

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

¹Никонова Л. В., ¹Тишковский С. В., ²Бутрим О. С.

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Детская поликлиника № 2 г. Гродно, Гродно, Беларусь

Гестационный сахарный диабет – наиболее частое нарушение обмена веществ у беременных. Углубленное изучение патогенетических механизмов развития гестационного сахарного диабета позволит более точно прогнозировать течение, неблагоприятные перинатальные и отдаленные метаболические последствия, а также будет способствовать разработке эффективных технологий профилактики и ведения данной патологии.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, гипергликемия, гликированный гемоглобин, фруктозамин, гликированный альбумин.

Для цитирования: Никонова, Л. В. Гестационный сахарный диабет: генетические маркеры инсулинорезистентности, диагностические критерии и тактика ведения / Л. В. Никонова, С. В. Тишковский, О. С. Бутрим // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 6. С. 732-738. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-6-732-738>.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД) [1, 2]. ГСД – наиболее частое нарушение обмена веществ у беременных, с которым встречаются эндокринологи и акушеры-гинекологи и, следовательно, важная междисциплинарная проблема. Это обусловлено как увеличением числа беременных с данной патологией, связанного с резким ростом заболеваемости СД в популяции, так и улучшением качества его диагностики. Несмотря на достижения современной медицины, общая частота осложнений беременности и заболеваемость новорожденных при ГСД не опускается ниже 80%. Течение беременности при данной патологии осложняется развитием преэклампсии в 25-65% случаев, а тяжелые ее формы отмечаются в 2,9-3,7% наблюдений. Дистоция плечиков плода при ГСД достигает 6,3%, перелом ключицы у новорожденного – 19%, паралич Эрба – 7,8%, тяжелая асфиксия – 5,3% [2, 3]. Нарушение мозгового кровообращения травматического генеза имеет место у 20% новорожденных. У этих детей высока вероятность развития гиперинсулинизма и постнатальной гипогликемии, полицитемии и гипербилирубинемии, а также респираторного дистресс-синдрома и неврологических нарушений. Показатели перинатальной смертности новорожденных с массой тела 4 000 г и более в 1,5-3 раза выше, чем при рождении детей с нормальными весовыми параметрами [1, 2].

Первое упоминание о гипергликемии, возникшей во время беременности, относится к 1824 г. и принадлежит немецкому ученому Н.Г. Венневиц [1], который определил это состояние как один из симптомов беременности. Проспективное исследование углеводного метаболизма во время беременности впервые проведено в 1954 г. в Бостоне. Для этого был

применен скрининговый тест с 50 г глюкозы и определением гликемии через 1 час. Этот тест позднее был широко адаптирован в мире. В 1961 г. J. В. O'Sullivan впервые использовал термин «гестационный диабет». Первые критерии диагностики ГСД разработаны в 1964 г. J. В. O'Sullivan и С. М. Mahan [4, 5, 6].

Рост числа беременных женщин с нарушениями углеводного обмена ассоциирован с неуклонным увеличением заболеваемости СД и ожирением в общей популяции, что подчеркивает тесную патогенетическую связь данных патологий [7, 8]. Точный уровень распространенности ГСД остается неизвестным и может значительно различаться в зависимости от диагностических критериев, используемых для скрининга [9]. 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, распространенность данной патологии составляет менее 2%, около 9,5% и 4,8%, соответственно. Более высокие показатели наблюдаются в странах Ближнего Востока: ОАЭ (20,6%), Катар (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 ГСД [10, 11, 12, 13].

При рассмотрении факторов риска необходимо отметить, что имеются общие факторы развития как ГСД, так и СД. К ним относятся: отягощенная наследственность по СД, предшествующий ГСД в предыдущие беременности, в анамнезе – рождение плода с массой тела свыше 4000 г или менее 2500 г, глюкозурия в анамнезе, ожирение и избыточная масса тела, артериальная гипертензия, гиперлипидемия [4, 14]. К особым факторам риска для ГСД относят: осложненный акушерско-гинекологический анамнез, многоплодную беременность, многоводие во время данной беременности, приме-

