

# Генетические маркеры инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете

Т.В. Себко<sup>1</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, Т.А. Иванова<sup>1</sup>, В.В. Носиков<sup>2</sup>, Т.А. Осипова<sup>3</sup>, В.С. Потапов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет, Москва  
(ректор — д.м.н., профессор, академик РАМН Н.Н. Володин)

<sup>2</sup>ГНЦ РФ ФГУП «ГосНИИгенетика», Москва  
(директор — к.б.н. М.Ю. Бебуров)

<sup>3</sup>ООО «ЭФИС», Москва

**Цель.** Поиск генетических маркеров инсулинорезистентности и сниженной секреции инсулина у беременных с гестационным сахарным диабетом (ГСД).

**Материалы и методы.** Обследовано 100 здоровых беременных и 185 пациенток с ГСД, из них у 80 ГСД был диагностирован в настоящую беременность, а у 105 ГСД был диагностирован 4–19 лет назад. Из 105 пациенток с ГСД в анамнезе 25 (23,8%) болели сахарным диабетом 2 типа (СД2). Изучались секреторная активность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (проинсулин, иммунореактивный инсулин (ИРИ), C-пептид), уровни общего холестерина (ХЛ), холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, триглицеридов (ТГ), гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), гликемии натощак в плазме венозной крови. Молекулярно-генетическое тестирование ДНК выполнялось методом ПЦР в крови и включало исследования полиморфизма генов *KCNJ11*, *TCF7L2*, *PPARG2*, *ADIPOQ*, *ADIPOR1*, *ADIPOR2*. Данные гены выбраны с учетом данных литературы об их ассоциации с нарушением секреции и чувствительности к инсулину при СД2.

**Результаты.** У беременных с ГСД и ожирением по сравнению с контрольной группой выявлено достоверное увеличение ИРИ и лептина, что сопровождается выраженной инсулинорезистентностью у 75% этих беременных, в то время как у беременных без ожирения отмечается достоверное снижение содержания проинсулина с уменьшением инсулинорезистентности у 50% беременных. Ожирение у беременных сопровождается достоверным увеличением проинсулина, ИРИ, C-пептида по сравнению с беременными без ожирения. У беременных с ГСД выявлена достоверная ассоциация генотипа *Lys/Lys* полиморфного маркера *Glu23k* гена *KCNJ11*, аллеля *pro* и *ala* полиморфного маркера *pro12ala* гена *PPARG2*, а также аллелей полиморфного маркера *A219T* гена *ADIPOR2* с ГСД, указывающих на генетические особенности ГСД, ассоциированные как с нарушением чувствительности к инсулину, так и с нарушением его секреции.

**Заключение.** Определение общей генетической природы ГСД и СД2 позволяет на доклиническом этапе выявлять группу риска по этим заболеваниям, проводить профилактику их возникновения, осуществлять своевременное лечение.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, генетические маркеры, инсулинорезистентность, ожирение

## Genetic markers of insulin resistance in gestational diabetes

T.V. Sebkov<sup>1</sup>, Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, T.A. Ivanova<sup>1</sup>, V.V. Nosikov<sup>2</sup>, T.A. Osipova<sup>3</sup>, V.S. Potapov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian State Medical University, Moscow

<sup>2</sup>State Research Institute of Genetics, Moscow

<sup>3</sup>EFIS, Ltd, Moscow

**Aim.** To search for genetic markers of insulin resistance and impaired insulin secretion in pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM).

**Materials and methods.** A total of 100 healthy pregnant women and 185 patients with GDM were available for examination. 80 patients developed GDM during current pregnancy, in 105 it was diagnosed 4–19 years ago. 25 of the 105 GDM patients had a history of type 2 DM. The following parameters were measured: B-cell secretory activity (proinsulin, IRI, C-peptide), total cholesterol (CH), HDL and LDL CH, triglycerides,  $HbA_{1c}$ , fasting glycemia. Molecular-genetic DNA testing using PCR included studies of *KCNJ11*, *TCF7L2*, *PPARG2*, *ADIPOQ*, *ADIPOR1*, *ADIPOR2* gene polymorphism. These genes were chosen based on the published data associating them with disturbed insulin secretion and sensitivity in DM2 patient.

