

Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета

Профессор Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных, с которым встречаются врачи разных специальностей. Это обусловлено как увеличением числа беременных с данной патологией, так и широким внедрением методов скрининга. В последнее время ведутся различные фундаментальные исследования, направленные на более глубокое изучение механизмов развития ГСД, который во многом имеет сходство с СД 2 типа, особенно в аспекте патофизиологии и этиологической роли основных факторов риска. Углубленное изучение патогенетических механизмов развития ГСД позволит более точно прогнозировать развитие ГСД, его неблагоприятные перинатальные и отдаленные метаболические последствия, а также будет способствовать разработке эффективных технологий профилактики и ведения данной патологии. Патогенез развития ГСД многообразен и сложен. Исследование молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов развития нарушений углеводного метаболизма во время беременности поможет более эффективно выявлять женщин с высоким риском развития ГСД, выбирать меры для его активной профилактики и разработки патогенетически обоснованных методов лечения.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, беременность, гипергликемия, инсулинорезистентность, ожирение, генетические маркеры.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(II):86–91.

ABSTRACT

Pathophysiological aspects of the development of gestational diabetes

T.Yu. Demidova, F.O. Ushanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Gestational diabetes is the most common metabolic disorder in pregnancy managed by many healthcare providers. This is accounted for by an increasing number of pregnant women with this condition as well as wide adoption of screening techniques. Recent ongoing fundamental researches will gain a better understanding of the mechanisms of the development of gestational diabetes which is largely similar to type 2 diabetes (in particular, in some pathophysiological aspects and etiological role of major risk factors). In-depth study of pathogenic mechanisms of gestational diabetes will stratify its prognosis and the prognosis of unfavorable perinatal and late metabolic outcomes more accurately and promote the development of effective preventive technologies and management strategies. Pathogenesis of gestational diabetes is diverse and complex. Studies on molecular genetic and epigenetic mechanisms of carbohydrate metabolism disorders during pregnancy will identify women with higher risk of gestational diabetes more effectively, promote the choice of active prevention measures and the development of pathogenic treatment.

Keywords: gestational diabetes, pregnancy, hyperglycemia, insulin resistance, obesity, genetic markers.

For citation: Demidova T.Yu., Ushanova F.O. Pathophysiological aspects of the development of gestational diabetes. RMJ. Medical Review. 2019;10(II):86–91.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД) [1]. Гипергликемия во время беременности ассоциирована с развитием осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода, наиболее значимыми из которых являются преэклампсия, рождение крупного плода, родовые травмы, неонатальные гипогликемии. Кроме того, ГСД является фактором риска развития ожирения, СД 2 типа (СД 2) и сердечно-сосудистых заболеваний у матери и потомства в будущем.

Рост числа беременных женщин с нарушениями углеводного обмена ассоциирован с неуклонным увеличени-

ем заболеваемости СД и ожирением в общей популяции, что подчеркивает тесную патогенетическую связь данных патологий [2, 3]. Точный уровень распространенности ГСД остается неизвестным и может значительно различаться в зависимости от диагностических критериев, используемых для скрининга. По разным статистическим данным, распространенность ГСД во всем мире колеблется от 4 до 20% и имеет существенные популяционные различия [4, 5]. Различия в эпидемиологических показателях могут быть связаны с разнообразием изучаемых групп населения. Так, в странах с низким риском развития ГСД у беременных, таких как Швеция, Австралия, США (за исключением коренных американцев и некоторых других групп населения), распространенность данной патологии составляет менее 2%, около 9,5% и 4,8% соответственно. Более высокие по-

казатели наблюдаются в странах Ближнего Востока: Объединенных Арабских Эмиратах (20,6%), Катаре (16,3%), Бахрейне (13,5%) и Саудовской Аравии (12,5%). Некоторые развитые страны, такие как Канада (17,8%), Франция (12,1%), также имеют более высокие показатели распространенности гестационных нарушений углеводного обмена [6]. По данным отечественных авторов, в России частота ГСД варьирует в широких пределах — от 1 до 14%, составляя в среднем около 7%, и существенно зависит от методов диагностики [7].

Известно, что во время физиологической беременности создается много предпосылок для снижения чувствительности к инсулину, в связи с чем данный период представляет собой своеобразный тест для β -клеток поджелудочной железы и является для организма «диабетогенным фактором» [8]. Изменения углеводного метаболизма при беременности, являющейся, по мнению ряда авторов, для организма «естественным стрессом», могут провоцировать развитие ГСД у женщин с имеющейся предрасположенностью к СД [9]. Для более полного понимания механизмов развития ГСД прежде всего необходимо ознакомиться с физиологическими изменениями обмена веществ, в частности углеводного обмена, во время беременности.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

При беременности углеводный обмен изменяется в соответствии с большими потребностями плода в энергоресурсах, главным образом, в глюкозе [10]. Основные изменения при этом можно представить двумя особенностями.

