

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-04>

## Гестационный сахарный диабет в условиях пандемии ожирения: особенности патогенеза

**О. Папышева**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,

**Г. Котайш**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,

**Т. Маяцкая**<sup>1</sup>,

**С. Сидорова**<sup>1</sup>,

**Е. Третьякова**<sup>1</sup>,

**Е. Девятова**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана

Департамента здравоохранения Москвы

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва

**E-mail:** suslatin1@mail.ru

*Приведены данные о ведущих аспектах патогенеза гестационного сахарного диабета (ГСД) в современных условиях. Пандемия ожирения привела не только к экспоненциальному росту частоты ГСД, но и к более ранней его манифестации. Инсулинорезистентность (ИР) на фоне ожирения, подерживая состояние метавоспаления, рассматривается как основной патогенетический фактор ГСД. Беременность в условиях преконцепционной ИР опасна отдаленными последствиями (в том числе ожирением, жировым гепатозом у потомства), формирующимися за счет механизмов эпигенетического программирования.*

**Ключевые слова:** эндокринология, гестационный сахарный диабет, инсулинорезистентность, метавоспаление, эпигенетическое программирование.

**Для цитирования:** Папышева О., Котайш Г., Маяцкая Т. и др. Гестационный сахарный диабет в условиях пандемии ожирения: особенности патогенеза // Врач. – 2019; 30 (1): 27–32. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-04>

**И**нсулинорезистентность (ИР) — критический и основной фактор патогенеза гестационного сахарного диабета (ГСД) [1, 2]. Наблюдающийся в настоящее время рост частоты ГСД происходит преимущественно за счет прегестационной ИР (у пациенток с ожирением, вспомогательными репродуктивными технологиями в анамнезе, поздней реализацией репродуктивной функции) [3]. Темпы распространения ГСД сравнимы с эпидемией, являющейся отражением еще более масштабного, пандемического роста частоты ожирения в XXI веке [2, 4].

### ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕСТАЦИОННОЙ ИР

Энергетический обмен плода определяется рядом условий: относительно невысоким напряжением кислорода в поступающей крови, наличием плацен-

тарного барьера, отсутствием собственных зрелых сформированных ферментных систем, необходимостью расходования липидов на пластические нужды. Поэтому филогенетически основной способ получения макроэнергетических соединений во внутриутробный период — это анаэробный гликолиз. В целом если для новорожденного основной вид получения энергии — катаболизм жиров, то для плода — катаболизм углеводов [5, 6].

Таким образом, высокая потребность плода в глюкозе, поступающей из крови матери, определяется: 1) преобладанием самого экономически невыгодного пути расходования углеводов на фоне высоких потребностей в энергообразовании (рост, органогенез); 2) потребностью в формировании насыщенных жирных кислот из углеводов (при синтезе сурфактанта, миелиновых оболочек, плазмалемм в целом, накоплении обычного и бурого жира); 3) необходимостью формирования запасов гликогена для обеспечения метаболизма в первые часы жизни [5].

Высокий уровень материнской глюкозы в поступающей плоду пуповинной крови обеспечивается за счет: 1) специфического механизма транспорта молекул глюкозы через плацентарный барьер (однаправленная облегченная диффузия с помощью переносчиков глюкозы GLUT 1, 3 в базальных плазмалеммах синцитиотрофобласта); 2) формирования состояния ИР в материнском организме; 3) вследствие роста клиренса инсулина [4, 6, 7]. Корень физиологической ИР многие исследователи видят в филогенетической целесообразности (теория «экономного генотипа») для выживания вида в условиях низкокалорийной, бедной углеводами диеты с периодами длительного голодания [8, 9]. Перевод организма матери в состояние быстрой утилизации глюкозы плодом некоторые авторы характеризуют как «ускоренное голодание», что обуславливает более низкие нормы гликемии натощак и постпрандиальной гликемии для беременных по сравнению с небеременными [1, 8].