**Results.** Pregnant women with GDM and obesity showed elevated IRI and leptin levels compared with controls. This rise was accompanied by marked insulin resistance in 75% of these patients. In 50% of the healthy women proinsulin and insulin secretion decreased. Obesity in pregnant patients was associated with significant elevation of proinsulin, IRI, and C-peptide levels and GDM with *Lys/Lys* genotype of polymorphous marker *Glu23k* of *KCNJ11* gene, *pro* and *ala* allele of polymorphous marker *A219T* of *ADIPOR2* gene. These associations suggest specific genetic features of GDM related to impaired insulin secretion and sensitivity.

**Conclusion.** Studies of common genetic nature of GDM and DM2 permit to identify risk groups at the preclinical stage, plan prevention and treatment of these disorders.

**Key words:** gestational diabetes mellitus, genetic markers, insulin resistance, obesity

## Актуальность исследования

В последние годы акушерская ситуация у беременных с манифестным сахарным диабетом (СД) значительно улучшилась. Планирование беременности, применение современных методов контроля за течением болезни, интенсифицированная инсулинотерапия улучшили течение беременности и исход при сахарном диабете 1 типа (СД1).

Что же касается гестационного сахарного диабета (ГСД), то акушерские осложнения при этом сочетании с беременностью не уменьшаются [1]. Обращает на себя внимание высокая частота

прерывания беременности, формирование диабетической фетопатии и оперативного родоразрешения этих беременных [2, 3, 6, 7]. Неблагоприятное влияние ГСД на здоровье матери и плода проявляется развитием в последующие годы у матерей ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2), а у потомства — ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, ГСД, а также СД2 [5, 8]. Все эти осложнения обусловлены запоздалой диагностикой ГСД и, следовательно, запоздалым лечением, что объясняется неоднородностью беременных с ГСД, отсутствием у половины из них факторов риска развития ГСД и клинического проявления в ранних сроках беременности, а также сложностью патогенеза ГСД,

при котором взаимодействуют нарушения чувствительности к инсулину и снижение его секреции.

Для улучшения прогнозирования и ранней диагностики ГСД, а также учитывая высокий риск трансформации ГСД в СД2, целью работы был поиск генетических маркеров инсулинорезистентности и сниженной секреции инсулина у беременных с ГСД.

## Задачи исследования

1. Определение гормонально-метаболических показателей крови, связанных со снижением чувствительности к инсулину и снижением его секреции.

2. Анализ полиморфизма генов, связанных со снижением чувствительности к инсулину и уменьшением его секреции.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 100 здоровых беременных и 185 пациенток с ГСД, из них у 80 ГСД был диагностирован в настоящую беременность; у 105 ГСД был диагностирован 4–19 лет назад ( $14,6 \pm 3,8$  лет). Из 105 пациенток с ГСД в анамнезе 25 болели СД2 (23,8%). Средний возраст у беременных с ГСД был  $29,6 \pm 4,6$  лет, у пациенток с СД2 —  $32,6 \pm 4,2$  лет. Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более  $30 \text{ кг/см}^2$ ) выявлено у 52,5% беременных с ГСД и у 40% пациенток с СД2. Среди беременных с ГСД первородящих было 40%, повторнородящих — 55%, соответствующие данные у пациенток с СД2 — 36% и 64%. При постановке диагноза ГСД учитывали критерии диагностики СД и других категорий гипергликемии (ВОЗ, 1999 г.). У большинства беременных диагноз ГСД был поставлен при сроке 24–26 недель с помощью ОТТГ с 75 г глюкозы. Изучались секреторная активность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (проинсулин, ИРИ, С-пептид), уровни общего холестерина (ХЛ), холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, триглицеридов (ТГ), гликированного гемоглобина ( $\text{HbA}_{1c}$ ), гликемии натощак в плазме венозной крови. Данные параметры определялись на автоанализаторах иммуноферментными методами.