1. Для физиологической беременности характерно состояние «ускоренного голодания», т. к. из-за непрерывной передачи глюкозы к плоду и плаценте посредством транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-3 происходит быстрая утилизация глюкозы матери. Во время беременности уровень глюкозы падает быстрее, чем у небеременных женщин. Глюкоза проходит через плаценту путем облегченной диффузии, в то время как для материнского инсулина плацента остается непроницаемой. В норме уровень глюкозы в плазме у плода примерно на 0,6–1,1 ммоль/л ниже, чем у матери. К 10–12-й нед. беременности поджелудочная железа плода начинает секретировать собственный инсулин и глюкагон, а гипергликемия у матери стимулирует секрецию инсулина у плода.
2. Вместе с тем со II триместра активируется синтез плацентой стероидных гормонов (плацентарного лактогена, эстрогенов, прогестерона), а также повышается образование кортизола корой надпочечников при одновременном изменении метаболизма и тканевого эффекта инсулина. Происходит ускоренное разрушение инсулина почками и активизация инсулиназы плаценты, что приводит к состоянию физиологической инсулинорезистентности (ИР) с компенсаторной гиперинсулинемией. Благодаря этому поддерживается необходимый для развития и функционирования фетоплацентарного комплекса уровень глюкозы в крови.

Таким образом, беременность представляет собой физиологический «стрессовый тест», и сохранение нормальной толерантности к глюкозе возможно при наличии достаточного запаса материнских β -клеток.

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ГСД

Во время беременности, помимо изменений углеводного обмена, отмечаются изменения липидного метаболизма. Так, усиливающийся под влиянием стероидных гормонов во время беременности липолиз приводит к повышению концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в плазме, вследствие чего активируется кетогенез с риском развития гиперкетонемии [11]. Кетонные тела свободно проходят через плаценту и используются плодом как источник энергии. При недостатке поступления глюкозы из организма матери, особенно при раннем токсикозе, даже у здоровой женщины в моче может появиться ацетон. Установлено, что вследствие усиления липолиза происходит повышение уровня СЖК, которое способствует развитию и усугублению в дальнейшем печеночной ИР. При этом уровень сывороточного холестерина и триглицеридов (ТГ) сначала имеет тенденцию к снижению на ранних сроках беременности, а затем прогрессивно повышается вплоть до родов. После родов уровень сывороточных ТГ уменьшается, но остается более выраженным у лактирующих женщин по сравнению с теми, кто прекратил грудное вскармливание. Вероятно, механизм повышения уровня СЖК в поздние сроки гестации связан со снижением у беременных чувствительности к инсулину. Также было отмечено, что высокий уровень СЖК у женщин влиял на формирование избыточного веса плода, особенно на накопление жировой ткани.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГСД

У некоторых беременных ИР, сопровождающаяся повышенной потребностью в инсулине, превышает функциональный резерв β -клеток поджелудочной железы. Это приводит к выявлению скрытых дефектов инсулинового аппарата, что в конечном счете проявляется развитием ГСД, на основании чего предполагают, что ведущую роль в его развитии играет именно снижение секреции инсулина. Среди возможных причин дисфункции β -клеток поджелудочной железы и, соответственно, развития нарушений углеводного обмена рассматривают дефекты инсулинового аппарата, нарушения в работе инкретиновой оси, генетические факторы, приводящие к изменению чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях, а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина. Результатом ИР и недостаточной секреции инсулина для ее преодоления являются повышение концентрации в плазме крови глюкозы, СЖК, некоторых аминокислот и кетонов. Между приемами пищи ИР сопровождается избыточным синтезом глюкозы печенью, что служит главной причиной тощаковой гипергликемии у беременных. После еды ИР способствует снижению опосредованной инсулином утилизации глюкозы тканями, что приводит к чрезмерному повышению постпрандиальной гликемии. Снижение чувствительности тканей к инсулину усугубляется увеличением калорийности принимаемой матерью пищи, снижением физической активности и гестационной прибавкой массы тела.

РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ В РАЗВИТИИ ГСД

Одним из наиболее значимых и распространенных факторов риска развития ГСД является ожирение, которое сопровождается уменьшением числа рецепторов к ин-

сулину на поверхности клеток, приводящим к снижению его эффектов. По различным оценкам, частота ожирения среди беременных женщин составляет от 18,5 до 38,3% [12]. У пациенток с избыточной массой тела действие плацентарных гормонов может привести к усилению уже имеющейся ИР, в результате чего риск развития нарушенного углеводного обмена увеличивается в 2,0–6,5 раза, а при ожирении эти показатели еще выше — около 17%. Кроме того, прегестационное ожирение является установленным модифицируемым фактором риска развития неблагоприятных перинатальных исходов: дефектов нервной трубки [13], аномального роста плода [14, 15], развития преэклампсии и тромбоэмболических осложнений [16], мертворождения [17], повышения частоты индукции родов [18], дистонии плечиков плода и пареза Эрба [19]. Есть сообщения, указывающие на положительную корреляцию веса новорожденных с концентрацией ТГ и СЖК у матери во время беременности. Дети матерей с ожирением и повышенным уровнем ТГ и СЖК имели не только увеличение массы тела и толщины кожной складки, но и повышенное содержание сывороточных СЖК по сравнению с детьми, родившимися у женщин с низким индексом массы тела (ИМТ) [20].

На сегодняшний день установлено, что не только ожирение, но и избыточная масса тела несет повышенный риск развития неблагоприятных перинатальных исходов. Так, в одном из исследований выявлена линейная зависимость между ИМТ у матери и частотой акушерских осложнений [21]. Также имеются данные о влиянии избыточной гестационной прибавки массы тела на усугубление ИР и развитие ГСД.

Имеющиеся данные неоспоримо убеждают, что прегестационное ожирение, избыточная масса тела, а также избыточная гестационная прибавка массы тела играют важную роль в развитии метаболических нарушений во время беременности и их неблагоприятных последствий.

Инкретины и ГСД

Предположение об общих механизмах развития ИР при СД 2 и ГСД положило начало изучению принципиально новых патофизиологических аспектов гестационного нарушения гомеостаза глюкозы. Недостаточно ясный патогенез развития ГСД на ранних сроках беременности подтолкнул исследователей к поиску связи между нарушением инсулинпродуцирующей функции β -клеток поджелудочной железы у беременных и изменением продукции гормонов желудочно-кишечного тракта (инкретинов), наибольшей активностью среди которых обладают гастроингибирующий пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) [22, 23]. Инкретины вырабатываются в ответ на поступление в кишечник глюкозы и стимулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Результаты ряда исследований показали неадекватно повышенную секрецию ГПП-1 у женщин с ГСД [24, 25]. Кроме того, проведена оценка инкретинового ответа в послеродовом периоде у женщин, перенесших ГСД, путем сравнения секреции инсулина и С-пептида после перорального и внутривенного введения глюкозы [26]. Показано, что в группе здоровых женщин инкретиновый эффект значительно отличался от такового у женщин с сохранившимися после беременности, осложненной ГСД, нарушениями углеводного обмена. Анализ имеющихся

данных о роли ГИП и ГПП-1 в развитии гестационных нарушений углеводного обмена позволяет предполагать, что повышение уровня инкретинов в крови отражает состояние инкретинорезистентности, подобное ИР при ГСД и СД 2 на ранних сроках развития.

Однако на сегодняшний день исследований, посвященных изучению динамики состояния энтероинсулярной системы при ГСД и возможного вклада в трансформацию ГСД в манифестный, недостаточно. В связи с этим более углубленное изучение роли инкретиновой системы как одной из причин развития нарушений углеводного обмена у беременных позволило бы расширить существующее представление о механизмах нарушений углеводного обмена при беременности.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ГСД

Известно, что ГСД является мультифакторным заболеванием, в развитии которого принимают участие и многочисленные генетические факторы. По некоторым наблюдениям, частота СД 2 у женщин, перенесших ГСД, в дальнейшем возрастает более чем в 7 раз [27, 28]. Исходя из этого проводится поиск новых надежных лабораторных маркеров оценки риска развития и прогноза течения ГСД. Исследования мегаомола (спектра белков в сыворотке и разных тканях) у больных ГСД и другими формами СД также выявили значительное сходство биохимических нарушений кардиоваскулярной, дыхательной и метаболической систем у таких больных [29]. Это сходство позволяет предполагать наличие общих генных и молекулярных механизмов, провоцирующих развитие ГСД у женщин со скрытыми формами СД, которые могут быть выявлены только с помощью специальных лабораторных методов исследования.

