

ПАТОГЕНЕЗ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИБЕТА

Троценко В.Д.¹, Макеева А.В.¹

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, email: trotsenkoveronica@yandex.ru

Гестационный сахарный диабет - это заболевание, которое характеризуется впервые выявленной гипергликемией, не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета. Он является одним из самых распространенных метаболических осложнений при беременности. В России число женщин с гестационным сахарным диабетом каждый год неуклонно растет, в период с 2013 по 2023 год заболеваемость возросла с 5,1 до 7,8 случаев на 1000 родов. В данной статье представлены основные патогенетические факторы в развитии гестационного сахарного диабета. Целью работы явился обзор литературных источников за последние 5 лет. В качестве материалов использовались данные отечественных и зарубежных статей по данной теме или связанной с ней. В статье описана роль плацентарных гормонов в развитии инсулинорезистентности, а также механизмы генетической регуляции гестационного сахарного диабета. Выявлена взаимосвязь между материнской микрофлорой и нарушением углеводного обмена. Понимание особенностей патогенеза гестационного сахарного диабета позволит своевременно диагностировать и вовремя начать лечение, что важно для предупреждения возникновения осложнений для матери и плода как во время родов, так и в будущем.

Ключевые слова: беременность, гестационный сахарный диабет, патогенез, метаболизм, плацента

PATOGENESIS OF GESTATIONAL DIBETES MELITUS

Trotsenko V.D.¹, Makeeva A.V.¹

¹ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, email: trotsenkoveronica@yandex.ru

Gestational diabetes mellitus is a disease characterized by newly diagnosed hyperglycemia that does not meet the criteria of "manifest" diabetes mellitus. It is one of the most widespread metabolic complications during pregnancy. In Russia, the number of women with gestational diabetes mellitus is steadily increasing every year, in the period from 2013 to 2023, the incidence increased from 5.1 to 7.8 cases per 1000 births. This article presents the main pathogenetic factors in the development of gestational diabetes mellitus. The purpose of the work was a review of literary sources over the past 5 years. Data from domestic and foreign articles on this topic or related to it were used as materials. The article describes the role of placental hormones in the development of insulin resistance. The mechanisms of genetic regulation of gestational diabetes mellitus are described. The relationship between maternal microflora and impaired carbohydrate metabolism was also revealed. Understanding the features of the pathogenesis of gestational diabetes mellitus will allow timely diagnosis and timely initiation of treatment, which is important to prevent complications for the mother and fetus both during childbirth and in the future.

Keywords: pregnancy, gestational diabetes mellitus, pathogenesis, metabolism, placenta

Введение. Гестационный сахарный диабет (ГСД) - одно из самых распространенных метаболических осложнений при беременности. Частота встречаемости зависит от региона и в среднем на 2021 год по данным IDF составляет 17% среди беременных женщин во всем мире [1]. В России число женщин с ГСД каждый год неуклонно растет, в период с 2013 по 2023 год заболеваемость возросла с 5,1 до 7,8 случаев на 1000 родов [2].

Целью работы явился обзор современных литературных источников о патогенезе гестационного сахарного диабета.

В качестве **материалов** для исследования использовались данные литературных источников за последние 5 лет.

ГСД - заболевание, характеризующееся впервые выявленной гипергликемией, не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета [3]. ГСД приводит к

значительному повышению риска не только для здоровья матери, но и для плода. К непосредственным осложнениям во время беременности относятся высокое артериальное давление и преэклампсия, необходимость кесаревого сечения [4]. В долгосрочной перспективе данное осложнение увеличивает вероятность возникновения у матери сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, также возможно возникновение нарушений обмена глюкозы при последующих беременностях. ГСД во многих случаях приводит к недоношенности и риску преждевременных родов.

К врожденным осложнениям со стороны плода относятся аномалии развития, гипогликемия, макросомия и родовые травмы. В детском возрасте повышается вероятность возникновения сахарного диабета 1 и 2 типа, а также снижается эффективность иммунного ответа [4].

ГСД может возникнуть на любом сроке беременности, но чаще выявляется во втором или третьем триместре. Этиология до сих пор до конца не изучена. Выявлено, что во многом влияют факторы окружающей среды, такие как материнский стресс, физическая активность и питание. В ходе исследований выявлено, что вероятность ГСД возрастает при наличии избыточной массы тела матери ($ИМТ > 30$), при многоплодной беременности, а также, если возраст превышает 25 лет [5].