Физиологическая ИР обеспечивается целым рядом механизмов, преимущественно контринсулярными гормонами плаценты (хорионическим гонадотропином, кортикотропином, плацентарным лактогеном, эстрогенами и прогестероном, рядом гипоталамоподобных гормонов), а также паракринными механизмами (в том числе адипокинами, такими как лептин, резистин), действием инсулиназы плаценты [10].

Роль паракринной цитокиновой регуляции для физиологической и осложненной беременности изучена достаточно полно [11–13]. Любые процессы межклеточных взаимодействий, инвазии трофобласта, супрессии материнского иммунного ответа на антигены плода, развитие родовой деятельности, немислимы без участия про- и противовоспалительных цитокинов [11]. При этом для обеспечения физиологических процессов прогрессирования беременности важны как

повышенный уровень цитокинов, так и соблюдение равновесия между семействами противовоспалительных (интерлейкин – ИЛ4, -10) и провоспалительных (ИЛ6, -8 лептин, фактор некроза опухоли- $\alpha$  – ФНО $\alpha$ ) агентов. Так, ИЛ6, ИЛ8, ФНО $\alpha$  используются как традиционные маркеры невынашивания и недонашивания беременности, тяжелого течения преэклампсии [10, 12].

Участие в формировании физиологической ИР при беременности – лишь одно из направлений действия провоспалительных цитокинов. Ряд авторов, исследуя уровни провоспалительных цитокинов различных классов, выявили их связь с физиологической ИР (повышенный уровень С-пептида) при нормально протекающей беременности [7, 10, 11].

При этом S. Rifas-Shiman и соавт. [11] отмечали преимущественное увеличение уровня лептина во II триместре (пик физиологической ИР), по сравнению с двумя другими. Что же касается пациенток с ГСД, то С. Powe [13] определил, что маркеры ИР (высокий уровень НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и провоспалительные факторы (С-реактивный белок, ФНО $\alpha$ , адипонектин, лептин) у них повышены уже в I триместре.

Функциональная активность систем фетоплацентарного комплекса гораздо выше, чем подобных регуляторных механизмов в организме матери. Это объясняет факт увеличения физиологической ИР, а также ухудшения течения прегестационного СД именно со II триместра беременности, когда происходят процессы формирования плаценты [10]. В то же время наличие высокой ИР у беременных с ГСД, начиная с I триместра, свидетельствует о ее прекоцепционном характере [14, 15].

Как было показано в модели физиологической ИР, контринсулярные гормоны плаценты, и в первую очередь плацентарный лактоген, подавляют киназный каскад инсулина в скелетных мышцах и жировой ткани, инактивируя его действие [19]. Снижение примерно с 36 нед гестации основных функций плаценты, в том числе синтеза гормонов, оказывающих контринсулярное действие, цитокинов и прочих регуляторных веществ коррелирует с физиологическим снижением ИР [2, 10].

### ГСД НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ: СОСТОЯНИЕ СИСТЕМОГО МЕТАВОСПАЛЕНИЯ

В современных урбанистических реалиях многочисленные факторы способствуют изменению филогенетически обоснованного характера ИР на патологический. Проблема голодания, направившая формирование биологических систем человека против потери массы тела («генотип развития»), сменилась проблемой потребления [16]. Пожалуй, наиболее значимый фактор – это пандемия ожирения с уже существующей прегестационной ИР [17].

Так, если частота ГСД в общей популяции беременных, по данным литературы, находится в среднем в пределах 2,0–8,0%, то среди пациенток с ожирением она значительно выше (от 15,3 до 42,0%) [17–19]. Согласно исследованию A. Reichelt и соавт. [20], за последние 20 лет пандемия ожирения изменила профиль пациенток с ГСД, увеличив долю страдающих прегестационным ожирением вдвое. Таким образом, прегестационное ожирение и ГСД формируют своеобразный «патологический дуэт».

При ожирении задействованы основные механизмы ИР: снижение количества или аффинности рецепторов (рецепторный уровень), нарушение транспорта с помощью трансмембранных переносчиков (класс GLUT), нарушение передачи сигнала и фосфорилирования (пострецепторный уровень). В итоге происходит снижение инсулинстимулированного транспорта глюкозы в ткани, в первую очередь – жировую и мышечную [21].