нение высоких репродуктивных технологий, патологическую прибавку массы тела [13, 15, 16]. В настоящее время все больше увеличивается риск развития ятрогенного ГСД, обусловленного применением глюкокортикостероидов, оказывающих выраженное контринсулярное действие при наличии сопутствующей соматической патологии [1, 17]. С учетом прогрессивного увеличения частоты хронических заболеваний среди молодого населения беременность в современном мире является неким детектором уровня здоровья у женщин детородного возраста. В свете современных данных беременность представляет собой физиологический стрессовый тест для β -клеток поджелудочной железы и является для организма «диабетогенным фактором» [18]. Фактором риска развития ГСД выступает и метаболический синдром, который представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия [5]. Физиологическая ИР обуславливается синтезом гормонов плаценты: плацентарного лактогена (ПЛ), эстрогенов и прогестерона; повышенным образованием кортизола, изменением тканевого эффекта и метаболизма инсулина, а также ускоренным разрушением инсулина и повышением активности инсулиназы плаценты. Нарушение в одном из указанных выше звеньев приводит к развитию патологической ИР с последующим развитием гипергликемии [18, 19, 20].

Установлено, что у беременных с ГСД имеются и генетические особенности, связанные как с нарушением чувствительности ткани к инсулину, так и с нарушением его секреции клетками поджелудочной железы [21, 22, 23]. 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. [18, 21, 24, 25].

Подтверждена ассоциация с ГСД и СД 2 некоторых из перечисленных генов: T-клеточного транскрипционного фактора-7, кодирующего ядерный рецептор β -катенина (TCF7L2); рецептора мелатонина 1B (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); α -субъединицы калиевого канала (KCNQ1) и глюкокиназы (GCK) [25, 26, 27].

Наиболее известным геном предрасположенности к ГСД и СД 2 является ген транскрипционного фактора 7 (TCF7L2). Выявление данного гена с помощью полимеразной цепной реакции перспективно у пациенток с ГСД. Ген TCF7L2 – составная часть сигнального пути Wnt (один из важнейших сигнальных путей в клетке, необходимый для нормального эмбрионального развития, дифференцировки, поддержания фенотипа стволовых клеток, определения полярности клетки и миграции), участвует в регуляции механизмов роста, развития и функционирования разных клеток, в том числе β -клеток поджелудочной железы. Проведенные ранее исследования разных вариантов гена TCF7L2 в разных этнических группах подтверждают его связь с развитием СД 2 [21, 28, 29].

Представляет также интерес ген белка, ассоциированный с регуляторной субъединицей-1 циклинзависимой киназы типа 5 (CDKAL1), участвующий в повышении эффективности секреции гранул инсулина в кровотоке [21].

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 секреция инсулина не происходит [22, 23, 30].

Моногенные варианты ГСД обусловлены мутациями в генах β -клеток поджелудочной железы и характерны для диабета подтипа MODY [22, 31]. На сегодняшний день известны мутации в 14 генах, приводящие к развитию разных подтипов MODY, которые различаются между собой распространенностью, клинической картиной и тактикой ведения пациентов. Наиболее частые из них – варианты, обусловленные мутациями в гене глюкокиназы (GCK), соответствующем подтипу MODY2, и в гене ядерного фактора гепатоцитов 1A (HNF1A), который соответствует подтипу MODY3. Остальные варианты MODY вызваны мутациями других генов, встречаются редко и до настоящего времени изучены недостаточно [21, 31]. Один из редких подтипов, играющих роль в развитии ГСД, – 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 [22].

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, гормон-чувствительной липазы), а также дефекты белков, передающих сигналы инсулина (снижение концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани) [21, 22, 23].

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. Вовлеченность VNTR в регуляцию экспрессии генов и формирование сложных фенотипов, согласно которым эффекты VNTR определяются числом повторов. Наличие аллеля гена INS с длинными VNTR-повторами увеличивает риск ГСД [18, 24, 28].

