

УДК 616.379-008.64-092

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА****Киселева А.Г., Ануфриева Е.И., Макеева А.В.***ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»,
Воронеж, e-mail: alina.kiseleva.03@bk.ru*

Статья посвящена изучению гестационного сахарного диабета, развивающегося у женщин во время беременности и характеризующегося переходящей формой диабета, вызванной резистентностью к инсулину и дисфункцией бета-клеток поджелудочной железы во время беременности. Гестационный сахарный диабет считается одним из основных препятствий на пути к улучшению здоровья матерей и детей. Примерно 7% беременностей в Российской Федерации сопровождается развитием данного заболевания. Рассмотрены патофизиологические процессы, лежащие в основе развития данного заболевания, а также основные методы диагностики и принципы лечения данного состояния. Распространенность гестационного сахарного диабета стремительно растет во всем мире. Это связано с ожирением среди женщин, распространенностью инфекционных агентов, увеличением возраста рожениц, неблагоприятной экологической обстановкой. Данное заболевание относится к группе кардиометаболических заболеваний, которые впоследствии передаются от поколения в поколение, что говорит об острой необходимости развития методов профилактики, диагностики и лечения данного заболевания. Гестационный сахарный диабет негативно влияет как на организм женщины, так и на плод. У беременной повышается риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, атеросклероза, дислипидемий, гипертонической болезни, тромбозов, цереброваскулярных заболеваний. К осложнениям, развивающимся у плода, относятся развитие диабетических фетопатий, макросомия, возникновение респираторного дистресс-синдрома. Профилактика и ранняя диагностика заболевания сводят развитие осложнений в организме матери и ребенка к минимуму, поэтому очень важно изучение механизмов развития гестационного сахарного диабета.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, инсулин, инсулинорезистентность, глюкоза, бета-клетки поджелудочной железы, гликемия, беременность

**PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS
OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT****Kiseleva A.G., Anufrieva E.I., Makeeva A.V.***Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh,
e-mail: alina.kiseleva.03@bk.ru*

The article is devoted to the study of gestational diabetes mellitus, which develops in women during pregnancy and is characterized by a transitional form of diabetes caused by insulin resistance and beta-cell dysfunction of the pancreas during pregnancy. Diabetes mellitus during pregnancy is considered one of the main obstacles to improving maternal and child health. Approximately 7% of pregnancies in the Russian Federation are accompanied by the development of this disease. The pathophysiological processes underlying the development of this disease, as well as the main diagnostic methods and principles of treatment of this condition are considered. The prevalence of pregnant diabetes is rapidly increasing worldwide. This is due to obesity among women, spread of infectious agents, the growing of pregnant women, adverse environmental conditions. This disease belongs to a group of cardiometabolic diseases that are subsequently transmitted from generation to generation, which indicates the urgent need for developing methods of prevention, diagnosis and treatment of this disease. Diabetes mellitus during pregnancy has a negative effect on both the woman and the fetus. Pregnant woman has an increased risk of developing diseases of the cardiovascular system, atherosclerosis, dyslipidemia, hypertension, thromboembolism, cerebrovascular diseases. Complications developing in the fetus include diabetic fetopathy, macrosomia, respiratory syndrome. Prevention and early diagnosis of the disease minimize the development of complications in mother and child, so it is very important to study the mechanisms of gestational diabetes mellitus.

Keywords: gestational diabetes mellitus, insulin, insulin resistance, glucose, pancreatic beta cells, glycemia, pregnancy

Введение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – заболевание беременных женщин, которое характеризуется впервые выявленной гипергликемией и инсулинорезистентностью,

но не соответствующее критериям сахарного диабета (СД). В настоящее время ГСД является серьезной проблемой, которая угрожает здоровью и жизни, как беременной женщины, так и плоду [1].

Цель исследования – изучение патофизиологических процессов, лежащих в основе развития ГСД, и влияние заболевания на организм беременной женщины и плода.