Большая роль в патогенезе ИР, по данным литературы, отводится хроническому окислительному и метаболическому стрессу. Пациентка с ожирением (особенно абдоминального типа) вступает в беременность с патологически увеличенными в размерах, а соответственно, более агрессивными эндокринно и паракринно адипоцитами [22]. Рост в размерах либо увеличение количества адипоцитов (преимущественно для ювенильных форм) ассоциировано и с увеличением количества провоспалительных макрофагов жировой ткани. В итоге наблюдается повышенная продукция макрофагами провоспалительных цитокинов, состояние перманентного воспаления (метавоспаление [23, 24]). Среди продуцируемых жировой тканью тучных людей провоспалительных цитокинов выделяют: семейство интерлейкинов (ИЛ6, -8, -1 $\beta$ ), ФНО $\alpha$ , фактор роста нервов, резистин, активные формы кислорода и азота и др. [21, 25].

Непосредственными активаторами макрофагов, запускающих воспалительный каскад, выступают свободные жирные кислоты – СЖК (их высокому уровню отводится основная роль), индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF1), продукты распада адипоцитов – молекулы DAMPs (молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением). Данные исходные активаторы, действуя через Toll-подобные рецепторы (TLR4) «включают», в свою очередь, внутриклеточную серинкиназу, ответственную за фосфорилирование молекулы субстрата инсулинового рецептора (IRS1), в результате чего нарушается внутриклеточная передача сигнала от молекулы инсулина, связавшейся со специфическим рецептором плазмалеммы [25].

Таким образом, провоспалительные цитокины являются пострецепторными блокаторами сигнала инсулина. В итоге формируется высокий уровень СЖК в плазме крови, поддерживаемый избыточным поступлением нутриентов на фоне патологической

модели пищевого поведения. Хронически повышенная гликемия, действуя через неферментативное гликирование белков и липидов, в конечном итоге также активирует ядерный транскрипционный фактор NF-κB [26, 27].

Данный процесс замыкается в своеобразный порочный круг: высокий уровень СЖК, состояние липотоксичности, в свою очередь, стимулирует не менее 125 провоспалительных факторов транскрипции (через активацию преимущественно TLR, ответственных за индукцию активности семейства цитоплазматических транскрипционных белков NF-κB) [23]. Регуляторная роль активации гетеродимерного комплекса NF-κB доказана для ревматоидных заболеваний, процессов, сопровождающихся неоваскуляризацией, для СД типа 2 (СД2), демиелинизирующих и ряда онкологических заболеваний и пр. [26, 28]. Не будет преувеличением сказать, что беременность на фоне абдоминального ожирения открывает «ящик Пандоры» для целого ряда обменных и аутоиммунных заболеваний, поддерживая состояние метавоспаления [23, 28]. Неправильное пищевое поведение с избыточным поступлением нутриентов (избыток глюкозы, насыщенных СЖК) приводят к активации комплекса белков NF-κB [25].

Данный патогенетический механизм включается и в условиях ИР при ГСД. Действительно, в исследованиях Н. Feng и соавт. [27], М. Kuzmick и соавт. [29] подтверждено усиление экспрессии фактора NF-κB в клетках синцитиотрофобласта и мононуклеарах периферической крови при ГСД по сравнению с показателем у здоровых беременных с нормальной массой тела.

Аналогичность механизмов ИР при физиологической беременности и СД2, а также при абдоминальном ожирении отмечается рядом авторов [30, 31]. У беременных с ожирением более высокий уровень провоспалительных цитокинов, чем у пациенток с нормальной массой тела [31, 32]. Беременность при ГСД, ожирении и избыточном питании протекает на фоне резкого подавления киназного пострецепторного каскада инсулина в мышечной, жировой и других тканях, при снижении окислительных процессов в митохондриях (нарушение работы митохондриальной дезацетилазы, кальциевых каналов). В итоге отмечается снижение окислительных способностей и толерантности к физической нагрузке [21].