Патогенетическая близость ГСД и других типов СД подтверждается и тем, что в отдаленном периоде после родов (5–12 лет) 14,7% женщин с ГСД в анамнезе заболевают СД 1 типа и более 20% — СД 2 [30, 31]. Так как ГСД чаще предшествует развитию СД 2, изучение возможных генетических маркеров СД 2 у беременных с нарушениями углеводного обмена имеет огромное значение. При этом одним из наиболее эффективных подходов представляется использование полиморфных маркеров различных генов-кандидатов, т. е. генов, белковые продукты (ферменты, регуляторные белки и пептиды, структурные белки) которых могут быть потенциально вовлечены в развитие этого заболевания. Установлено, что у беременных с ГСД имеются генетические особенности, связанные как с нарушением чувствительности ткани к инсулину, так и с нарушением его секреции клетками поджелудочной железы [32, 33]. Согласно современным представлениям, с развитием данных нарушений ассоциировано несколько десятков генов, многие из которых одновременно являются и маркерами повышенного риска развития СД 2. Выделяют следующие основные группы генов-кандидатов, влияющих на развитие ГСД: связанные с нарушением секреции инсулина (KCNJ11, ABCC8, TCF7L2, ND1, MTNR1B); связанные с дефектом синтеза инсулина (INS) и ассоциированные с передачей инсулинового сигнала (INSR, IGF2, IRS1); связанные с регуляцией углеводного и липидного обмена (PPARG, PPARGC1A, ADRB3, GLUT1, ADIPOQ, FOXC2); ассоциированные с MODY (HNF1A, GCK) и др.

В результате метаанализа 10 336 случаев ГСД и 17 445 случаев нормальной беременности также была

подтверждена ассоциация с ГСД и СД 2 некоторых из перечисленных генов: Т-клеточного транскрипционного фактора-7, кодирующего ядерный рецептор β -катенина (TCF7L2); рецептора мелатонина 1В (MTNR1B); белка, связывающего мРНК инсулиноподобного фактора роста 2 (IGFBP2); белка Kir6.2, являющегося одной из двух субъединиц АТФ-зависимых калиевых каналов (KCNJ11); регуляторной субъединицы-1 циклинзависимой киназы типа 5 (CDKAL1); альфа-субъединицы калиевого канала (KCNQ1) и глюкокиназы (GSK) [34].

Гены, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА

По результатам исследований можно сделать вывод, что наиболее значимым описанным геном предрасположенности к ГСД и СД 2 является ген транскрипционного фактора 7 (TCF7L2). И его выявление с помощью полимеразной цепной реакции перспективно у пациенток с ГСД. Ген TCF7/L2, который является составной частью сигнального пути Wnt, участвует в регуляции механизмов роста, развития и функционирования различных клеток, в т. ч. β -клеток поджелудочной железы. Проведенные ранее исследования различных вариантов гена TCF7/L2 в разных этнических группах подтверждают его связь и с развитием СД 2 [35, 36]. В 2013 г. опубликованы результаты метаанализа, подтвердившие связь между наличием аллеля rs7903146 Т гена фактора транскрипции TCF7/L2 и развитием ГСД [37].

Также представляет интерес ассоциированный с регуляторной субъединицей-1 циклинзависимой киназы типа 5 (CDKAL1) ген белка, участвующего в повышении эффективности секреции гранул инсулина в кровотоки. GWAS-исследование, включавшее 468 беременных с ГСД и 1242 женщин с нормальной беременностью, подтвердило наличие общих генов, ассоциированных с ГСД и СД 2. Сцепление с ГСД наиболее выражено было для генов CDKAL1 и MTNR1B, которые, по имеющимся данным, ассоциированы с СД 2 [38]. Касаемо гена MTNR1B получены данные, что варианты rs10830963 и rs1387153 гена рецептора мелатонина, тип 1В (MTNR1B) увеличивали риск развития ГСД на 62 и 38% соответственно [39].

Ген белка Kir6.2 (KCNJ11) является одной из двух субъединиц (вторая — рецептор к сульфонилмочевине ABCC8), которые участвуют в транспорте ионов калия в β -клетках поджелудочной железы. При беременности ассоциация генотипа Lys/Lys полиморфного маркера Gly23K аллеля pro гена KSNJ11 приводит к изменениям в структуре белка Kir6.2 и нарушениям функционирования канала ионов калия. Канал не закрывается в присутствии АТФ, мембрана остается поляризованной, и секреции инсулина не происходит [33, 40].

Chen et al. [41] в своем исследовании показали, что мутация T3398C в гене MT-ND1 была достоверно связана с развитием ГСД в отличие от группы контроля с нормогликемией. Белок, кодируемый геном MT-ND1, является одним из главных компонентов, формирующих гидрофобное ядро комплекса I митохондриальной электрон-транспортной цепи (ЭТЦ). Эта мутация может изменить функцию НАДН-дегидрогеназы, приводя к нарушению митохондриальной ЭТЦ с последующим снижением секреции инсулина.