Молекулярно-генетическое тестирование ДНК выполнялось методом ПЦР в крови и включало исследования полиморфизма генов *KCNJ11*, *TCF7L2*, *PPARG2*, *ADIPOQ*, *ADIPOR1*, *ADIPOR2*. Данные гены выбраны с учетом данных литературы об их ассоциации с нарушением секреции и чувствительности к инсулину при СД2.

## Полученные результаты

Как показали результаты работы, все изученные параметры, как у беременных с ГСД, так и у здоровых, характеризуются значительной вариабельностью. Так, показатели, характеризующие активность инсулярного аппарата у здоровых беременных, колебались в значительных пределах: проинсулин —  $1,3–17,2$  пмоль/л, ИРИ —  $2,2–43,0$  мкЕд/мл, С-пептид —  $0,22–2,01$  пмоль/мл, что затрудняло оценку каждого показателя в группе.

Нами выявлено, что активность  $\beta$ -клеток у беременных с ГСД в общей группе достоверно не отличается от здоровых: проинсулин —  $3,4 \pm 1,2$  пмоль/л, ИРИ —  $10,73 \pm 3,6$  мкЕд/мл, С-пептид —  $0,9 \pm 0,32$  пмоль/мл (соответствующие показатели у здоровых:  $3,3 \pm 0,7$  пмоль/л,  $6,8 \pm 1,8$  мкЕд/мл,  $0,86 \pm 0,2$  пмоль/мл). Показатели углеводного обмена у беременных с ГСД также достоверно не отличаются от здоровых: уровень гликемии натощак в плазме венозной крови —  $4,8 \pm 0,9$  ммоль/л,  $\text{HbA}_{1c}$  —  $5,26 \pm 1,2\%$  (у здоровых —  $4,65 \pm 1,2$  ммоль/л и  $4,82 \pm 0,86\%$  соответственно).

Что касается показателей липидного спектра крови и активности жировой ткани, то уровни ХЛ, фракций холестерина — ЛПНП, ЛПОНП, лептина — то они приближаются к показате-

лям верхней границы нормы у здоровых (уровень ХЛ —  $6,14 \pm 0,15$  ммоль/л, ЛПНП —  $3,2 \pm 0,07$  ммоль/л, ЛПОНП —  $1,17 \pm 0,06$  ммоль/л, лептин —  $22,2 \pm 8,4$  нг/мл), а фракция холестерина ЛПВП — на нижней границе нормы —  $1,5 \pm 0,08$  ммоль/л (соответствующие параметры у здоровых —  $<5,2$  ммоль/л,  $<3,5$  ммоль/л,  $<1,4$  ммоль/л,  $<27,6$  нг/мл,  $>1,42$  ммоль/л).

Нами выявлено, что концентрация ТГ в крови беременных с ГСД достоверно выше, чем у здоровых (при ГСД —  $2,4 \pm 0,28$ , у здоровых —  $1,54 \pm 0,11$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ), наряду с тенденцией к увеличению атерогенного фактора (при ГСД —  $3,2 \pm 0,6$  у здоровых —  $2,2 \pm 0,2$ ,  $t = 1,7$ ). Вариабельность полученных данных и отсутствие различий между большинством метаболических параметров у беременных здоровых и с ГСД, по-видимому, обусловлены неоднородностью беременных с ГСД и начальными нарушениями углеводного обмена, определяемыми у них только как нарушение толерантности к глюкозе. В связи с этим мы провели анализ полученных показателей в группе беременных с ГСД в зависимости от ожирения, что указывает на наличие инсулинорезистентности. Как показали наши результаты (табл. 1), у беременных с ГСД и ожирением отмечается достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение проинсулина (почти в три раза), ИРИ (в 2,7 раза), С-пептида (в 1,6 раз) по сравнению с показателями у беременных с ГСД без ожирения. Глюкоза плазмы венозной крови натощак достоверно выше у беременных с ожирением, хотя и находится в пределах нормальных значений. Что касается показателей липидного спектра крови (табл. 2), то в этих группах между ними нет различий ( $p > 0,05$ ). Обращает внимание достоверное увеличение лептина в крови беременных при ожирении ( $35,5 \pm 4,3$  нг/мл, без ожирения —  $10,3 \pm 2,6$  нг/мл,  $p < 0,01$ ). Сравнительный анализ этих групп по сравнению со здоровыми показал достоверное увеличение в крови ИРИ ( $14,7 \pm 3,1$  мкЕд/мл против  $6,8 \pm 1,8$  мкЕд/мл,  $p < 0,05$ ) и лептина ( $35,5 \pm 4,3$  нг/мл против  $20,6 \pm 3,8$  нг/мл) у беременных с ГСД и ожирением. Что же касается беременных с ГСД без ожирения, то у них по сравнению со здоровыми выявлено достоверное снижение проинсулина —  $1,6 \pm 0,6$  пкмоль/л (в норме —  $3,3 \pm 0,7$ ,  $p < 0,05$ ) при отсутствии достоверных различий в уровнях ИРИ и С-пептида.