Материалы и методы исследования

Был проведён обзор и анализ литературы по выбранной теме за последние 34 года. При этом были использованы поисковая система «E-library», «Pubmed». Статьи, выбранные для рассмотрения и анализа содержали доказательную и клиническую базы по наиболее современным и актуальным данным.

Результаты исследования и их обсуждение

Впервые ГСД был описан Бенневицем в 1824 году в Германии, следующие случаи были зафиксированы в Соединенном Королевстве и США, где сообщалось о высокой смертности новорожденных у женщин с СД, который развивался во время беременности. До 1964 года ученые предполагали, что у женщин во время беременности развивается СД 2 типа. Однако, в 1909 году, Уильямс назвал данное заболевание – «транзиторная глюкозурия во время беременности». Он же изучил, лежащие в основе патологии, физиологические и патофизиологические механизмы развития [2].

Опираясь на статистические данные, ГСД в структуре эндокринных заболеваний, развивающихся во время беременности, занимает лидирующую позицию. Согласно данным исследования Международной диабетической федерации за 2021 год, распространенность данной патологии выросла с 2-4% до 7-22% [3], всего за 2021 год было зарегистрировано 21,1 млн (16,7%) случаев развития у беременных нарушений углеводного обмена, в том числе и ГСД, стоит отметить, что 1 из 6 новорожденных родился от матери, у которой во время беременности развился ГСД [4].

Большое значение в развитии ГСД имеет расовая принадлежность. Доказано, что распространенность ГСД в: Северной Африке – 15,2%, в Южной Африке – 10,8%, в Юго-Восточной Азии – 15%, в Южной и Центральной Америке – 11,2%, в России – 7%, в Европе – 6,1%, в странах Ближнего Востока – 15,7% (рис.1) [5].

Развитие ГСД в первом триместре беременности повышает вероятность самопроизвольного прерывания беременности, возникновения врожденных пороков мозговых структур, центральной нервной системы и сердца плода. При возникновении патологии на поздних сроках беременности у плода возможно развитие гиперинсулинемии, диабетической фетопатии и чрезмерный рост плода [6].