Моногенные варианты ГСД обусловлены мутациями в генах β -клеток поджелудочной железы и характерны для диабета подтипа MODY [42]. На сегодняшний день известны мутации в 14 генах, приводящие к развитию разных подтипов MODY, которые отличаются между собой рас-

пространенностью, клинической картиной и тактикой ведения больных. Наиболее частыми из них являются варианты, обусловленные мутациями в гене глюкокиназы (GSK), соответствующем подтипу MODY2, и в гене ядерного фактора гепатоцитов 1А (HNF1A), который соответствует подтипу MODY3. Остальные варианты MODY вызваны мутациями других генов, встречаются редко и до настоящего времени мало изучены [43]. Одним из редких подтипов, играющих роль в развитии ГСД, является MODY12, связанный с редкой мутацией в гене ABCC8, кодирующем рецептор сульфонилмочевины 1. Мутации ABCC8 ассоциированы с развитием MODY12, СД 2, гестационным и неонатальным СД. Ранее были получены данные о том, что два варианта гена ABCC8: аллель tagGCC экзона 16 и аллель AGG R1273R достоверно связаны с развитием ГСД [44].

Гены, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Риск развития ГСД повышают в среднем на 25–30% следующие полиморфные маркеры: rs9939609 гена FTO (ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением), rs2796441 гена TLE1 (ген-энхансер белка трансдукцина), rs560887 гена G6PC2 (ген, регулирующий активность глюкозо-6-фосфатазы) [45]. Кроме того, при беременности имеется достоверная ассоциация аллеля pro и ala полиморфного маркера pro12ala гена PPARG2, а также аллеля полиморфного маркера A214T гена ADIPOQR2 [32]. Одно исследование показало значительную связь между вариантом rs4994 гена (ADRB3) и риском развития ГСД у беременных женщин [46]. Однако эти данные противоречивы, т. к. другие исследования не смогли подтвердить связь между вариантом rs4994 и риском развития ГСД. Бета-3-адренергический рецептор (β 3-AR, ADRB3) является важным компонентом симпатической нервной системы, который влияет на липолиз и терморегуляцию. Нарушение функции гена ADRB3 характерно для развития таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, СД, ожирение.

Гены, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФЕКТОМ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА И НАРУШЕНИЕМ ИНСУЛИНОВОГО СИГНАЛА

К факторам, определяющим развитие патологической ИР, относятся генетические дефекты, приводящие к изменению чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях (мутация генов субстрата инсулинового рецептора СИР-1, гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы), а также дефекты белков, передающих сигналы инсулина (снижение концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани).

Переменное число tandemных повторов (VNTR) гена инсулина (INS) кодирует профермент, который синтезируется β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и клетками тимуса. Проинсулин энзиматически превращается в А- и В-цепи инсулина и С-пептид, а зрелый инсулин при связывании с рецептором, в свою очередь, стимулирует утилизацию глюкозы мышцами и печенью и снижает уровень глюкозы в крови. Приводятся данные о вовлеченности VNTR в регуляцию экспрессии генов и формирования сложных фенотипов, согласно которым эффекты VNTR определяются числом повторов. Наличие аллеля гена INS с длинными VNTR-повторами увеличивает риск ГСД [47].

Ober et al. [48] протестировали полиморфизмы длин рестрикционных фрагментов (RFLP) гена инсулинового рецептора (INSR) и продемонстрировали, что наличие аллеля-1 гена INSR было значимо связано

с развитием ГСД. Интересно отметить, что влияние ИМТ на риск развития ГСД оказалось значимым только у лиц с положительным результатом INSR-аллеля-1, что указывает на возможную роль INSR-аллеля-1 при ожирении [48].

В крупном исследовании Cho et al. [49] указано на значительную связь носительства аллеля rs4402960 гена инсулиноподобного фактора роста-2 мРНК-связывающего белка-2 (IGF2BP2) и риска развития ГСД у корейских женщин.

Анализ некоторых исследований продемонстрировал также связь мутаций в гене субстрата 1 рецептора инсулина (IRS1) (Т-аллель варианта rs1801278 (Gly972Arg)) и риском развития ГСД [50]. Вместе с тем ген рецептора-пролифератора пероксисом гамма 2 (PPARG2), сцепленного с СД 2, не был ассоциирован с ГСД. Метаанализ 8 исследований также показал отсутствие связи варианта PPARG/rs1801282, PPARGC1A и риска развития ГСД в отличие от контроля [50]. Полученные данные свидетельствуют о наличии различий в молекулярных механизмах этих заболеваний [51].

Микроэлементы и ГСД

Ранее в исследованиях было обнаружено, что недостаток некоторых микроэлементов также может играть роль в ухудшении состояния углеводного обмена во время беременности. В частности, Zhang et al. [52] в проспективном исследовании OMEGA изучали влияние аскорбиновой кислоты на обмен углеводов у беременных. В этом исследовании было продемонстрировано, что у женщин с уровнем аскорбиновой кислоты $\leq 55,9$ мкмоль/л риск развития ГСД выше в 3,1 раза по сравнению с беременными, у которых данный показатель составил $\geq 74,6$ мкмоль/л. Также отмечалось, что потребление беременными женщинами витамина С < 70 мг/сут увеличивало риск развития ГСД в 1,8 раза по сравнению с таковым в группе с более высоким потреблением этого витамина [52].