Глюкоза крови проходит через плаценту и является основным источником энергии для развивающегося плода. В связи с этим происходят изменения в обмене углеводов в организме матери. Высокая потребность плода в питательных веществах особенно во второй половине беременности приводит к активации в печени глюконеогенеза, повышается распад гликогена, формируется гипергликемия, а также нарастает инсулинорезистентность. В ответ на гипергликемию повышается секреция инсулина поджелудочной железой [6].

По мере разрастания плаценты в крови повышается уровень контринсулярных гормонов: плацентарного лактогена, прогестерона, эстрогена, кортизола.

Эстроген и прогестерон повышают резистентность к инсулину уже на 6-й неделе беременности. Количество пролактина и плацентарного лактогена человека достигают максимума примерно на 10 неделе для удовлетворения более высоких потребностей в инсулине и дальнейшего повышения резистентности к инсулину.

Резистентность к инсулину достигает пика в третьем триместре беременности. Повышенное содержание циркулирующего прогестерона, пролактина, кортизола и плацентарного лактогена способствует инсулинорезистентности в адипоцитах и скелетных мышцах.

Механизм действия плацентарных гормонов заключается в нарушении сигнальной рецепции инсулина за счет изменения активности функциональных транспортеров глюкозы.

Активация фосфотидилинозитол-3-киназы и последующая активация сигнальных путей протеинкиназы В через субстрат инсулинового рецептора являются неотъемлемой частью инсулинопосредованной транслокации основного переносчика глюкозы — GLUT-4.

Высокий уровень кортизола помогает справиться с резистентностью к инсулину, необходимой для замедленного клиренса глюкозы.

Однако, результаты исследований о роли гормонов в развитии ГСД не однозначны и нельзя утверждать, что изменения гормонального фона играют ключевую роль в развитии метаболических нарушений [7,8].

В ходе исследований выявлено влияние ряда генов, таких как SLC30A8, IRS1, TCF7L2.

SLC30A8, также известный как транспортер цинка, является ключевым геном, участвующим в патогенезе ГСД. Этот ген регулирует гомеостаз цинка, способствуя транспортировке цинка в бета-клетки поджелудочной железы, что имеет решающее значение для синтеза и секреции инсулина. Несколько исследований показали, что вариации гена SLC30A8 влияют на восприимчивость к ГСД. Вариации SLC30A8 были связаны с повышенным риском развития ГСД. Специфические однонуклеотидные полиморфизмы в гене изменяют структуру и функцию белка, нарушая транспортировку цинка, а вместе с ним секрецию инсулина. Следовательно, нарушение выработки инсулина приводит к повышению уровня глюкозы во время беременности, что способствует диагностике ГСД.

Ген IRS1 играет роль в передаче сигналов инсулина, при этом генетические вариации связаны с резистентностью к инсулину, что является ключевым фактором в развитии ГСД. Ген IRS1 кодирует белок IRS1, имеющий решающее значение для передачи сигналов инсулина и регуляции метаболизма глюкозы. Тем не менее, мутации или вариации IRS1 могут нарушить эти сигнальные пути, что приводит к нарушению действия инсулина.

Кроме того, IRS1 регулирует активность инсулина в различных тканях, включая мышцы, жировую ткань и бета-клетки поджелудочной железы, подчеркивая его роль в регуляции глюкозы.

TCF7L2 является широко изученным генетическим фактором, участвующим в снижении секреции инсулина и повышенном риске развития ГСД. Это был первый локус, точно идентифицированный с помощью исследований геномной связи, и считается наиболее влиятельным локусом для риска развития сахарного диабета 2 типа.

Одним из важнейших ферментов, участвующих в регулировании поглощения и хранения глюкозы, является глюкокиназа. Кроме того, регуляторный белок глюкокиназы был идентифицирован как фактор, ограничивающий скорость глюкокиназы. Глюкокиназа и ее регуляторный белок работают в тандеме для поддержания гомеостаза глюкозы.

В 2024 году Ray G.W. и коллеги обнаружили, что дисфункция клеток и снижение секреции инсулина связаны с CDKAL1. Эти генетические вариации могут привести к нарушениям обмена глюкозы во время беременности, что потенциально может спровоцировать повышение его уровня. Ген CDKAL1 кодирует циклин-зависимую киназу 5, регуляторный субъединичный ассоциированный белок 1, они играют решающую роль в патофизиологии дисфункции β -клеток и предрасположенности к сахарному диабету 2 типа [9].

ГСД часто связан с нарушением липидного обмена. Высокий уровень триглицеридов и низкий уровень холестерина ЛПВП на ранних сроках беременности увеличивают риск развития ГСД на более поздних сроках беременности.