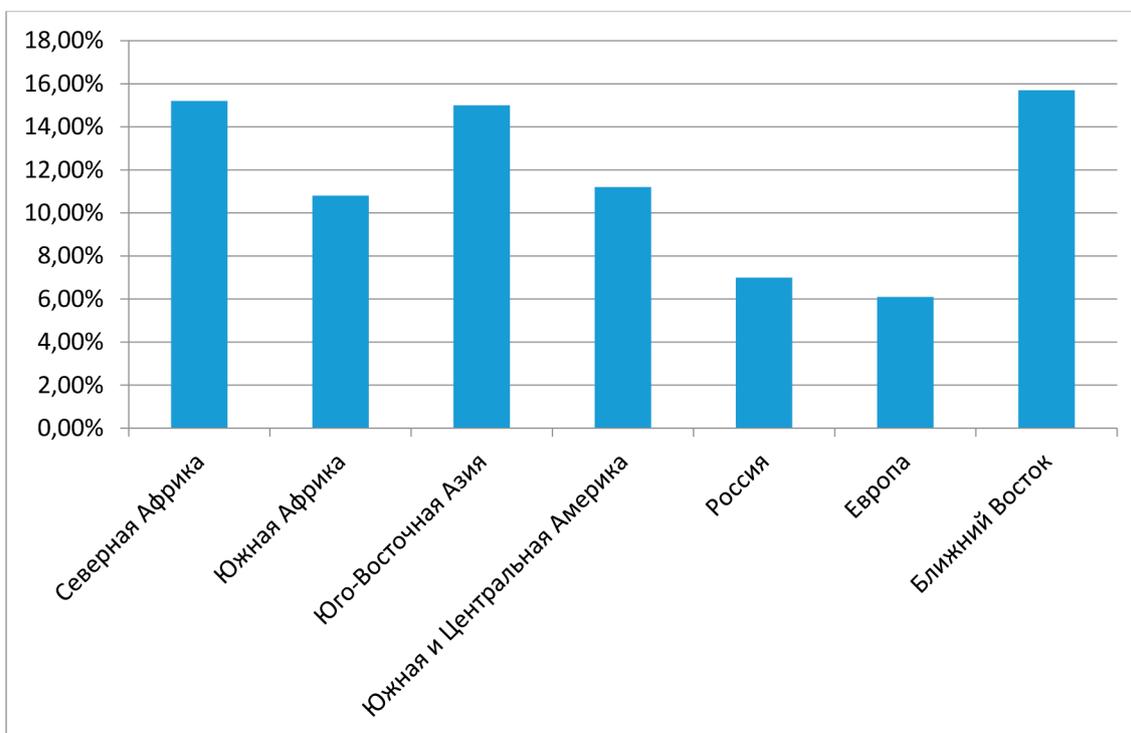


Рис. 1. Распространенность гестационного сахарного диабета



Рис. 2. Факторы риска развития гестационного сахарного диабета

У беременной женщины происходит развитие инсулинорезистентности, вследствие изменений в углеводном обмене, обусловленные секрецией гормонов. Фактором риска развития резистентности клеток к инсулину является увеличение веса во время или ещё до беременности. Ожирение обусловлено ускорением липолиза в организме женщины. Повышение уровня свободных жирных кислот, возникающее у матери усугубляет инсулинорезистентность за счет ингибирования поглощения глюкозы и стимуляции глюконеогенеза в печени (рис. 2) [7]. Повышенная инсулинорезистентность беременной женщины приводит к повышению уровня глюкозы после приема пищи и увеличению облегченной диффузии через плаценту, что приводит к большей доступности глюкозы для плода. Рост инсулинорезистентности приводит к тому, что тестирование на ГСД откладывается, обычно инсулинорезистентность приходится на середину второго и конец третьего триместра беременности [2].

При ожирении развивается инсулинорезистентность, в результате уменьшения количества рецепторов на поверхности клеток к инсулину. Это приводит к снижению эффектов инсулина. Происходит увеличение адипоцита в объеме, в связи с чем и уменьшается число рецепторов и снижение чувствительности жировой ткани к действию инсулина. Повышенный уровень секреции и пролиферации инсулина бета-клетками поджелудочной железы регулируется плацентарными гормонами, которые выделяются для ро-

ста плода. Снижение усвоения глюкозы, усиление глюконеогенеза в печени и гипергликемия во время беременности возникают вследствие роста резистентности мышечных и жировых клеток к инсулину, что приводит к развитию ГСД [8]. Данное патологическое состояние проявляется декомпенсацией бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению секреции инсулина [9]. Этот процесс сопровождается развитием гиперлипидемии, в результате развивается липотоксическое повреждение бета-клеток поджелудочной железы, а это ещё больше снижает выработку инсулина. Также снижение усвоения глюкозы, глюконеогенеза и гипергликемия могут развиваться в результате недостаточной гиперплазии бета-клеток поджелудочной железы [9, 10].

Увеличение инкретинов сопровождается стимуляцией секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы. К инкретинам, которые оказывают такое влияние, относятся гастроингибирующий пептид и глюкогоноподобный пептид-1. ГСД развивается при ненормальной секреции инкретинов. Их секреция увеличивается в результате активации компенсаторных процессов, которые направлены на противодействие резистентности к глюкогоноподобному пептиду-1 [11]. В норме, инкретины вырабатываются в ответ на поступление глюкозы и стимулируют работу бета-клеток поджелудочной железы. Эти вещества предотвращают чрезмерный рост плода, и обеспечивают компенсаторные функции организма [12].



Рис. 3. Причины развития гестационного сахарного диабета



Рис. 4. Диагностика нарушений углеводного обмена во время беременности

Выявлены генетические маркёры, в присутствии которых риск развития ГСД возрастает в несколько раз. К таким маркёрам относятся: гены, связанные с нарушением секреции инсулина – ген транскрипционного фактора 7, субъединица-1 циклинза-зависимой киназы типа 5, ген MT-DN1 [13]. Данные гены кодируют рецептор бета-катенина, который отвечает за регуляцию секреции проглюкагона. Функцией данного белка является регуляция созревания бета-клеток поджелудочной железы, а также секреция гранул инсулина в кровотоки (рис. 3) [14].