Участие витамина D в поддержании нормального течения беременности, а также значимая роль его дефицита в механизмах развития гестационных нарушений являются уже установленным фактом. Влияние статуса витамина D на риск развития ГСД неоднократно оценивалось в рамках различных исследований с участием беременных женщин. В одном из исследований дефицит уровня 25-ОН витамина D (< 20 нг/мл) был обнаружен у 33% женщин с диагнозом ГСД, а в группе женщин с нормальным состоянием углеводного обмена такой результат был получен у 14%. Это же исследование показало, что дефицит 25-ОН витамина D (< 20 нг/мл) повышал риск развития ГСД в 2,66 раза по сравнению с контрольной группой [53]. В работах, обобщающих данные о регуляторном действии витамина D, говорится, в частности, о наличии рецепторов к нему (VDR) на клетках поджелудочной железы [54]. Дефицит витамина D снижает чувствительность клеток и тканей к инсулину во время беременности [55, 56], а также влияет на функции Th1-, Th2-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток [57, 58], способствуя развитию плацентарного воспаления.

Одну из ключевых ролей в углеводном обмене отводят магнию. S. Yang et al. [59] провели исследование, продемонстрировавшее, что низкий уровень магния в сыворотке крови в послеродовом периоде является фактором риска развития СД 2. Как правило, дефицит магния у беременных женщин связан с недостаточным его потреблением, при этом есть некоторые разногласия по поводу механиз-

мов истощения запасов магния у больных ГСД. В настоящее время продолжают исследования, направленные на изучение роли магния в патогенезе ГСД и возможности внедрения новых методов профилактики развития нарушений углеводного обмена во время и после беременности.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ГСД

Как было отмечено, ожирение и метаболический синдром при беременности являются значимыми факторами риска развития ГСД, а в последующем его трансформации в СД 2. Вероятно, свой вклад в механизмы развития гестационных нарушений углеводного обмена вносят продуцируемые жировой тканью адипокины. Установлено, что лептин и адипонектин играют важную роль в патогенезе развивающейся при беременности ИР посредством влияния на секрецию инсулина и передачу сигналов рецептора инсулина [60]. Адипонектин является гормоном жировой ткани, который обладает противовоспалительными свойствами, улучшает чувствительность тканей к инсулину и способствует снижению синтеза глюкозы печенью. Снижение уровня адипонектина сопровождается ухудшением чувствительности тканей к инсулину и, соответственно, является фактором, усугубляющим ИР. В нескольких исследованиях получены данные, указывающие, что низкий уровень адипонектина у матери ассоциирован с повышенным риском развития ГСД [61–63].

По имеющимся данным, лептин, еще один из наиболее изученных адипокинов, у женщин с ГСД значительно повышен по сравнению с женщинами без нарушения углеводного обмена [64–66]. Повышение уровня лептина на ранних сроках беременности независимо от наличия ожирения у женщины считают прогностическим маркером ГСД в поздние сроки беременности. По результатам исследования C. Qiu et al. отмечено, что повышение уровня лептина на каждые 10 нг/мл ассоциировалось с повышением риска развития ГСД на 20% [66].

В то же время вклад в развитие патологической ИР при ожирении вносит системная воспалительная реакция, которая обусловлена гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов (С-реактивный белок, интерлейкин-6, TNF- α , лептин). Избыток адипоцитов при ожирении продуцирует большое количество данных цитокинов, которые оказывают повреждающее действие в отношении инсулиновых рецепторов. Так, результаты некоторых исследований указывают на возможность использования интерлейкина-6 в качестве маркера прогнозирования развития ГСД независимо от наличия ожирения [67–69]. Также есть исследования, подтвердившие, что у женщин, страдающих гестационным нарушением углеводного обмена, значительно выше уровень фактора некроза опухоли α (TNF- α) по сравнению с контрольными группами [70, 71]. Эти маркеры воспаления влияют на изменения в пострецепторной передаче сигналов инсулина, повышая резистентность к нему [72]. Более того, беременность, при которой физиологические изменения иммунной системы направлены на предотвращение отторжения развивающегося плода, сама по себе является провоспалительным фактором с активацией системы гуморального иммунитета. Таким образом, состояние системного хронического воспаления с избыточной продукцией цитокинов ассоциировано с повышением ИР и способствует развитию ГСД [73].