Крайне важен тип распределения жировой ткани у беременной. Так, адипоциты висцеральной жировой ткани при абдоминальном типе ожирения имеют низкую плотность рецепторов к инсулину, что позволяет рассматривать абдоминальное ожирение как самостоятельный фактор риска СД2 и близкого ему по патогенезу ГСД [4].

Таким образом, пациентки с ожирением, а также ГСД в анамнезе, вступают в беременность с предсу-

ществующей ИР, усиливающейся на фоне физиологической гестационной ИР [16, 33]. Это способствует не только увеличению частоты ГСД в современной популяции беременных, но и более ранней его манифестации [14, 20]. Так L. Vozkurt и соавт. [14] отмечают, что прекоцепционное ожирение с ИР являются основными факторами ранней (до 21 нед гестации) манифестации ГСД. Это определяет актуальность поиска алгоритмов ранней диагностики ГСД [8].

### РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ИР

Рассматривая вопрос механизмов ИР с современных позиций, нельзя обойти вниманием огромную, даже доминирующую роль кишечной микробиоты (КМБ). В итоге избыток липополисахаридов, СЖК, активирующих макрофаги жировой ткани через TLR4, непосредственно обусловлен метаболической и иммунной работой кишечной микрофлоры [16].

Состав кишечной микрофлоры формируется преимущественно в 1-й год жизни ребенка, при этом иммунологическая толерантность к приобретенной в раннем возрасте микрофлоре сохраняется всю жизнь [15].

Вместе с тем характер пищи определяет, какая микробная популяция будет доминирующей в системе биоценоза микробной пленки. Так, показано, что систематическое употребление жирной пищи («западная диета») приводит к увеличению грамотрицательных бактерий класса *Fermicutes* и снижению – *Bacteroidetes*. Преобладание микроорганизмов класса *Fermicutes*, снижение бифидобактерий, способствуют более эффективному расщеплению короткоцепочечных жирных кислот, гликанов.

Избыток СЖК, эндотоксины грамотрицательных бактерий, а также некоторые другие агенты активируют TLR4 как в макрофагах адипоцитов, так и в кишечнике. При этом провоспалительные цитокины активируют парацеллюлярный транспорт липопротеидов, т.е. нарушают кишечный барьер. Кроме того, активное ингибирование в кишечнике данной группой микроорганизмов фактора Fiaf (индуцированный голодом адипоцитарный фактор) провоцирует активацию липопротеинлипазы, усиливающей захват СЖК клетками, накопление триглицеридов в адипоцитах. Формируется своеобразный порочный круг: дисбиоз кишечника – избыток СЖК – ожирение и ИР [16]. Так, согласно исследованию А. Dunlop и соавт. [34], ни у одной беременной с морбидным ожирением не было нормального количества лактобактерий в составе кишечной микрофлоры.

Таким образом, нарушение биоценоза микробных пленок кишечника приводит к активации системного метаболического воспаления 2 основными путями: за счет увеличения поступления в кровь СЖК, а также путем непосредственной стимуляции TLR4 иммунной системы кишечника. Итогом становится развитие ИР.

В ряде исследований показана эпигенетическая роль бактериальной флоры кишечника в процессах регулирования липидного и углеводного обмена [15, 23, 35]. Согласно модели J. Friedman [15], избыточное потребление жирной высококалорийной пищи во время беременности способствует преобладанию среди микробных популяций толстой кишки класса *Fermitutes*, ряд промоторных генов которых связывались с генами генома матери, вовлеченными в метаболизм липидов, воспалительных реакций, ожирения. На этом фоне отмечалось резкое повышение уровня триглицеридов в крови плода, достоверно чаще, чем при нормальных питании и массе тела, встречался стеатоз печени плода. Данные изменения сохранялись у новорожденного в течение 12–14 мес после отнятия от груди. Таким образом, включался механизм фетального программирования в зависимости от типа материнского питания.

Это позволяет рассматривать ГСД как состояние, провоцирующее путем эпигенетического программирования долгосрочные нарушения метаболизма матери и ее потомства от данной беременности.