Индивидуальный анализ метаболических показателей у беременных с ГСД и ожирением показал, что у них по сравнению со здоровыми отмечается снижение уровня проинсулина — у 50% беременных, значительное повышение уровня ИРИ и лептина — у 37,5 и 75%, повышение общего холестерина, триглицеридов, атерогенного показателя у 75%, у 100%, у 87,5% соответственно.

В группах беременных с ГСД без ожирения по сравнению со здоровыми у 87,5% отмечается снижение концентрации проинсулина, у 50% — снижение уровня С-пептида, у 87,5% — повышение уровней общего ХЛ, ТГ, атерогенного фактора, у 50% — повышение фракции холестерина ЛПНП.

Исходя из полученных данных, индивидуальный анализ клинико-лабораторных показателей выявил признаки выраженной инсулинорезистентности со значительным повышением ИРИ, С-пептида и лептина у 75% беременных с ГСД и ожирением, а также уменьшение инсулиносекреции со сниженной концентрацией проинсулина и С-пептида у 50% беременных с ГСД без ожирения.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Glu23Lys*-гена *KCNJ11* (табл. 3) показал достоверное увеличение частоты генотипа Lys/Lys у беременных с ГСД по сравнению со здоровыми ( $\chi^2 = 11,76$ , уровень значимости — 0,003). Относительный риск для пациенток с генотипом этого гена заболеть ГСД достаточно высокий — 7,46.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Glu23Lys*-гена *KCNJ11* в зависимости от ожирения и отягощенной наследственности по СД2 не выявил различий в группах пациенток с ГСД.

Таблица 1

Показатели секреторной активности  $\beta$ -клеток и углеводного обмена у беременных с ГСД в зависимости от ожирения

| Беременные с ГСД | Проинсулин пмоль/л      | ИРИ мкЕд/мл              | С-пептид пмоль/мл        | Глюкоза ммоль/л          | HbA <sub>1c</sub> % |
|------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|
| без ожирения     | 1,6 $\pm$ 0,6           | 5,4 $\pm$ 2,6            | 0,7 $\pm$ 0,08           | 4,8 $\pm$ 0,21           | 4,54 $\pm$ 0,82     |
| с ожирением      | 4,7 $\pm$ 1,2 $p$ <0,05 | 14,7 $\pm$ 3,1 $p$ <0,05 | 1,13 $\pm$ 0,1 $p$ <0,05 | 5,6 $\pm$ 0,41 $p$ <0,05 | 5,5 $\pm$ 0,94      |

Таблица 2

Показатели липидного спектра и лептина в крови беременных с ГСД в зависимости от ожирения

| Беременные с ГСД | ХЛ ммоль/л     | Фракции ХЛ ммоль/л |                 |               | ТГ ммоль/л     | Атерогенный фактор | Лептин нг/мл             |
|------------------|----------------|--------------------|-----------------|---------------|----------------|--------------------|--------------------------|
|                  |                | ЛПНП               | ЛПВП            | ЛПОНП         |                |                    |                          |
| без ожирения     | 5,99 $\pm$ 2,4 | 1,63 $\pm$ 0,84    | 2,92 $\pm$ 0,76 | 1,2 $\pm$ 0,6 | 2,4 $\pm$ 0,78 | 3,1 $\pm$ 0,86     | 10,3 $\pm$ 2,6           |
| с ожирением      | 6,1 $\pm$ 1,9  | 1,44 $\pm$ 0,92    | 3,6 $\pm$ 0,84  | 1,1 $\pm$ 0,5 | 2,4 $\pm$ 0,64 | 3,4 $\pm$ 0,94     | 35,5 $\pm$ 4,3 $p$ <0,01 |

