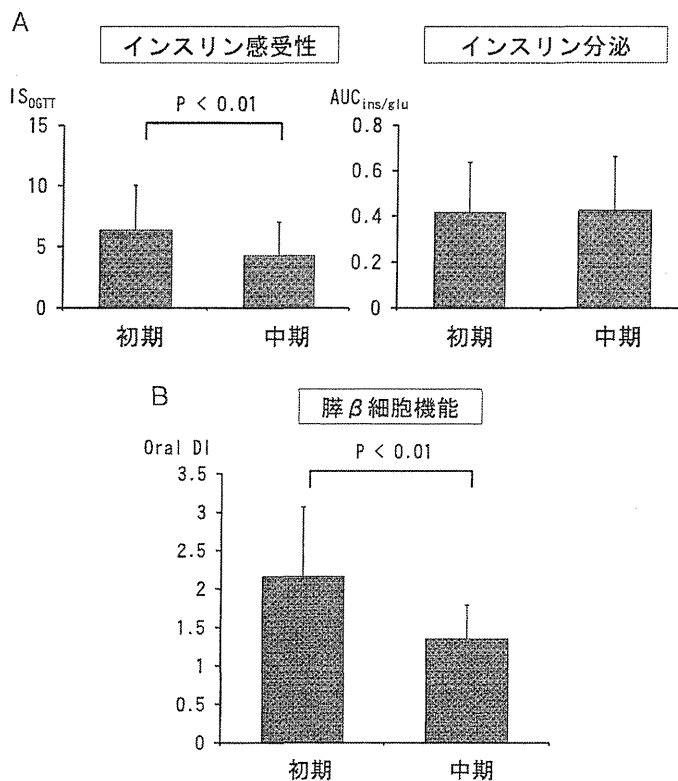
2. 膵β細胞機能と糖代謝異常重症度との関連

(1) 血糖プロファイルとの関連

Oral DIは食事療法中のHbA_{1c}、空腹時および



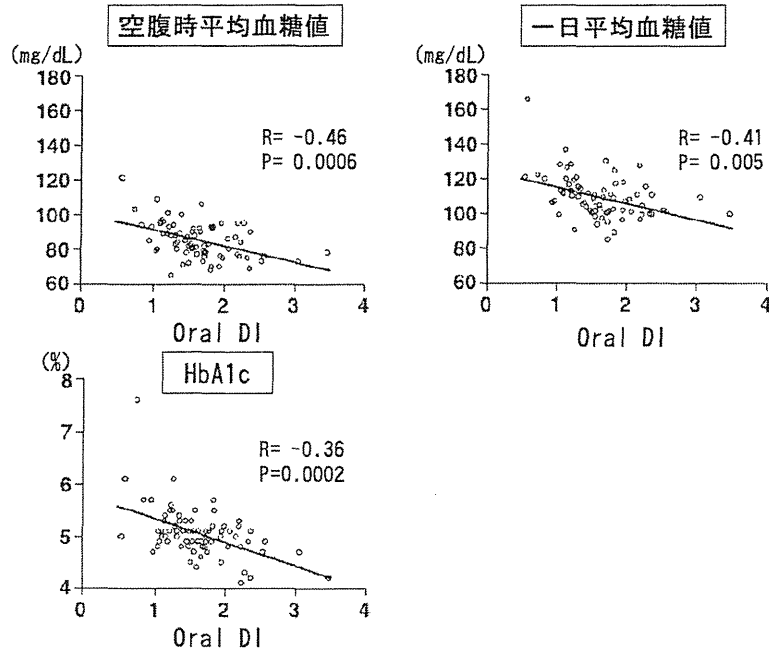
【図7】 OGTT正常およびGDMの膵β細胞機能
 妊娠時期および肥満の有無に関係なく、正常に比べGDMでは膵β細胞機能不全を呈することが明らかとなった。(文献8より一部改変引用)