Выход из указанной ситуации некоторые авторы видят в максимально ранней диагностике ГСД, что позволит своевременно начать терапевтические мероприятия, изменить характер питания и в итоге избежать эпигенетического программирования отдаленных метаболических нарушений [36, 37]. В перспективе определенную степень метилирования генов, участвующих в регуляции углеводного и жирового обмена, предполагается рассматривать в качестве биомаркера ранней диагностики ГСД [37].

Роли КМБ в генезе метаболического синдрома, возможной коррекции ИР путем применения пре- и пробиотиков, посвящено множество работ [16, 34, 38, 39]. Учитывая высокую частоту прегестационного ожирения у пациенток с ГСД, патогенетическое родство СД2 и ГСД, можно с уверенностью ожидать, что коррекция КМБ у беременных с ГСД и ожирением будет эффективной частью терапии. Однако данные о пре- или пробиотической терапии ГСД очень скудны и противоречивы.

Так, ряд авторов очень оптимистично оценивают результаты включения пробиотиков в комплекс терапии ГСД, отмечая снижение гликемии натощак, показателей ИР (индекс НОМА-IR), маркеров воспаления (ИЛ6, ФНО $\alpha$ , С-реактивного белка) через 6–8 нед приема лакто- и бифидобактерий [32, 39]. Показано, что бактериоиды и бифидобактерии не вызывают эндотоксемии, продукции провоспалительных цитокинов и снижают проницаемость кишечного барьера [16]. М. Karamali и соавт. [39] отмечают улучшение материнских и перинатальных исходов родов у пациенток с ГСД, получавших пробиотики, по сравнению с лечеными традиционно: снижение частоты кесарева сечения почти в 2,5 раза, уменьшение частоты гипербилирубинемии новорожденных, а также снижение почти в 10 раз необходимости перевода на 2-й этап выхаживания.

В то же время некоторые исследователи полагают, что включение лакто- и бифидобактерий в комплекс лечения ГСД существенно не влияет на исходы беременности и родов (гестационная прибавка массы тела, частота кесарева сечения, заболеваемость новорожденных в раннем неонатальном периоде), так как значимо не изменяет гликемию натощак, уровень липопротеидов низкой плотности и холестерина [38, 40].

Однако практически все авторы говорят о снижении в той или иной степени ИР на фоне пробиотической терапии (снижение НОМА-IR) [32, 33]. Поэтому К. Wickens и соавт. [33] предлагают использовать культуры лактобактерий в качестве профилактики ГСД с ранних сроков беременности пациенткам с прегестационной ИР (старше 35 лет и с ГСД в анамнезе).

Таким образом, современный ГСД характеризуется, как правило, существующей прекоцепционно ИР на фоне неправильного пищевого поведения, ожирения и нарушения биоценоза кишечника, т.е. актуально расценивать ГСД не как самостоятельное, развившееся во время беременности заболевание, а скорее как усугубление прегестационной ИР.

На современном этапе формируется своеобразный «патологический дуэт» прегестационного ожирения и ГСД. Поэтому ожидается ранняя (в I триместре) манифестация, а не «классическая» – во II триместре, когда усугубляется и извращается физиологическая ИР.

Современный ГСД характеризуется крайне неблагоприятными отдаленными последствиями для потомства, в том числе высокой вероятностью метаболического синдрома, эпигенетическое программирование которого происходит внутриутробно.