Таблица 3

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Glu23Lys* гена *KCNJ11* у беременных с ГСД и здоровых

| Аллели и генотипы      | Частота аллелей и генотипов |                   | Значение $\chi^2$ | Уровень значимости $p$ | OR       |              |
|------------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|------------------------|----------|--------------|
|                        | ГСД, $n=64$                 | Здоровые, $n=100$ |                   |                        | значение | CI 95%       |
| Аллель <i>Glu</i>      | 62 / 0,484                  | 118 / 0,590       | 3,52              | 0,06                   | 0,65     | 0,42 - 1,02  |
| Аллель <i>Lys</i>      | 66 / 0,516                  | 82 / 0,410        |                   |                        | 1,53     | 0,98 - 2,39  |
| Генотип <i>Glu/Glu</i> | 10 / 0,156                  | 21 / 0,210        | 11,76             | 0,003                  | 0,70     | 0,30 - 1,60  |
| Генотип <i>Glu/Lys</i> | 42 / 0,656                  | 76 / 0,760        |                   |                        | 0,60     | 0,30 - 1,20  |
| Генотип <i>Lys/Lys</i> | 12 / 0,188                  | 3 / 0,030         |                   |                        | 7,46     | 2,01 - 27,63 |

Таблица 4

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера A219T гена *ADIPOR2* у пациенток с ГСД в анамнезе и здоровых

| Аллели и генотипы | Частота аллелей и генотипов |                   | Значение $\chi^2$ | Уровень значимости $p$ | OR       |              |
|-------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|------------------------|----------|--------------|
|                   | ГСД, $n=64$                 | Здоровые, $n=100$ |                   |                        | значение | CI 95%       |
| Аллель A          | 74 / 0,578                  | 143 / 0,715       | 6,53              | 0,010630393            | 0,55     | 0,34 - 0,87  |
| Аллель T          | 54 / 0,422                  | 57 / 0,285        |                   |                        | 1,83     | 1,15 - 2,92  |
| Генотип A/A       | 20 / 0,313                  | 48 / 0,480        | 7,75              | 0,02076245             | 0,49     | 0,25 - 0,95  |
| Генотип A/T       | 34 / 0,531                  | 47 / 0,470        |                   |                        | 1,28     | 0,68 - 2,40  |
| Генотип T/T       | 10 / 0,156                  | 5 / 0,050         |                   |                        | 3,52     | 1,14 - 10,83 |

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера G98690ET гена *TCF7L2* не выявлена достоверная ассоциация их с ГСД.

Анализ полиморфного маркера pro12ala гена *PPARG2* показал достоверную ассоциацию аллелей pro и ala у беременных с ГСД по сравнению со здоровыми ( $\chi^2 = 6,59$ , уровень значимости  $= 0,01$ ).

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера T45G гена *ADIPOQ*, полиморфного маркера T-106C гена *ADIPOR1* не выявило достоверной ассоциации их с ГСД.

Обращает на себя внимание достоверная ассоциация аллелей A и T полиморфного маркера A219T ( $\chi^2 = 6,53$ , уровень значимости  $= 0,01$ ) и генотипов A/A, A/T и T/T ( $\chi^2 = 7,75$ , уровень значимости  $= 0,02$ ) гена *ADIPOR2* у беременных с ГСД по сравнению со здоровыми (табл. 4).