Гены, регулирующие липидный обмен – ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением; ген-энхансер белка трансдукцина; ген, регулирующий активность глюкозо-6-фосфатазы. Эти гены находятся в эпителии тонкой кишки, с их помощью происходит всасывание жиров. Помимо этого, гены ответственны за регуляцию потребления энергии, подавление липолиза [15]. Гены, связанные с дефектом действия инсулина и нарушением инсулинового сигнала – ген субстрата инсулинового рецептора СИР-1. Данный ген связан с дефектом действия инсулина и нарушением проведения инсулинового сигнала [16].

Основными микроэлементами, влияющими на развитие ГСД, являются магний и железо, витамин Д. С дефицитом маг-

ния связано развитие ожирения у беременных женщин. Механизмом развития является нарушение регуляции метаболизма глюкозы и инсулина, что влияет на активность тирозинкиназы рецептора инсулина, который регулирует транспорт глюкозы. В свою очередь дефицит железа стимулирует выработку воспалительных цитокинов, которые увеличивают инсулинорезистентность клеток. Недостаток витамина Д снижает секрецию инсулина, негативно влияет на липидный профиль, уровень глюкозы и С-пептида [17].

Во время беременности количество глюкозы крови должно находиться на более низком уровне в сравнении с не беременными женщинами. Такой уровень глюкозы поддерживается повышенной секрецией инсулина. Этот процесс направлен на адаптацию организма к своему новому состоянию. Количество секретируемого инсулина по сравнению с нормой увеличивается на 200-250%, только в этом случае уровень глюкозы остается в пределах нормы [18].

ГСД может проявляться клинически уже в первом триместре беременности, имитируя токсикоз. Пациентки могут жаловаться на ксеростомию, полидипсию, полиурию, изменения аппетита (как повышение, так и снижение), астению, кожный зуд, особенно в области промежности, увеличение мас-

сы тела, бессонницу. Также женщины отмечают учащение гнойничковых поражений кожи и фурункулёз. Если у женщины углеводный обмен был нарушен ещё до наступления беременности, то часто развиваются нарушения зрения, отёки нижних конечностей, снижение чувствительности нижних конечностей [19].

При постановке диагноза ГСД основные лечебные мероприятия направлены на модификацию образа жизни, а именно диетотерапия с полным исключением легко усваиваемых углеводов и ограничением жиров, а также физическая активность, интенсивность которой определяется сроком беременности. Необходим постоянный контроль уровня глюкозы в крови (рис. 4) [19].

Применение инсулина показано только при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок в отношении нормализации уровня глюкозы в крови [9].

После родов, у женщин, которым был поставлен диагноз ГСД, проводится мониторинг уровня глюкозы в крови. Если цифры гликемии в норме, то рекомендуется проводить мониторинг 1 раз в год, при повышенном значении – исследование проводится каждые 3 месяца с дальнейшей консультацией специалиста. Также постоянному контролю подвергаются дети, мать которых во время родов перенесла ГСД [1].

Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что патогенез развития ГСД разнообразен и сложен. Активные методы профилактики, лечения и ранней диагностики могут быть разработаны на основании тщательных исследований молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов развития нарушений углеводного обмена.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М. В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (11-й выпуск). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. С. 236.
2. Sweeting A., Wong J., Murphy H.R., Ross G.P. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus // *Endocr. Rev.* 2022. Vol. 43. No. 5. P. 763-793. DOI: 10.1210/edrv/bnac003.
3. Abu Samra N., Jelinek H.F., Alsafar H., Asghar F., Seoud M., Hussein S.M., Mubarak H.M., Anwar S., Memon M., Afify N., Manzoor R., Al-Homedi Z., Osman W. Genomics and Epigenomics of Gestational Diabetes Mellitus: Understanding the Molecular Pathways of the Disease Pathogenesis // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. No. 7. P. 7. DOI: 10.3390/ijms23073514.
4. Ушанова Ф.О. Роль гормонально-метаболических нарушений в развитие гестационного сахарного диабета: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2022. 163 с.
5. Buchanan T.A., Kitzmiller J.L. Metabolic interactions of diabetes and pregnancy // *Annu Rev Med.* 1994. Vol. 45. P. 245-260. DOI: 10.1146/annurev.med.45.1.245.
6. Кишкун А.А., Беганская Л.А. Клиническая лабораторная диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 784 с.
7. Boden G., Chen X., Ruiz J., White J.V., Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 93. No. 6. P. 46. DOI: 10.1172/JCI117252.
8. Schürfeld R., Baratashvili E., Würfel M., Blüher M., Stumvoll M., Tönjes A., Ebert T. Circulating acyl-CoA-binding protein/diazepam-binding inhibitor in gestational diabetes mellitus // *Reprod Biol. Endocrinol.* 2022. Vol. 21. No. 1. P. 96. DOI: 10.1186/s12958-023-01152-z.
9. Liu J., Song G., Meng T., Zhao G., Guo S. Weight retention at six weeks postpartum and the risk of gestational diabetes mellitus in a second pregnancy // *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019. Vol. 19. No. 1. P. 272. DOI: 10.1186/s12884-019-2423-3.
10. Napso T., Yong H.E.J., Lopez-Tello J., Sferuzzi-Perri A.N. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation // *Front Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 91. DOI: 10.3389/fphys.2018.01091.
11. Rodríguez-López M., Cruz-Lemini M., Valenzuela-Alcaraz B., Garcia-Otero L., Sitges M., Bijns B., Gratacós E., Crispí F. Descriptive analysis of different phenotypes of cardiac remodeling in fetal growth restriction // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 50. No. 2. P. 641-653. DOI: 10.1002/uog.17541.
12. Plows J.F., Stanley J.L., Baker P.N., Reynolds C.M., Vickers M.H. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. No. 11. P. 33-42. DOI: 10.3390/ijms19113342.
13. Bomba-Opon D., Wielgos M., Szymanska M., Bablok L. Effects of free fatty acids on the course of gestational diabetes mellitus // *Neuro Endocrinol Lett.* 2006. Vol. 27. No. 1. P. 277-280.
14. Sletner L., Jenum A.K., Yajnik C.S., Mørkrid K., Nakstad B., Rognerud-Jensen O.H., Birkeland K.I., Vangen S. Fetal growth trajectories in pregnancies of European and South Asian mothers with and without gestational diabetes, a population-based cohort study // *PLoS One.* 2017. P. 3. DOI: 10.1371/journal.pone.0172946.
15. Nielsen J.H., Galsgaard E.D., Møldrup A., Friedrichsen B.N., Billestrup N., Hansen J.A., Lee Y.C., Carlsson C. Regulation of beta-cell mass by hormones and growth factors // *Diabetes.* 2001. Vol. 50. No. 1. P. 9-25. DOI: 10.2337/diabetes.50.2007.
16. Sorenson R.L., Brelje T.C. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: beta-cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones // *Horm Metab Res.* 1997. Vol. 29. No. 6. P. 9-25. DOI: 10.1055/s-2007-979040.
17. Parsons J.A., Brelje T.C., Sorenson R.L. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion // *Endocrinology.* 1992. Vol. 130. No. 3. P. 66. DOI: 10.1210/endo.130.3.1537300.
18. Negrato C.A., Gomes M.B. Historical facts of screening and diagnosing diabetes in pregnancy // *Diabetol Metab Syndr.* 2014. Vol. 6. No. 59. P. 5. DOI: 10.1186/1758-5996-5-22.
19. Lam K.S., Li D.F., Lauder I.J., Lee C.P., Kung A.W., Ma J.T. Prediction of persistent carbohydrate intolerance in patients with gestational diabetes // *Diabetes Res Clin Pract.* 1991. Vol. 12. No. 3. P. 181-186. DOI: 10.1016/0168-8227(91)90075-o.