Также характерная черта современного ГСД – это присущий ему характер эпидемии и даже пандемии. Поэтому наиболее острым является вопрос об особом отношении к пациенткам с прегестационной ИР, составляющим группу высокого риска ГСД; обоснованным представляется проведение в данной группе раннего (конец I – начало II триместра) селективного скрининга ГСД.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература/ Reference

1. Дедов И.И., Краснополский В.И., Сухих Г.Т. от имени рабочей группы. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. – 2012; 4: 4–10. [Dedov I.I., Krasnopol'skij V.I., Suhij G.T. on behalf of the working group. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care // Saharnyj Diabet. – 2012; 4: 4–10 (in Russ.).]
2. Трошина Е.А., Покусаева В.Н., Андреева В.Н. Ожирение у женщин. Под ред. акад. РАН Г.А. Мельниченко, проф. Н.К. Никифоровского / М.: «Медицинское информационное агентство», 2017; 272 с. [Troshina E.A., Pokusaeva V.N., Andreeva V.N. Obesity in women / acad. of RAS G.A. Melnichenko, prof. N.K. Nikiforovsky, eds. M.: «Medicinskoe informacionnoe agenstvo», 2017; 272 p. (in Russ.).]

3. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Bancher-Todesca D. et al. Gestational diabetes mellitus // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2016; 128 (Suppl. 2): 103–12. DOI: 10.1007/s00508-015-0941-1.
4. Бардымова Т.П., Березина М.В., Михалева О.Г. и др. Ожирение и гестационный сахарный диабет // *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. – 2015; 4: 9–15 [Bardymova T.P., Berezhina M.V., Mihaleva O.G. et al. Obesity and gestational diabetes mellitus // *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. – 2015; 4: 9–15. (in Russ.)]
5. Масловская А.А. Особенности энергетического обмена у детей // *Журнал ГрГМУ.* – 2006; 1: 25–8 [Maslovskaja A.A. Specific features of energy metabolism in child // *Zhurnal GrGMU.* – 2006; 1: 25–8 (in Russ.)]
6. Brown L., Rozance P., Bruce J. et al. Limited capacity for glucose oxidation in fetal sheep with intrauterine growth restriction // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2015; 309 (8): R920–8. DOI: 10.1152/ajpregu.00197.2015.
7. Yamashita H., Yasuhi I., Fukuda M. et al. The association between maternal insulin resistance in mid-pregnancy and neonatal birthweight in uncomplicated pregnancies // *Endocr. J.* – 2014; 61 (10): 1019–24.
8. Ларькин Д.М. Оптимизация акушерских и перинатальных исходов у пациенток с гестационным сахарным диабетом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2016; 23 с. [Lar'kin D.M. Optimization of obstetric and perinatal outcomes in patients with gestational diabetes mellitus. Author's abstract, Candidate of Medical Sciences. Ekaterinburg, 2016; 23 p. (in Russ.)]
9. Zhang B., Jin Z., Sun L. et al. Expression and correlation of sex hormone-binding globulin and insulin signal transduction and glucose transporter proteins in gestational diabetes mellitus placental tissue // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2016; 119: 106–17. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.07.003.
10. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы) // *Пробл. эндокринол.* – 2013; 5: 61–6 [Gordjunina S.V. Insulin resistance during pregnancy (a literature review) // *Problemyj endokrinologii.* – 2013; 5: 61–6 (in Russ.)]
11. Rifas-Shiman S., Fleisch A., Hivert M. et al. First and second trimester gestational weight gains are most strongly associated with cord blood levels of hormones at delivery important for glycemic control and somatic growth // *Metabolism.* – 2017; 69: 112–9. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.019.
12. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Андреева М.Д. и др. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2015; 9 (3): 54–65 [Perederjajeva E.B., Pshenichnikova T.B., Andreeva M.D. et al. The pathogenetic mechanisms of development of preeclampsia in women with metabolic syndrome // *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija.* – 2015; 9 (3): 54–65 (in Russ.)]
13. Powe C. Early pregnancy biochemical predictors of gestational diabetes mellitus // *Curr. Diab. Rep.* – 2017; 17 (2): 12. DOI: 10.1007/s11892-017-0834-y.
14. Bozkurt L., Göbl C., Pfigl L. et al. Pathophysiological characteristics and effect of obesity in women with early and late manifestation of gestational diabetes diagnosed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015; 100 (3): 1113–20. DOI: 10.1210/jc.2014-4-55.
15. Friedman J. Obesity and gestational diabetes mellitus pathways for programming in mouse, monkey, and man-where Do We go next? The 2014 Norbert Freinkel Award Lecture // *Diabetes care.* – 2015; 38 (8): 1402–11. DOI: 10.2337/dc15-0628.
16. Корниенко Е.А., Нетребенко О.К. Ожирение и кишечная микробиота: современная концепция взаимосвязи // *Педиатрия.* – 2012; 91 (2): 111–21 [Kornienko E.A., Ntrebenko O.K. The obesity and intestinal microbiota: a modern concept of interrelation // *Pediatrija.* – 2012; 91 (2): 111–21 (in Russ.)]
17. Collins K., Oehmen R., Mehta S. Effect of obesity on neonatal hypoglycaemia in mothers with gestational diabetes: A comparative study // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2017; 13. DOI: 10.1111/ajo.12717.