В то же время мы не выявили ассоциаций полиморфного маркера G795A гена *ADIPOR2* у пациенток с ГСД по сравнению со здоровыми.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера pro12ala гена *PPARG2*, полиморфного маркера T45G гена *ADIPOQ*, полиморфного маркера T-106C гена *ADIPOR1*, полиморфных маркеров A219T и G795A гена *ADIPOR2* не выявил ассоциации с ожирением у беременных с ГСД.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров pro12ala гена *PPARG2* и G795A

гена *ADIPOQR2* в зависимости от отягощенной СД2 наследственности у пациенток с ГСД в анамнезе показал достоверную ассоциацию аллелей и генотипов *PPARG2* ( $\chi^2 = 5,36$ , уровень значимости  $= 0,02$ ;  $\chi^2 = 5,09$ , уровень значимости  $= 0,07$ ) и генотипов *ADIPOR2* ( $\chi^2 = 8,91$ , уровень значимости  $= 0,01$ ) этих маркеров с отягощенной наследственностью.

Относительный риск иметь наследственность, отягощенную СД2, при наличии генотипов полиморфного маркера G795A гена *ADIPOQR2* составляет 8,42.

При анализе других полиморфных маркеров генов достоверной ассоциации с отягощенной СД2 наследственностью у беременных с ГСД мы не нашли.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера pro12ala гена *PPARG2*, полиморфного маркера T45G гена *ADIPOQ*, полиморфного маркера T-106C гена *ADIPOR1* и полиморфных маркеров G795A и A219T гена *ADIPOR2* не выявил ассоциаций этих маркеров с СД2 у пациенток с ГСД в анамнезе, что, возможно, объясняется недостаточным числом наблюдений.

Учитывая особенности трансформации ГСД в СД2 и, возможно, генетические особенности этого СД, мы провели сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров *Glu23Lys* гена *KCNJ11*, pro12ala гена *PPARG2*, T45C гена *ADIPOQ*, T-106C гена *ADIPOR1*, G795A и A219T гена *ADIPOR2* у пациенток с СД2 после трансформации ГСД и здоровых.

Таблица 5

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера A219T гена ADIPOR2 у пациенток с СД2 и здоровых

| Аллели и генотипы | Частота аллелей и генотипов |             | Значение $\chi^2$ | Уровень значимости $p$ | OR       |              |
|-------------------|-----------------------------|-------------|-------------------|------------------------|----------|--------------|
|                   | n=25                        | n=100       |                   |                        | значение | CI 95%       |
| Аллель А          | 9 / 0,409                   | 143 / 0,715 | 8,59              | 0,003393401            | 0,28     | 0,11 – 0,68  |
| Аллель Т          | 13 / 0,591                  | 57 / 0,285  |                   |                        | 3,62     | 1,47 – 8,95  |
| Генотип А/А       | 1 / 0,091                   | 48 / 0,480  | 10,78             | 0,004575809            | 0,11     | 0,01 – 0,88  |
| Генотип А/Т       | 7 / 0,636                   | 47 / 0,470  |                   |                        | 1,97     | 0,54 – 7,17  |
| Генотип Т/Т       | 3 / 0,273                   | 5 / 0,050   |                   |                        | 7,13     | 1,43 – 35,40 |

Как показали наши результаты, у беременных с ГСД достоверная ассоциация с СД2 имеется только для аллелей и генотипов полиморфного маркера A219T гена *ADIPOR2* ( $\chi^2 = 8,59$ , уровень значимости – 0,03;  $\chi^2 = 10,78$ , уровень значимости – 0,003), наряду с тенденцией к повышению генотипа Lys/Lys полиморфного маркера *Glu23Lys* гена *KCNJ11* ( $\chi^2 = 5,87$ ; уровень значимости – 0,06) – таблица 5.

### Обсуждение полученных результатов

У беременных с ожирением имеются более выраженные признаки нарушения чувствительности к инсулину, что подтверждается увеличением секреторной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, гиперлептинемией, дислипидемией по атерогенному типу, увеличением гликемии. Состояние гиперлептинемии с высоким уровнем ИРИ позволяет предположить, что и гиперлептинемия, и гиперинсулинемия обусловлены инсулинорезистентностью. Гиперлептинемия на фоне ожирения у беременных с ГСД, отражая периферическую инсулинорезистентность, указывает на нарушение регуляции энергетического баланса у этих беременных. Не исключено, что и гипертриглицеридемия, характерная для беременных с ожирением, участвует в формировании инсулинорезистентности.