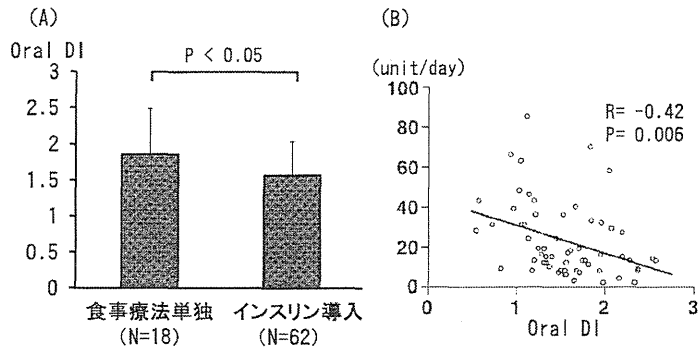
【図8】 GDM中期診断例の妊娠初期～中期におけるMetabolic Phenotypeの変化
 (A) インスリン感受性およびインスリン分泌。(B) 膵β細胞機能

一日平均血糖値と有意な負の相関を示した(図9).

(2) インスリンプロファイルとの関連
 食事療法単独群に比べ、インスリン導入群のOral DIは有意に低値を示した(図10A)。またイ



【図9】 Oral Disposition Index と血糖プロファイルとの関連
(文献8より一部改変引用)

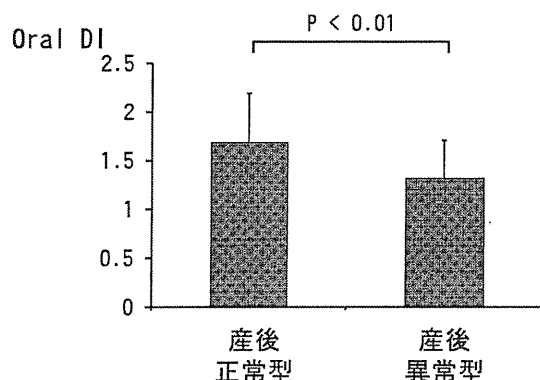


【図10】 Oral Disposition Index とインスリンプロファイルとの関連
(A) 食事療法単独群とインスリン療法導入群の Oral DI の比較
(B) インスリン療法導入群における Oral DI とインスリン総投与量との関連
(文献8より一部改変引用)

インスリン導入群において、Oral DI とインスリン総投与量(単位/日)は有意な負の相関を示した(図10B)。

本検討により GDM において Oral DI は血糖・インスリンプロファイルと有意な相関を示すことが判明した。具体的には Oral DI が低くなるにつ

れ、糖代謝異常重症度が増大した。以上より、2型糖尿病における報告と同様に、GDM においても Oral DI は糖代謝異常重症度を反映することが明らかとなった。



【図11】産後糖代謝正常型および異常型におけるGDM診断時のOral Disposition Indexの比較
(文献9より一部改変引用)

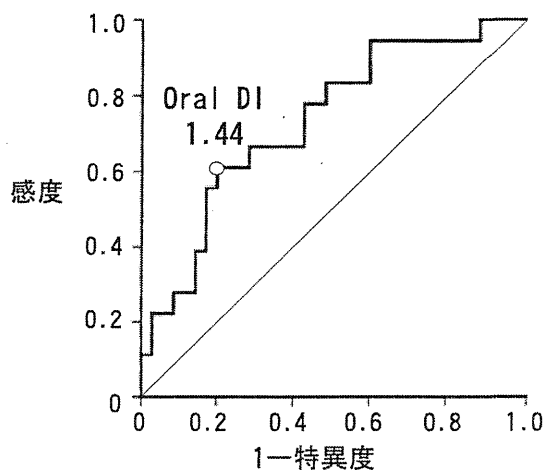
3. 膵β細胞機能による産後糖代謝異常発症予測に関する検討

産後糖代謝正常に比べ、糖代謝異常群のGDM診断時Oral DIは有意に低値を示した(図11)。ROC解析により、Oral DI \leq 1.44における産後糖代謝異常の発症予測能は感度61%、特異度80%であることが示された(図12)。なお、Oral DIはGDM診断時のHbA1c、OGTT0分値、OGTT60分値に比べ高い予測能を示した。