В первом триместре при физиологически протекающей беременности концентрация глюкозы крови натощак у матери снижается на 0,5-1,0 ммоль/л, что обусловлено более высоким «энергозависимым» транспортом аминокислот через фетоплацентарный комплекс, приводящим к снижению процессов глюконеогенеза [32]. В указанный период под воздействием эстрогенов происходит пассивный перенос глюкозы от матери к плоду, что способствует активации компенсаторных механизмов в регуляции уровня глюкозы в организме матери за счет гипертрофии и гиперплазии β -клеток островков Лангерганса с последующим увеличением секреции инсулина [31, 32].

Во втором триместре усиливается гормональная функция плаценты, способствующая повышению уровня ПЛ и прогестерона, которые обладают контринсулярным действием. Дополнительно ПЛ обладает выраженной липолитической активностью, что обуславливает увеличение концентрации свободных жирных кислот, обеспечивающих снижение чувствительности периферических органов-мишеней к действию инсулина. Все это приводит к снижению утилизации глюкозы инсулин-чувствительными клетками и нарастанию ИР [26, 33]. Таким образом, физиологические изменения, происходящие в организме при беременности, могут в ряде случаев привести к срыву компенсаторных механизмов повышения секреции инсулина в ответ на появившуюся ИР и к развитию ГСД [15, 31].

Критерии диагностики ГСД были разработаны благодаря исследованию НАРО (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), проведенному в 2000-2006 гг.

В РБ наблюдение, диагностика и лечение беременных в амбулаторных условиях проводятся согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (постановление МЗ РБ № 17 от 19 февраля 2018 г.).

Частота наблюдения: с момента установления беременности до 12 недель – 1/30; после 12

недель – 1/14, после 30 недель – 1/7. УЗИ плода + ДМ в 36 недель.

Лабораторные и другие исследования, врачебные консультации: ведение дневника самоконтроля с контролем гликемии натощак и через час после еды, ночью – по показаниям. HbA1c 1 раз в триместр. Общий анализ мочи после 30 недель – 1/7. Наблюдение врачом-терапевтом. Консультация у врача-офтальмолога (глазное дно) 1 раз в триместр, у врача-уролога – по показаниям.

Лечебные и профилактические мероприятия: согласно группе материнского риска по преэклампсии, ФПН. Целевые уровни гликемии: натощак до 5,1 ммоль/л; через час после еды до 6,7 ммоль/л, через 2 часа до 6 ммоль/л, перед последующими приемами пищи до 5,1 ммоль. Диета с исключением легкоусвояемых углеводов. Ведение дневника самоконтроля ежедневно (обязательно) с указанием количества хлебных единиц (ХЕ), доз инсулина (при инсулинотерапии), гликемии, физической активности. Назначение инсулина по показаниям или при отсутствии достижения целевых значений гликемии (натощак более 5,1 ммоль/л, через час после еды более 6,7 ммоль/л) в течение двух недель. Интенсифицированная инсулинотерапия в базис-болюсном режиме генно-инженерными человеческими инсулинами или аналогами инсулина в дозах, зависящих от уровня гликемии, физической активности, количества хлебных единиц с учетом изменения потребности в инсулине на протяжении беременности (под контролем врача-эндокринолога). Симптоматическая терапия по показаниям.

Показания к госпитализации: плановая госпитализация в эндокринологическое/терапевтическое отделение организации здравоохранения до 12 недель, в 20-22, 28-32, 36-38 недель (при инсулинотерапии). При развитии осложнений беременности – в акушерский стационар.

Актуален в диагностике поиск альтернативных маркеров ГСД. Один из таких маркеров – гликированный альбумин (ГА). Содержание ГА, в отличие от HbA1c, не зависит от дефицита железа при беременности. Соответственно, уровень ГА лучше отражает среднее содержание глюкозы.

Другой перспективный биомаркер для диагностики ГСД – фруктозамин. Фруктозамин – гликированные белки сыворотки крови, образующиеся при реакции глюкозы преимущественно с альбумином. В отличие от HbA1c, уровень фруктозамина коррелирует с повышением содержания глюкозы за 3 недели до проведения необходимого анализа, так как период полувыведения сывороточных белков меньше, чем срок жизни эритроцитов [31].

Выбор лечебной тактики при ГСД базируется на степени тяжести нарушений углеводного обмена. Первый шаг в лечении ГСД – диетотерапия, которая обычно позволяет добиться снижения инсулинорезистентности [3].