У беременных с ГСД без ожирения отмечается некоторое снижение активности  $\beta$ -клеток, но с сохранением остаточной секреции С-пептида. Содержание лептина и показатели липидного спектра крови у этих беременных в пределах нормы. Повидимому, в генезе ГСД у этих беременных главенствующее

место принадлежит не инсулинорезистентности, а снижению секреторной активности  $\beta$ -клеток.

У беременных с ГСД имеется достоверная ассоциация генотипа Lys/Lys полиморфного маркера *Glu23K* гена *KCNJ11*, аллеля pro и ala полиморфного маркера pro12ala гена *PPARG2*, а также аллелей полиморфного маркера A219T гена *ADIPOR2* с ГСД. Следовательно, у беременных с ГСД имеются генетические особенности, ассоциированные как с нарушением чувствительности к инсулину, так и с нарушением его секреции.

Отягощенная наследственность СД2 у беременных с ГСД обусловлена достоверной ассоциацией аллелей и генотипов полиморфного маркера pro12ala гена *PPARG2* и генотипов полиморфного маркера c795 гена *ADIPOR2*.

Полученные данные подтверждают генетическую детерминированность наследственности, ассоциированной с СД2. Определение общей генетической природы при ГСД и СД2 позволяет на доклиническом этапе выявлять группу риска по этим заболеваниям, проводить профилактику их возникновения, при необходимости уточнять их диагностику с помощью определения полиморфных маркеров генов-кандидатов, ассоциированных с ГСД и СД2, и осуществлять своевременное лечение. Возможно это позволит в будущем предотвращать развитие этих заболеваний и их осложнений. Планирование беременности, своевременная диагностика и терапия ГСД, уменьшение факторов риска развития СД2 после родоразрешения будут способствовать снижению заболеваемости СД2 у пациенток с ГСД, что позволит улучшить качество жизни у этого контингента женщин.

### Литература

1. American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus // *Diabetes Care*. – 1996. – 19 (Supp 1). – P. 829.
2. Conway D.L., Langer O. «Elective delivery of infants with macrosomia in diabetes woman, reduced shoulder distocia versus increased delivery» // *Am. J. Obstet.* – 1998. – 78. – P. 922–925.
3. Hod J. et al. Antepartum management protocol timing and mode of delivery of gestational disorders // *Diabetes Care*. – 1998. – 21, Supp. 2. – P. 8113–9117.
4. Naylor C.D. et al. «Cesarean delivery in relation to both weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style» // *Jama*. – 1996. – 275. – P.1105–70.
5. Owen J. Gestational diabetes survey // *Am. J. Obstet et Gynecol.* – 1995. – 172. – P. 615–620.
6. Moss R.G. et al. The recurrence of gestational diabetes: could dietary deferences in Fat intake be an explanation // *Diabetes Care*. – 1997. – 20. – P. 1647–50.
7. Silverman B.H. et al. «Long term effects of the intrauterine environment» // *Diabetes Care*. – 1998. – 28: Supple 2. – P. 13141–13149.
8. Gestational diabetes mellitus // *Diabetes Care*. – 2000. – v22, supp. 1.

Сибко Татьяна Васильевна

д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии московского факультета, ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет, Москва

E-mail: 100249@rambler.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна

профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии московского факультета ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет, Москва

Иванова Татьяна Алексеевна

аспирант кафедры акушерства и гинекологии московского факультета, ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет, Москва

Носиков Валерий Вячеславович

д.б.н., профессор, зав. лабораторией молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии, ГНЦ РФ ФГУП «ГосНИИгенетика», Москва

Осипова Татьяна Алексеевна

зав. лабораторией, ООО «Эфис», Москва

Потапов Виктор Андреевич

м.н.с. лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии, ГНЦ РФ ФГУП «ГосНИИгенетика», Москва