2型糖尿病に関する臨床研究では、IS_{OGTT}×AUC_{ins glu}に加えInsulinogenic Index/fasting insulinもOral DIとして提唱されている¹⁵⁾。Utzschneider et al.の検討によると、Insulinogenic Index/fasting insulinはOGTT施行10年後の2型糖尿病の発症予知指標のひとつであった¹⁷⁾。自験例においても、Insulinogenic Index/fasting insulinも産後糖代謝異常の発症予測に有用であった(感度および特異度：67%および83%)。したがって、OGTTにおいて糖負荷前および負荷後30分時のインスリン値が測定されている場合には、産後糖代謝異常の発症予測にInsulinogenic Index/fasting insulinを用いることも可能である。GDM診断時のOral DIをもとに産後糖代謝異常ハイリスク群を抽出することは、長期的な経過観察を行う内科医との連携にも有用と考える。

4. 新基準GDMにおける膵β細胞機能解析

OGTT正常群と比較して、新基準GDM群の



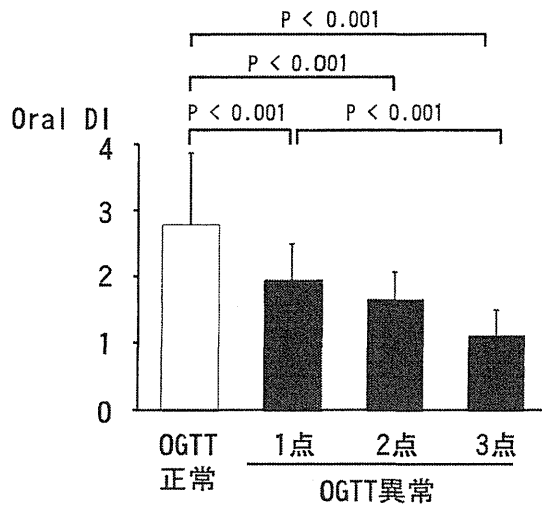
【図12】GDM診断時のOral Disposition Indexを用いた産後糖代謝異常の発症予測
Oral DI \leq 1.44における産後糖代謝異常の発症予測能は感度61%、特異度80%であった。

Oral DIは低値を示した(2.78 ± 1.08 , 1.71 ± 0.57 : $P < 0.001$)。また、新基準GDMサブグループに関して、Oral DIはOGTT正常>1点>2点>3点異常の順に低値を示した(図13)。なお、OGTT正常群および新基準GDM群サブグループにおいて産後糖代謝異常ハイリスク群であるOral DI \leq 1.44を示す頻度を算出したところ、OGTT異常ポイント数の増加に伴い、産後糖代謝異常発症リスクが上昇した(図14)。

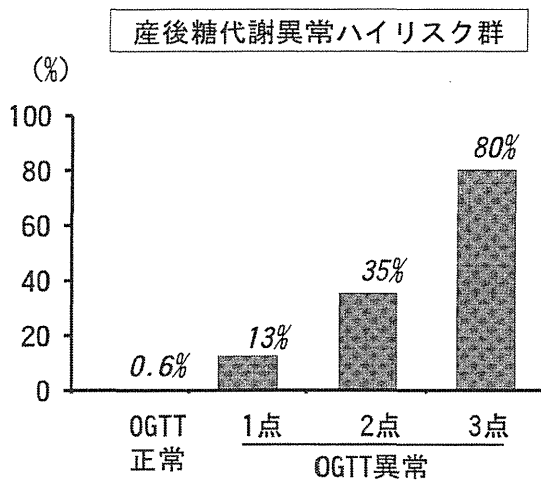
2010年に導入されたGDM新診断基準は周産期合併症の発症リスクに基づいて作成された。当院における後方視的検討では、正常例と比較して、基準改定により新たにGDMと追加判定される症例では胎児過体重や妊娠高血圧の頻度が高率であった(表2)¹⁸⁾。これまで新基準GDMにおける膵β細胞機能は未検討であったが、今回の解析により新基準GDMにおいても膵β細胞機能不全が確認された。また、OGTT異常ポイント数の増加に伴い、膵β細胞機能不全の重症度および産後糖代謝異常発症リスクが増大することが示唆された。