При ожирении избыточная жировая ткань обладает эндокринной функцией. Адипоциты могут выделять адипокины- гормоноподобные вещества. Ряд этих соединений может быть вовлечен в прогрессирование ГСД.

Лептин, гормон производный из адипоцитов, может также продуцироваться яичниками и плацентой, что влияет на метаболизм глюкозы путем ингибирования действия инсулина. Противоположное действие оказывает белок адипонектин, он обладает противовоспалительным эффектом и повышает чувствительность периферических тканей к инсулину. Однако выявлено, что при ГСД уровень адипонектина снижается в связи с действием ФНО- α и других провоспалительных медиаторов, которые подавляют транскрипцию адипонектина в адипоцитах, что может объяснить низкие уровни сывороточного адипонектина при ГСД [8,10].

В патогенезе ГСД играет роль микрофлора материнского организма. Считается, что изменения в микробиоме кишечника могут привести к повышению проницаемости кишечника, что позволяет переносить бактериальные компоненты в кровоток. В 2021 году в журнале *Biomedicine & Pharmacotherapy* авторами A. A. Choudhury и V. D. Rajeswari было показано, что бактериальные компоненты, такие как липополисахариды, активируют врожденную иммунную систему и способствуют высвобождению провоспалительных цитокинов. Провоспалительное состояние может способствовать резистентности к инсулину и нарушению толерантности к глюкозе. В дополнение к изменениям в микробиоме кишечника, выявлено, что изменения в микробиоме полости рта также связаны с развитием ГСД.

Исследования показали, что женщины с ГСД имеют более высокую численность патогенных бактерий в полости рта, которые продуцируют медиаторы воспаления, повышающие резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе [10].

Таким образом, ГСД полиэтиологичен, значительную роль в его развитии играет ожирение. При беременности нарастание инсулинорезистентности физиологично и

необходимо для обеспечения плода питательными веществами. Обмен веществ во многом зависит от гормонального фона, так как повышается секреция плацентарных гормонов. Изменения в метаболизме глюкозы регулируются на генетическом уровне. Необходимо учитывать также, что важную роль в развитии ГСД играет микрофлора материнского организма.

Список литературы

1. Global diabetes data report 2000 — 2045 [Электронный ресурс]. URL: <https://diabetesatlas.org/data/en/world/> (10.12.2024).
2. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. [Электронный ресурс]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf> (10.12.2024).
3. Рубрикатор клинических рекомендаций. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2?ysclid=m4aanlgy59602375494 (14.12.24).
4. Nakshine VS, Jogdand SD. A Comprehensive Review of Gestational Diabetes Mellitus: Impacts on Maternal Health, Fetal Development, Childhood Outcomes, and Long-Term Treatment Strategies. *Cureus*. 2023. vol. 15. no. 10. DOI:0.7759/cureus.47500(12.12.24).
5. Karami M, Mousavi SH, Rafiee M, Heidari R, Shahrokhi SZ. Biochemical and molecular biomarkers: unraveling their role in gestational diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2023. vol. 15. no. 1. P. 5. DOI:10.1186/s13098-023-00980-8.
6. Sharma AK, Singh S, Singh H, et al. Deep Insight of the Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Cells*. 2022. vol. 11. no. 17. DOI:10.3390/cells11172672(18.12.24).
7. Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Беспалова О.Н. Экзогенный прогестерон как фактор развития гестационного сахарного диабета // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. №19. Т. 1. С 38-45.
8. Brooke Armistead, Eugenia Johnson, Robert VanderKamp, Elzbieta Kula-Eversole, Leena Kadam, Sascha Drewlo, Hamid-Reza Kohan-Ghadr, Placental Regulation of Energy Homeostasis During Human Pregnancy. *Endocrinology*. 2020. vol. 161. no 7. DOI:<https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa076>(18.12.24).
9. Ray GW, Zeng Q, Kusi P, et al. Genetic and inflammatory factors underlying gestational diabetes mellitus: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. vol. 15. DOI:10.3389/fendo.2024.1399694(18.12.24).
10. Abbas Alam Choudhury, V. Devi Rajeswari, Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021. vol 143. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112183>(18.12.23).

11. Dias S, Pfeiffer C, Adam S. The Maternal Microbiome and Gestational Diabetes Mellitus: Cause and Effect. *Microorganisms*. 2023. vol. 11. no. 9. DOI:10.3390/microorganisms11092217(18.12.24).