Второй важный аспект лечения – адекватная физическая активность, которая должна быть

индивидуализированной и строго контролируемой с медицинской точки зрения.

Примерно 30-50% беременных с ГСД нуждаются в инсулинотерапии; показанием к ней является повышение уровня глюкозы крови на фоне диеты более 5,1 ммоль/л утром натощак и более 6,7 ммоль/л через час после приема пищи более двух раз в течение 1-2 недель наблюдения [2]. Дополнительные показания к назначению инсулина, независимо от уровня материнской гликемии на диете, – ультразвуковые признаки диабетической фетопатии/макросомии (диаметр живота ≥ 75 -го перцентиля, гепатоспленомегалия, кардиомегалия/кардиопатия, двухконтурность головки плода, отек и утолщение подкожно-жирового слоя, утолщение шейной складки и др.), а также впервые выявленное или нарастающее многоводие при установленном диагнозе ГСД (в случае исключения других причин многоводия), что косвенно свидетельствует о наличии длительной хронической гипергликемии [2, 34, 35].

Схема инсулинотерапии и тип препарата инсулина определяются в зависимости от данных самоконтроля гликемии. Запрещается использование во время беременности биоподобных инсулиновых препаратов, не прошедших полную

процедуру регистрации лекарственных средств и дорегистрационных клинических испытаний у беременных [12, 13].

Пероральные сахароснижающие препараты во время беременности и грудного вскармливания противопоказаны. В ряде работ сообщается об эффективном применении глибенкламида как альтернативы инсулинотерапии [13], а также об эффективности и безопасности метформина при лечении ГСД и профилактике спонтанных абортов в I триместре и тяжелых форм гестоза (преэклампсии), особенно у женщин с ожирением и СПКЯ [31], однако, чтобы подтвердить это, требуются дальнейшие исследования.

Таким образом, медицинская и социальная значимость изучения ГСД обусловлена значительной частотой акушерских осложнений, высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью, а также отдаленными неблагоприятными последствиями для здоровья матери и потомства. Большое значение при ГСД представляют последствия родового и материнского травматизма, связанного с родами крупным плодом, а также гинекологические и урогинекологические проблемы (пролапс гениталий, недержание мочи) [34].

Литература

1. Применение современных подходов диагностики гестационного сахарного диабета / Л. Д. Белоцерковцева [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2017. – Т. 1, № 3. – С. 10-15.
2. Дедов, И. И. Проект российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И. И. Дедов, В. И. Краснопольский, Г. Т. Сухих // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 5. – С. 4-9.
3. Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете / Ф. Ф. Бурмукулова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 3. – С. 69-73.
4. Новикова, О. Н. Факторы риска и диагностика гестационного сахарного диабета / О. Н. Новикова, О. В. Веселкова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 76-81. – doi: 10.23946/2500-0764-2017-2-3-76-81.
5. Беременность и сахарный диабет [Электронный ресурс] / С. Г. Дзугкоев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 44. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/>. – Дата доступа: 11.10.2020.
6. Эволюция диагностических критериев гестационного сахарного диабета / Л. Д. Белоцерковцева [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2014. – Т. 3, № 21. – С. 9-16.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 9-е изд. – Москва : УП ПРИНТ, 2019. – 112 с. – doi: 10.14341/DM221S1.
8. DeSisto, C. L. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007-2010 / C. L. DeSisto, S. Y. Kim, A. J. Sharma // Prev. Chronic Dis. – 2014. – Vol. 19, № 11. – P. 104. – doi: 10.5888/pcd11.130415.
9. Kharroubi, A. T. Diabetes mellitus: The epidemic of the century / A. T. Kharroubi, H. M. Darwish // World J. Diabetes. – 2015. – Vol. 6, № 6. – P. 850-867. – doi: 10.4239/wjd.v6.i6.850.
10. Bener, A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons / A. Bener, N. M. Saleh, A. Al-Hamaq // Int. J. Womens Health. – 2011. – № 3. – P. 367-373. – doi: 10.2147/IJWH.S26094.
11. Петрухин, В. А. Гестационный сахарный диабет / В. А. Петрухин, Ф. Ф. Бурмукулова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 48-51.
12. Гестационный сахарный диабет – современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений / О. И. Мищенко [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 1. – С. 111-120.
13. Петров, Ю. А. Особенности гестационного периода и его исходы при сахарном диабете / Ю. А. Петров, И. М.-Б. Оздоева, Л. А. Султыгова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 5. – С. 93-97.
14. Ахметова, Е. С. Патофизиологические и генетические изменения в организме беременной при гестационном сахарном диабете / Е. С. Ахметова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 5. – С. 27-36. – doi: 10.17816/JOWD66527-36.
15. Бондарь, И. А. Основные факторы риска гестационного сахарного диабета / И. А. Бондарь, А. С. Малышева, Е. В. Зенкова // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 4. – С. 61.
16. Ожирение и гестационный сахарный диабет / Т. П. Бардымова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 135, № 4. – С. 9-15.