II. GDM関連の遺伝要因に関する検討

SNPとはDNAにおいて1カ所の塩基配列が



【図13】新基準 GDM サブグループにおける Oral Disposition Index の比較
Oral DI は OGTT 正常>1点>2点>3点異常の順に低値を示した。(文献 10 より一部改変引用)



【図14】新基準 GDM サブグループにおける産後糖代謝異常ハイリスク群の割合
OGTT 異常ポイント数の増加に伴い、産後糖代謝異常ハイリスク群 (Oral DI ≤ 1.44) の頻度は増加した。

別の塩基に置換している状態である。この SNP が遺伝子およびタンパクの働きの違い、そして病気になるやすさの違いに関与すると考えられている。そのため、SNP 解析は疾患に関与する遺伝子の同定、いい換えると病因の解明に繋がる。本検

【表2】基準改訂により GDM と追加判定される症例の予後(文献 18 より一部改変引用)

	正常群 (n = 5400)	新規 GDM 追加群 (n = 217)
HFD (%)	6.22	11.52 [#]
LFD (%)	9.04	8.76
妊娠高血圧 (%)	1.86	4.61 [#]
妊娠高血圧腎症 (%)	1.83	1.38

HFD: heavy-for-date (出生体重>90% tile)

LFD: light-for-date (出生体重<10% tile)

妊娠高血圧および妊娠高血圧腎症: 日本産科婦人科学会の定義に基づく

[#], P<0.01

討では、日本人妊婦を対象として、GDM 関連の SNP 解析を行った。

【対象と方法】

対象は 2011 年 1 月以降に当院で周産期管理を行った日本人単胎妊婦 363 名 (GDM80 名; Non-GDM 283 名) である。GDM の診断には新診断基準を用い、1 型および 2 型糖尿病合併妊婦は対象から除外した。まず、分娩後に採取した母体末梢血から得られたゲノム DNA を用いて、既報の T2DM 関連遺伝子(計 13 遺伝子)の SNP について塩基配列を解析した (Genotyping)。表 3 には今回の検討で解析した遺伝子を示す。Genotyping では Invader 法を用い、ケース・コントロール関連解析により GDM 群および Non-GDM 群のメジャー・マイナーアレルのホモ・ヘテロ接合の頻度を比較検討した。

【成績と考察】

表 4 には Non-GDM および GDM の母体背景を示す。本検討では、交絡因子を調整していないため、Non-GDM 群に比べ GDM 群では、肥満や糖尿病の家族歴が高率であった。解析した 13 遺伝子の SNP すべてにおいて塩基配列の解析が可能であった。ケース・コントロール関連解析により、Non-GDM 群および GDM 群間においてアレル頻度に偏りがある遺伝子の存在が示唆された(表 5)。興味深いことに、2 型糖尿病との関連が指摘されている遺伝子すべてが日本人 GDM と強い関連を示すわけではなかった。FTO は大脳のインスリ

【表3】 解析に用いた2型糖尿病関連候補遺伝子

インスリン感受性関連	
<i>PPARγ</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor γ
<i>FTO</i>	Fat mass- and obesity-associated
<i>ADIPOQ</i>	Adiponectin
膵β細胞関連	
<i>TCF7L2</i>	Transcription factor 7-like 2
<i>GCK</i>	Glucokinase
<i>KCNJ11</i>	Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11, 15
<i>KCNQ1</i>	Potassium channel, voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1
<i>HHEX</i>	Hematopoietically expressed homeobox
<i>IGF2BP2</i>	Insulin-like growth factor 2 binding protein 2
<i>CDKAL1</i>	CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1
<i>CDKN2A</i>	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
<i>SLC30A8</i>	Solute carrier family, member 8

【表4】 SNP解析における母体背景

	Non-GDM (n=283)	GDM (n=80)
年齢 (years)	34±5	35±5
BMI (kg/m ²)	20.1±2.3	21.5±3.3 [#]
肥満 (%) (BMI≥25)	3.2	13.8 [*]
GDM既往 (%)	0	1.25
糖尿病家族歴 (%)	6.7	30.0 [#]