18. Moen G., Sommer C., Prasad R. et al. Mechanisms in endocrinology: Epigenetic modifications and gestational diabetes: a systematic review of published literature // *Eur. J. Endocrinol.* – 2017; 176 (5): R247–67. DOI: 10.1530/EJE-16-1017.
19. Regnault N., Salanave B., Castetbon K. et al. Diabètegestationnel en France en 2012: dépistage, prévalenceetmodalités de priseen charge pendant la grossesse // *Bull. Epidémiol. Hebd.* – 2016; 9: 164–72.
20. Reichelt A., Weinert L., Mastella L. et al. Clinical characteristics of women with gestational diabetes – comparison of two cohorts enrolled 20 years apart in southern Brazil // *Sao Paulo Med.* – 2017; 135 (4): 376–82. DOI: 10.1590/1516-3180.2016.0332190317.
21. Хромылев А.В. Метаболический синдром и беременность // *Ожирение и метаболизм.* – 2014; 2: 3–7 [Hromylev A.V. Metabolic syndrome and pregnancy // *Ozhirenije i metabolizm.* – 2014; 2: 3–7 (in Russ.)]
22. Литвинова А.С., Кириенкова Е.В., Мазунин И.О. и др. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении // *Биомед. химия.* – 2015; 61 (1): 70–82 [Litvinova A.S., Kirienkova E.V., Mazunin I.O. et al. Insulin resistance pathogenesis in metabolic obesity // *Biomedicinskaja himija.* – 2015; 61 (1): 70–82 (in Russ.)]
23. Praticchizzo F., De Nigris V., Spiga R. et al. Inflammageing and metaflammation: the yin and yang of type 2 diabetes // *Ageing Res. Rev.* – 2017; 41: 1–17. DOI: 10.1016/j.arr.2017.10.003.
24. Wang G., Cho K., Uhm M. et al. Otopetrin 1 protects mice from obesity-associated metabolic dysfunction through attenuating adipose tissue inflammation // *Diabetes.* – 2014; 63 (4): 1340–52. DOI: 10.2337/db13-1139.
25. Deopurkar R., Ghanim H., Friedman J. et al. Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of Toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3 // *Diabetes Care.* – 2010; 33 (5): 991–7. DOI: 10.2337/dc09-1630.
26. DiSpirito J., Mathis D. Immunological contributions to adipose tissue homeostasis // *Semin Immunol.* – 2015; 27 (5): 315–21. DOI: 10.1016/j.smm.2015.10.005.
27. Feng H., Su R., Song Y. et al. Positive Correlation between Enhanced Expression of TLR4/MyD88/NF-κB with Insulin Resistance in Placentae of Gestational Diabetes Mellitus // *PLoS One.* – 2016; 11 (6): e0157185. DOI: 10.1371/journal.pone.0157185. eCollection 2016.
28. Yanai S., Tokuhara D., Tachibana D. et al. Diabetic pregnancy activates the innate immune response through TLR5 or TLR1/2 on neonatal monocyte // *J. Reprod. Immunol.* – 2016; 117: 17–23. DOI: 10.1016/j.jri.2016.06.007.
29. Kuzmicki M., Telejko B., Wawrusiewicz-Kurylonek N. et al. The expression of genes involved in NF-κB activation in peripheral blood mononuclear cells of patients with gestational diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013; 168 (3): 419–27. DOI: 10.1530/EJE-12-0654.
30. Karamali M., Dadkhan F., Sadrkhanlou M. et al. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes Metab.* – 2016; 42 (4): 234–41. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.04.009.
31. Schlieffsteiner C., Hirschmugl B., Kopp S. et al. Maternal gestational diabetes mellitus increases placental and foetal lipoprotein-associated phospholipase A2which might exert protective fonctions against oxidative stress // *Sci. Rep.* – 2017; 7 (1): 12628. DOI: 10.1038/s41598-017-13051-6.
32. Jafarnejad S., Saremi S., Jafarnejad F. et al. Effect of a multispecies probiotic mixture on glycemic control and inflammatory status in women with gestational diabetes: a randomized controlled clinical trial // *J. Nutr. Metab.* – 2016; 2016: 5190846. DOI: 10.1155/2016/5190846.
33. Wickens K., Barthow C., Murphy R. et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *Br. J. Nutr.* – 2017; 117 (6): 804–13. DOI: 10.1017/S0007114517000289.
34. Dunlop A., Mulle J., Ferranti E. et al. Maternal Microbiome and pregnancy outcomes that impact infant health: a review // *Adv Neonatal Care.* – 2015; 15 (6): 377–85.
35. Indrio F., Martini S., Francavilla R. et al. Epigenetic matters: the link between early nutrition, microbiome and long-term health development // *Front Pediatr.* – 2017; 5: 178. DOI: 10.3389/fped.2017.00178.
36. Haertle L., El Hajj N., Dittrich M. et al. Epigenetic signatures of gestational diabetes mellitus on cord blood methylation // *Clin. Epigenetics.* – 2017; 9: 28. DOI: 10.1186/s13148-017-0329-3.
37. Wu P., Farrell W., Haworth K. et al. Maternal genome-wide DNA methylation profiling in gestational diabetes shows distinctive disease-associated changes relative to matched healthy pregnancies // *Epigenetics.* – 2018; 13 (2): 122–8. DOI: 10.1080/15592294.2016.1166321.
38. Lindsay K., Brennan L., Kelleny M. et al. Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015; 212 (4): 496.e1-11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.008.
39. Karamali M., Nasiri N., TaghaviShavazi N. et al. The effects of symbiotic supplementation on pregnancy outcomes in gestational diabetes // *Probiotics Antimicrob. Proteins.* – 2018; 10 (3): 496–503. DOI: 10.1007/s12602-017-9313-7.
40. Taylor B., Woodfall G., Sheedy K. et al. Effect of probiotics on metabolic outcomes in pregnant women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutrients.* – 2017; 9 (5): pii: E461. DOI: 10.3390/nu9050461.