17. Бурумкулова, Ф. Ф. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра / Ф. Ф. Бурумкулова, В. А. Петрухин // *Терапевтический архив*. – 2014. – Т. 86, № 10. – С. 109-115.
18. Додхоева, М. Ф. Гестационный сахарный диабет: современный взгляд на актуальную проблему / М. Ф. Додхоева, Д. А. Пирматова // *Вестник Авиценны*. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 455-461. – doi: 10.25005/2074-0581-2018-20-4-455-461.
19. Бурумкулова, Ф. Ф. Гестационный сахарный диабет (эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты) / Ф. Ф. Бурумкулова // *Международный эндокринологический журнал*. – 2011. – № 3. – С. 78-90.
20. Сахарный диабет и беременность. Часть I. Влияние нарушений углеводного обмена на формирование плаценты и плода. Планирование беременности при сахарном диабете / Л. В. Никонова [и др.] // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 255-260. – doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-3-255-260.
21. Демидова, Т. Ю. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета / Т. Ю. Демидова, Ф. О. Ушанова // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. – 2019. – Т. 3, № 10-2. – С. 86-91.
22. Генетические маркеры инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете / Т. В. Себко [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2009. – № 4. – С. 38-41.
23. Гвоздев, А. А. Факторы риска и прогнозирования гестационного сахарного диабета / А. А. Гвоздев, А. А. Королькова // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. – 2014. – № 2. – С. 8.
24. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches / A. R. Angueira [et al.] // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64, № 2. – P. 327-334. – doi: 10.2337/db14-0877.
25. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis / L. Wu [et al.] // *Sci Rep*. – 2016. – № 6. – P. 30539. – doi: 10.1038/srep30539.
26. Генетика моногенных форм сахарного диабета / Т. Л. Кураева [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 20-27.
27. Роль генов-кандидатов, как триггерных факторов развития гестационного сахарного диабета / О. Б. Фролухина [и др.] // *Лечение и профилактика*. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 39-46.
28. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis / Y. Tong [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2009. – Vol. 10, № 15. – P. 1-25. – doi:10.1186/1471-2350-10-15.
29. Meta-analysis of the association between SNPs in TCF7L2 and type 2 diabetes in East Asian population / Y. Luo [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 85, № 2. – P. 139-146. – doi:10.1016/j.diabres.2009.04.024.
30. Генетика моногенных форм сахарного диабета / Т. Л. Кураева [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 20-27. – doi: 10.14341/2072-0351-6246.
31. Law, K. P. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from three-part longitudinal metabolomics study in China / K. P. Law, H. Zhang // *Clin. Chim. Acta*. – 2017. – № 468. – P. 60-70. – doi: 10.1016/j.cca.2017.02.008.
32. Авраменко, Т. В. Современные методы диагностики и коррекции гестационного сахарного диабета у беременных (клиническая лекция) / Т. В. Авраменко, М. В. Макаренко, Д. А. Говсеев // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 3. – С. 10-13.
33. Результаты использования новых критериев диагностики и лечения гестационного сахарного диабета / Н. В. Боровик [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2015. – Т. 64, № 4. – С. 21-25.
34. Краснополяский, В. И. Гестационный сахарный диабет – новый взгляд на старую проблему / В. И. Краснополяский, В. А. Петрухин, Ф. Ф. Бурумкулова // *Акушерство и гинекология*. – 2010. – № 2. – С. 3-6.
35. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes / H. Huopio [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 169, № 3. – P. 291-297. – doi:10.1530/eje-13-0286.