* : P<0.001

: P<0.0001

ン感受性・肥満と関連するとされる⁴⁵⁾。今回の検討でも肥満例を除外すると、GDMとの関連は弱くなった。KCNJ11は膵β細胞のK⁺channelの機能に、TCF2L2は膵β細胞の増殖やアポトーシス、糖やインクレチン刺激に対するインスリン分泌に関与するとされている⁴⁶⁾。本検討でGDMと最も関連の強かったHHEXは膵臓・肝臓となる前腸に発現する転写因子をエンコードするため、胎生期の膵臓形成への関与が推測される遺伝子である⁴⁵⁾。

多因子疾患の発症には遺伝要因と環境要因が複雑に関与する。近年、主に全ゲノム関連解析(genome wide association study; GWAS)を用い

て多因子疾患関連遺伝子の同定が試みられている^{3)~6)}。特に2型糖尿病関連では、インスリン感受性や肥満および膵β細胞に関連する遺伝子におけるSNPが2型糖尿病発症に関わることが報告されている。一般に、GWASには多数例(疾患および正常対照を各々1,000~1,500例)を要するため、これまでGDMのSNP解析では2型糖尿病関連のSNPに着目したケース・コントロール関連解析が行われてきた⁷⁾。例えば、HAPO study関連の臨床研究ではGCKやTCF2L2のSNPが欧米人GDMの発症に関与する可能性が示された¹⁹⁾。

今回の検討により既知の2型糖尿病関連候補遺伝子の中には日本人GDMと強い関連を示す因子が存在すると推測された。一般にケース・コントロール関連解析には疾患および正常対照をそれぞれ数百症例必要とするため、今回の検討はあくまでも予備解析である。これまでの欧米人GDM関連のSNP解析では、中高年健常女性のデータが正常対照群として用いられている。GDM発症に関わる遺伝子の探索には、インスリン感受性の低下ならびに膵β細胞への負荷を惹起する「妊娠」という同一の環境要因下での疾患群(GDM)と正常対照群(Non-GDM)を対象としたSNP解析が望ましい。今後症例を集積し、GWASで2型糖尿

【表 5】 SNP 解析結果

アレル頻度差	インスリン感受性		膵β細胞	
傾向あり	FTO	(rs9939609)	IGF2BP2	(rs4402960)
			HHEX	(rs1111875)
			HHEX	(rs5015480)
			KCNJ11	(rs5219)
			TCF7L2	(rs7903146)
傾向なし	PPARG	(rs1801282)	GCK	(rs1799884)
			ADIPOQ	(rs2241766)
			ADIPOQ	(rs266729)
			CDKAL1	(rs7756992)
			CDKN2A	(rs10811661)
			KCNJ15	(rs3746876)
			KCNQ1	(rs2237895)
SCL3OA8	(rs13266634)			

括弧内：SNP ID

病との関連が認められた約 20~30 種類の SNP をターゲットとし、日本人 GDM との関連を解析する予定である。

本研究のまとめ

従来、妊娠における糖代謝の検討には「インスリン感受性」と「インスリン分泌」が各々独立した因子として解析されてきた。しかしながら、両者は互いに密接に関連しながら生体内の糖代謝が維持されている。そこで、我々は「膵β細胞」に着目し、日本人妊婦の糖代謝を解析した。その結果、欧米人同様に日本人 GDM においても膵β細胞機能不全を認めることが明らかとなった。また、膵β細胞機能指標である Oral D I は糖代謝異常重症度を反映し、かつ産後糖代謝異常の発症予測に有用であることが示された。さらに、2010 年 7 月に導入された GDM 診断基準において、OGTT 異常ポイント数の増加にともない、産後糖代謝異常発症リスクは増大することが示唆された。

今後症例を集積することにより SNP 解析が日本人 GDM 感受性遺伝因子の特定に結びつく可能性も示された。日本人 GDM の特徴を明らかにする上でも、日本人妊婦の集団において独自の遺伝因子関連解析を行う意義は極めて高い。また、将来的には、SNP 解析結果をもとに遺伝要因の偏りが強くなる Oral DI のカットオフ値を設定し、産後の糖代謝異常発症予測に用いることも可能であろう。このように、臨床情報と遺伝情報を総合的