## **GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN OBESITY PANDEMIC: PATHOGENETIC FEATURES**

**O. Papyшева<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences; **G. Kotaish<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences; **T. Mayatskaya<sup>1</sup>**; **S. Sidorova<sup>1</sup>**; **E. Tretyakova<sup>1</sup>**, **E. Devyatova<sup>2</sup>**, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>N.E. Bauman City Clinical Hospital Twenty-Nine, Moscow Healthcare Department

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

*The paper gives data on the leading aspects of the pathogenesis of gestational diabetes mellitus (GDM) in modern conditions. The obesity pandemic has led not only to an exponential increase in the incidence of GDM, but also to its earlier manifestation. Maintaining the state of meta-inflammation, insulin resistance (IR) in obesity is regarded as the main pathogenetic factor for GDM. In preconceptional IR-related pregnancy, there can be long-term dangerous consequences (including obesity, fatty hepatosis in the offspring) due to the mechanisms of epigenetic programming.*

**Key words:** endocrinology, gestational diabetes mellitus, insulin resistance, meta-inflammation, epigenetic programming.

**For citation:** Papyшева O., Kotaish G., Mayatskaya T. et al. Gestational diabetes mellitus in obesity pandemic: pathogenetic features // *Vrach.* – 2019; 30 (1): 27–32. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-04>