References

1. Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Konchenkova EN, Keldasova MR. Primenenie sovremennyh podhodov diagnostiki gestacionnogo saharnogo diabeta [Application of modern approaches to gestational diabetes mellitus diagnostics]. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2017;1(3):10-15. (Russian).
2. Dedov II, Krasnopolskiĭ VI, Sukhikh GT. Proekt Rossijskogo konsensusa "Gestacionnyj saharnyj diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nabljudenie" [Draft Russian consensus on gestational diabetes mellitus: Diagnosis, treatment, postpartum follow-up]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist]. 2012;12(5):4-9. (Russian).
3. Burumkulova FF, Petruhin VA, Tishenina RS, Kovalenko TS, Gureva VM, Troickaja MV, Kotov JuB, Sidorova AA. Akusherskie i perinatalnye oslozhnenija pri gestacionnom saharnom diabete [Obstetric and perinatal complications of gestational diabetes]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2011;60(3):69-73. (Russian).
4. Novikova ON, Veselkova OV. Faktory riska i diagnostika gestacionnogo saharnogo diabeta [Risk factors and diagnosis of gestational diabetes]. *Fundamentalnaja i klinicheskaja medicina* [Fundamental and clinical medicine]. 2017;2(3):76-81. doi: 10.23946/2500-0764-2017-2-3-76-81. (Russian).
5. Dzugkoev SG, Tedtoeva AI, Dzugkoeva FS, Mozhaeva IV, Margieva OI. Beremennost i saharnyj diabet [Pregnancy and diabetes] [Internet]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* [Modern problems of science and education]. 2016;4:44. Available from: <http://www.science-education.ru/>. (Russian).
6. Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Kasparova AE, Vasechko TM, Konchenkova EN, Romanova VS. Jevoljucija diagnosticheskikh kriteriev gestacionnogo saharnogo diabeta [The evolution of the diagnostic criteria of gestational diabetes]. *Vestnik SurGU. Medicina* [Bulletin of SurGU. Medicine]. 2014;3(21):9-16. (Russian).
7. Dedov II, Shestakova MV, Majorov AJu, editors. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bolnym saharnym diabetom. Klinicheskie rekomendacii. 9nd ed. Moskva: UP PRINT; 2019. 112 p. doi: 10.14341/DM221S1. (Russian).
8. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007-