Учитывая вышеописанные данные, можно сделать вывод, что для оценки прогноза развития и течения ГСД потенциально приемлемо использовать концентрацию не только гормонов лептина и адипонектина, но и провоспалительных белков, изменение содержания которых тесно связано с уровнем продукции гормонов жировой ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеизложенное неоспоримо показывает, что патогенез развития ГСД многообразен и сложен. Исследование молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов развития нарушений углеводного метаболизма во время беременности позволит более эффективно выявлять женщин с высоким риском развития ГСД и придерживаться наиболее оптимальных мер для его активной профилактики, а также разрабатывать патогенетически обоснованные методы лечения.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (9-й выпуск). Сахарный диабет. 2019;22:135. DOI: 10.14341/DM221S1. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Eds. I.I. Dedova., M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova (9th edition). Diabetes. 2019;22:135. DOI: 10.14341 / DM221S1 (in Russ.).]
2. Albrecht S.S., Kuklina E.V., Bansil P. et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994–2004. Diabetes Care 2010;33:768–773. PMID: 20067968. DOI: 10.2337/dc09-1801.
3. DeSisto C.L., Kim S.Y., Sharma A.J. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007–2010. Prev Chronic Dis 2014;11:E104. PMID: 24945238. DOI: 10.5888/pcd11.130415.
4. Kharroubi A.T., Darwish H.M. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. World J Diabet. 2015;6(6):850–867. DOI: 10.4239/wjd.v6.i6.850.
5. Setji T.L., Brown A.J., Feinglos M.N. Gestational Diabetes Mellitus. Clinical Diabetes. 2005;23(1):17–24. DOI:10.2337/diaclin.23.1.17.
6. Bener A., Saleh N.M., Al-Hamaq A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons. Int J Womens Health. 2011;3:367–373.
7. Петрухин В.А., Бурмукулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014;1(1):48–51. [Petrukhin V.A., Burumkulova F.F. Gestation diabetes mellitus. Archive of Obstetrics and Gynecology. V.F. Snegireva. 2014;1(1):48–51 (in Russ.).]
8. Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. Журнал акушерства и женских болезней. 2006;1:85–90. [Poteen V.V., Borovik N.V., Tiselko A.V. Diabetes mellitus and female reproductive system. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2006;55(1):85–90 (in Russ.).]
9. Powe C.E., Tobias D.K., Michels K.B. et al. History of gestational diabetes mellitus and risk of incident invasive breast cancer among parous women in the Nurses' Health Study II prospective cohort. Canc Epidemiol Biomark Prev. 2017;26(3):321–327. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0601.
10. Kiihl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. Diabetes. 1991;40(2):18–24.
11. Kjos A., Buchanan T. Gestational diabetes mellitus. N Engl J Med. 1999;341:1749–1756.
12. Gauster M., Desoye G., Tötsch M., Hiden U. The placenta and gestational diabetes mellitus. Curr Diab Rep. 2012;12(1):16–23. DOI: 10.1007/s11892-011-0244-5.
13. Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R. et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. JAMA. J Am Med Assoc. 2006;295(13):1549–1555.
14. Robinson H.E., O'Connell C.M., Joseph K.S., McLeod N.L. 35. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. Obstet. Gynecol. 2005;106:1357–1364.
15. Crane J.M., White J., Murphy P. et al. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. J Obstet Gynaecol Canada. JOGC. 2009;31(1):28–35.
16. Mumford S., Knaack J., Thieda P. et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the institute of medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. Am J Obstet Gynecol. 2009;201(4):331–339.
17. Knight M., Kurinczuk J.J., Spark P., Brocklehurst P. Extreme obesity in pregnancy in the United Kingdom. Obstet. Gynecol. 2010;115:989–997.
18. Chu S.Y., Kim S.Y., Schmid C.H. et al. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. Obes. Rev. J Int Assoc Study Obes. 2007;8(5):385–394.
19. Beard R.W., Regan L., Robinson S. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. Int J Obes Relat. Metab Disord. 2001;25(8):1175–1182.
20. Heselhurst N., Simpson H., Ellis L.J. et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis. Obes Rev. 2008;9:635–683.
21. Lawlor D.A., Fraser A., Lindsay R.S. et al. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index,

waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort. Diabetologia. 2010;53(1):89–97. DOI: 10.1007/s00125-0091560-z.

22. Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Мусина Н.Н. и др. Панкреатические и экстрапанкреатические эффекты инкретинов и перспективы изучения энтероинсулярной гормональной системы у беременных женщин при гестационном нарушении углеводного обмена. Бюллетень сибирской медицины. 2013;3:132–147. [Saprina T.V., Timokhina E.S., Musina N.N. et al. Pancreatic and extrapancreatic effects of incretins and prospects for studying the enteroinsular hormonal system in pregnant women with gestational impairment of carbohydrate metabolism. Bulletin of Siberian medicine. 2013;3:132–147 (in Russ.).]
23. Nadkarni P., Chepurny O.G., Holz G.G. Regulation of Glucose Homeostasis by GLP-1. Progress in Molecular Biology and Translational Science. 2014;121:23–65. DOI:10.1016/b978-0-12-800101-1.00002-8.
24. Cypryk K., Vilsboll T., Nadel I. et al. Normal secretion of the incretin hormones glucose-dependent insulinotropic poly-peptide and glucagon-like peptide-1 during gestational diabetes mellitus. Gynecol Endocrinol. 2007;23(1):58–62. DOI:10.1080/09513590601137004.
25. Reyes-Lopez R., Perez-Luque E., Malacara J.M. Metabolic, hormonal characteristics and genetic variants of TCF7L2 associated with development of gestational diabetes mellitus in Mexican women. Diab/Metabol Res Rev. 2014;30(8):701–706. DOI:10.1002/dmrr.2538.
26. Pacini G., Tura A., Winhofer Y., Kautzky-Willer A. Incretin Effect in Women with Former Gestational Diabetes within a Short Period after Delivery. Int J Endocrinol. 2012;1–4. DOI:10.1155/2012/247392.
27. Ratner R.E., Christophi C.A., Metzger B.E. et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(12):4774–4779. DOI:10.1210/jc.2008-0772.7.
28. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009;373:1773–1779. DOI:10.1016/s0140-6736(09)60731-5.
29. Angueira A.R., Ludvik A.E., Reddy T.E. et al. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. Diabetes. 2015;64(2):327–334. DOI: 10.2337/db14-0877.
30. Kim C., Newton K.M., Knopp R.H. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care. 2002;25(10):1862–1868.
31. Metzger B.E., Cho N.H., Roston S.M., Radvany R. Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 1993;16(12):1598–1605.
32. Себко Т.В., Доброхотова Ю.Э., Иванова Т.А. и др. Генетические маркеры инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете. Сахарный диабет. 2009;4:38–41. [Sebko T.V., Dobrokhotova Yu.E., Ivanova T.A. et al. Genetic markers of insulin resistance in gestational diabetes. Diabetes Mellitus. 2009;(4):38–41 (in Russ.).]
33. Гвоздев А.А., Королькова А.А. Факторы риска и прогнозирования гестационного сахарного диабета. Вестник РГМУ. 2014;2:8. [Gvozdev A.A., Korol'kova A.A. Faktory riska i prognozirovaniya gestacionnogo saharnogo diabeta. Vestnik RGMU. 2014;(2):8 (in Russ.).]
34. Wu L., Cui L., Tam W.H. et al. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis. Sci Rep. 2016;6:30539. DOI: 10.1038/srep30539.
35. Tong Y., Lin Y., Zhang Y. et al. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. BMC Med Genet. 2009;10(15):1–25. DOI:10.1186/1471-2350-10-15.
36. Luo Y.Y., Wang H.Y., Han X.Y. et al. Meta-analysis of the association between SNPs in TCF7L2 and type 2 diabetes in East Asian population. Diab Res Clin Pract. 2009;85(2):139–146. DOI:10.1016/j.diabres.2009.04.024.
37. Kang S., Xie Z., Zhang D. Association of the rs7903146 polymorphism in transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Gynecol Endocrinol. 2013;29(10):873–877. DOI:10.3109/09513590.2013.813469.
38. Kwak S.H., Jang H.C., Park K.S. Finding genetic risk factors of gestational diabetes. Genomics Inform. 2012;10(4):239–243. DOI: 10.5808/GI.2012.10.4.239.
39. Huopio H., Cederberg H. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. Eur J Endocrinol. 2013;169(3):291–297. DOI:10.1530/eje-13-0286.
40. Себко Т.В., Доброхотова Ю.Э., Иванова Т.А. и др. Генетические маркеры инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете. Сахарный диабет. 2009;4:38–41. [Sebko T.V., Dobrokhotova Yu.E., Ivanova T.A. et al. Genetic markers of insulin resistance in gestational diabetes. Diabetes Mellitus. 2009;(4):38–41 (in Russ.).]
41. Chen Y., Liao W.X., Roy A.C. et al. Mitochondrial gene mutations in gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2000;48:29–35. DOI: 10.1016/S0168-8227(99)00138-2.
42. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета. Сахарный диабет. 2011;14(1):20–27. [Kuraeva T.L., Zil'berman L.I., Titovich E.V., Peterkova V.A. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2011;14(1):20–27 (in Russ.). DOI: 10.14341/2072-0351-6246.
43. Colom C., Corcoy R. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24(4):605615. DOI: 10.1016/j.beem.2010.05.008.
44. Rissanen P., Markkanen A., Kärkkäinen P. et al. Sulfonylurea receptor 1 gene variants are associated with gestational diabetes and type 2 diabetes but not with altered secretion of insulin. Diabetes Care. 2000;23:70–73. DOI: 10.2337/diacare.23.1.70.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>