に評価した臨床遺伝情報は日本人 GDM の病態解明や将来的な糖代謝異常ハイリスク群の抽出および follow-up に繋がるものと期待される。

謝 辞

第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会シンポジウム「妊娠とインスリン抵抗性」において発表の機会を与えて下さいました平松祐司学術集会長、座長の労をお執り下さいました工藤美樹教授ならびに斎藤 滋教授に深謝致します。また、御指導を賜りました慶應義塾大学医学部産婦人科学教室 吉村泰典教授ならびに青木大輔教授、聖マリアンナ医科大学産婦人科学教室 田中 守教授、東海大学医学部産婦人科学教室 石本人士教授に深謝致します。そして、多忙な日常診療において慶應義塾大学病院産科分娩録への周産期診療情報入力業務に携わって下さいました教員の皆様に御礼申し上げます。

共同研究者

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室周産期グループ：門平育子、金 善恵、山田 桃、浅井 哲、樋口隆幸、松本 直、峰岸一宏

慶應義塾大学医学部内科学教室：税所芳史、伊藤 裕
済生会中央病院糖尿病内科：鳥田 朗

国立成育医療研究センター研究所：秦健一郎、前原佳代子、名取道也

京都大学大学院医学研究科 EBM 研究センター：関根章博

文 献

- 1) Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G. Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes* 2002; 51: S212—220
- 2) Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 3—19
- 3) Imamura M, Maeda S. Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives. *Endocr J* 2012; 58: 723—739
- 4) Grant RW, Moore AF, Florez JC. Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications. *Diabetes Care* 2009; 32: 1107—1114
- 5) Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Haring HU. Pathomechanisms of type 2 diabetes genes. *Endocr Rev* 2009; 30: 557—585
- 6) McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 2010; 363: 2339—2350
- 7) Lauenborg J, Grarup N, Damm P, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Pedersen O, Hansen T. Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 145—150
- 8) Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, Shimada A, Ikenoue S, Kadohira I, Yoshimura Y, Itoh H. Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. *Endocr J* 2010; 30: 973—980
- 9) Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, Matsumoto T, Minegishi K, Yoshimura Y, Itoh H. Antepartum oral disposition index as a predictor of glucose intolerance postpartum. *Diabetes Care* 2012; 35: e32
- 10) Miyakoshi K, Saisho Y, Tanaka M, Shimada A, Itoh H, Yoshimura Y. Pancreatic beta cell function in women with gestational diabetes defined by new consensus criteria. *Diabetes Care* 2011; 34: e8
- 11) Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462—1470
- 12) Ahren B, Gromada J, Schmitz O. Incretin hormones and insulin secretion. *Horm Metab Res* 2004; 36: 733—734
- 13) DeFronzo RA, Matsuda M. Reduced time points to calculate the composite index. *Diabetes Care* 2010; 33: e93
- 14) Retnakaran R, Shen S, Hanley AJ, Vuksan V, Hamilton JK, Zinman B. Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test. *Obesity* 2008; 16: 1901—1907
- 15) Retnakaran R, Qi Y, Goran MI, Hamilton JK. Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. *Diabet Med* 2009; 26: 1198—1203
- 16) Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 989—993
- 17) Utzschneider KM, Prigeon RL, Faulenbach MV, Tong J, Carr DB, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Fujimoto WY, Kahn SE. Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. *Diabetes Care* 2009; 32: 335—341
- 18) Matsumoto T, Miyakoshi K, Minegishi K, Tanaka M, Yoshimura Y. Fetal growth and gestational hypertension in women classified as gestational diabetes mellitus defined by the new consensus criteria only. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 272—273
- 19) Freathy RM, Hayes MG, Urbanek M, Lowe LP, Lee H, Ackerman C, Frayling TM, Cox NJ, Dunger DB, Dyer AR, Hattersley AT, Metzger BE, Lowe WL Jr. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: common genetic variants in GCK and TCF7L2 are associated with fasting and postchallenge glucose levels in pregnancy and with the new consensus definition of gestational diabetes mellitus from the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. *Diabetes* 2010; 59: 2682—2689