2010. *Prev. Chronic Dis.* 2014;19(11):104. doi: 10.5888/pcd11.130415.
9. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J. Diabetes.* 2015;6(6):850-867. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.850.
 10. Bener A, Saleh NM, 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. doi: 10.2147/IJWH.S26094.
 11. Petrukhin VA, Burumkulova FF. Gestacionnyj saharnyj diabet [Gestation diabetes mellitus]. *Arhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva* [V.F. Snegirev archives of obstetrics and gynecology]. 2014;1(1):48-51. (Russian).
 12. Mishenko OI, Mozes VG, Kosinova MV, Blagoveshenskaya OP, Mozes KB, Rudaeva EV, Zaharov IS, Elgina SI. Gestacionnyj saharnyj diabet – sovremennye predstavlenija ob jepidemiologii, patogeneze, diagnostike i profilaktike oslozhnenij [Gestational diabetes mellitus – modern representations on epidemiology, pathogenesis, diagnostics and prevention of complications]. *Zabajkalskij medicinskij vestnik* [Transbaikal Medical Bulletin]. 2020;1:111-120. (Russian).
 13. Petrov YuA, Ozdoeva IM-B, Sultygova LA. Osobennosti gestacionnogo perioda i ego ishody pri saharnom diabete [Features of the gestational period and its outcomes in diabetes mellitus]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij* [International Journal of Applied and Basic Research]. 2019;5:93-97. (Russian).
 14. Akhmetova ES. Patofiziologicheskie i geneticheskie izmenenija v organizme beremnoj pri gestacionnom saharnom diabete [Pathophysiological and genetic changes in the body of a pregnant with gestational diabetes]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2017;66(5):27-36. doi: 10.17816/JOWD66527-36. (Russian).
 15. Bondar IA, Malysheva AS, Zenkova EV. Osnovnye faktory riska gestacionnogo saharnogo diabeta [Major risk factors of gestational diabetes mellitus]. *Medicina i obrazovanie v Sibiri* [Medicine and Education in Siberia]. 2013;4:61. (Russian).
 16. Bardymova TP, Berezina MV, Mihaleva OG, Mistjakov MV. Ozhirenie i gestacionnyj saharnyj diabet [Obesity and gestational diabetes mellitus]. *Sibirskij medicinskij zhurnal* [Siberian Medical Journal]. 2015;135(4):9-15. (Russian).
 17. Burumkulova FF, Petruhin VA. Gestacionnyj saharnyj diabet: vchera, segodnja, zavtra [Gestational diabetes mellitus: yesterday, today, tomorrow]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic Archive]. 2014;86(10):109-115. (Russian).
 18. Dodhoeva MF, Pirmatova DA. Gestacionnyj saharnyj diabet: sovremennij vzgljad na aktualnuju problemu [Gestational diabetes mellitus: a modern view on the actual problem]. *Vestnik Avicenny* [Bulletin of Avicenna]. 2018;20(4):455-461. doi: 10.25005/2074-0581-2018-20-4-455-461. (Russian).
 19. Burumkulova FF. Gestacionnyj saharnyj diabet (jendokrinologicheskie, akusherskie i perinatalnye aspekty) [Gestational diabetes mellitus (endocrinological, obstetric and perinatal aspects)]. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal* [International Endocrinology Journal]. 2011;3:78-90. (Russian).
 20. Nikonova LV, Tishkovskiy SV, Hadomskaya VI, Davydychik EV, Gulinskaya OV. Saharnyj diabet i beremennost. Chast I. Vlijanie narushenij uglevodnogo obmena na formirovanie placenty i ploda. Planirovanie beremennosti pri saharnom diabete [Diabetes mellitus and pregnancy. Part I. Effect of carbohydrate metabolism disorders on the formation of the placenta and fetus. Planning of pregnancy in patients with diabetes mellitus]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2017;15(3):255-260. doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-3-255-260. (Russian).
 21. Demidova TYu, Ushanova FO. Patofiziologicheskie aspekty razvitiya gestacionnogo saharnogo diabeta [Pathophysiological aspects of the development of gestational diabetes]. *Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie* [Russian Medical Journal]. 2019;3(10-2):86-91. (Russian).
 22. Sebko TV, Dobrokhotova YuE, Ivanova TA, Nosikov VV, Osipova TA, Potapov VS. Geneticheskie markery insulinorezistentnosti pri gestacionnom saharnom diabete [Genetic markers of insulin resistance in gestational diabetes]. *Saharnyj diabet* [Diabetes Mellitus]. 2009;4:38-41. (Russian).
 23. Gvozdev AA, Korolkova AA. Faktory riska i prognozirovaniya gestacionnogo saharnogo diabeta [Development factors and prediction of gestational diabetes mellitus]. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Bulletin of the Russian State Medical University]. 2014;(2):8. (Russian).
 24. Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B, Lowe W, Layden B. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. *Diabetes.* 2015;64(2):327-334. doi: 10.2337/db14-0877.
 25. Wu L, Cui L, Tam WH, Ma R, Wang ChCh. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis. *Sci Rep.* 2016;6:30539. doi: 10.1038/srep30539.
 26. Kuraeva TL, Zilberman LI, Titovich EV, Peterkova VA. Kuraeva TL, Genetika monogenykh form saharnogo diabeta [Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus]. *Saharnyj diabet* [Diabetes Mellitus]. 2011;14(1):20-27. (Russian).
 27. Frolukhina OB, Bashmakova NV, Tretyakova TB, Deryabina E.G. Rol genov-kandidatov, kak triggernykh faktorov razvitiya gestacionnogo saharnogo diabeta [The role of candidate genes as trigger factors in the development of gestational diabetes mellitus]. *Lechenie i profilaktika* [Treatment and prevention]. 2019;9(3):39-46. (Russian).
 28. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Zhang Y, Liu H, Zhang B. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Medical Genetics.* 2009;10(15):1-25. doi:10.1186/1471-2350-10-15.
 29. Luo Y, Wang H, Han X, Ren Q, Wang F, Zhang X, Sun X, Zhou X, Ji L. Meta-analysis of the association between SNPs in TCF7L2 and type 2 diabetes in East Asian population. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009;85(2):139-146. doi:10.1016/j.diabres.2009.04.024.
 30. Kuraeva TL, Zilberman LI, Titovich EV, Peterkova VA. Genetika monogenykh form saharnogo diabeta [Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus]. *Saharnyj diabet* [Diabetes mellitus]. 2011;14(1):20-27. doi: 10.14341/2072-0351-6246. (Russian).
 31. Law KP, Zhang H. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from three-part longitudinal metabolomics study in China. *Clin. Chim. Acta.* 2017;468:60-70. doi: 10.1016/j.cca.2017.02.008.
 32. Avramenko TV, Makarenko MV, Govseev DA. Sovremennye metody diagnostiki i korrekcii gestacionno-

- go sahnogo diabeta u beremnyh (klinicheskaja lekcija) [Modern methods of diagnostics and correction of gestational diabetes in pregnant women]. *Zdorove zhenshhiny* [Health of Woman]. 2016;3:10-13. (Russian).
33. Borovik NV, Tiselko AV, Arzhanova ON, Kapustin RV, Potin VV, Androsova NE. Rezultaty ispolzovaniya novyh kriteriev diagnostiki i lecheniya gestacionnogo sahnogo diabeta [The results of the use of new criteria for the diagnosis and treatment of gestational diabetes mellitus]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej* [Journal of obstetrics and woman's diseases]. 2015;64(4):21-25. (Russian).
34. Krasnopolsky VI, Petrukhin VA, Burumkulova FF. Gestacionnyj sahnnyj diabet – novyj vzgljad na staruju problemu [Gestational diabetes – a new look at an old problem]. *Akusherstvo i ginekologija* [Obstetrics and gynecology]. 2010;(2):3-6. (Russian).
35. Huopio H, Cederberg H, Hakkarainen H, Pääkkönen M, Kuulasmaa T, Heinonen S, Laakso M. 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.

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: GENETIC MARKERS OF INSULIN RESISTANCE, DIAGNOSTIC CRITERIA AND MANAGEMENT TACTICS

¹*Nikonova L. V.,* ¹*Tishkovskiy S. V.,* ²*Butrim O. S.*

¹*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

²*Children's Clinic № 2 Grodno, Grodno, Belarus*

Gestational diabetes mellitus is the most common metabolic disorder in pregnant women. An in-depth study of the pathogenetic mechanisms of the development of gestational diabetes mellitus will allow more accurate prediction of the course, adverse perinatal and long-term metabolic consequences, and will also contribute to the development of effective technologies for the prevention and management of this pathology.

Keywords: *gestational diabetes mellitus, hyperglycemia, glycated hemoglobin, fructosamine, glycated albumin.*

For citation: *Nikonova LV, Tishkovskiy SV, Butrim OS. Gestational diabetes mellitus: genetic markers of insulin resistance, diagnostic criteria and management tactics. Journal of the Grodno State Medical University. 2020;18(6):732-738. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-6-732-738>.*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

*Никонова Лола Васильевна / Nikonova Lola, e-mail: lola.nikonova.58@mail.ru

Тишковский Сергей Владимирович / Tishkovskiy Sergey, e-mail: tishkov-sky@rambler.ru, ORCID iD: 0000-0002-6970-276X

Бутрим Ольга Сергеевна / Butrim Olga, e-mail: gt-kafedra@yandex.ru

* автор, ответственный за переписку / *corresponding author*

Поступила / Received: 01.07.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 17.11.2020