

Состояние энтеропанкреатической гормональной системы при гестационном сахарном диабете

© Саприна Т.В.¹, Тимохина Е.С.¹, Гончаревич О.К.², Будеева С.В.², Прохоренко Т.С.¹, Таширева Л.А.³, Мусина Н.Н.¹, Дронова И.В.²

¹ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск;

²ОГАУЗ Областной перинатальный центр, Томск;

³ФГБНУ Томский научно-исследовательский институт онкологии, Томск

По разным статистическим данным, гестационный сахарный диабет (ГСД) осложняет от 1% до 14% всех беременностей и является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных. Патология энтеропанкреатической гормональной системы рассматривается как одна из возможных причин нарушения функциональной активности β -клеток и, соответственно, углеводного обмена у беременных. На сегодняшний день практически отсутствуют данные о состоянии энтероинсулярных гормонов (глюкагон, глюкозозависимый инсулиноподобный пептид (ГИП), глюкагоноподобный пептид-1 и -2 (ГПП-1 и ГПП-2) во время физиологической беременности, а также роли нарушений в энтероинсулярной гормональной системе при ГСД.

Цель. Сравнительная оценка секреции инкретиновых гормонов в группе женщин с ГСД и у пациенток без нарушений углеводного обмена (группа сравнения).

Материалы и методы. В исследование были включены 50 пациенток с ГСД, группу сравнения составили 30 беременных женщин без ГСД. Всем пациенткам проводились: пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы, определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), исследование уровня базального (натощак) и постпрандиального глюкагона на 30-й минуте ПГТТ, определение базальных концентраций ГПП-1 и ГПП-2, ГИП. Определение концентрации глюкагона, ГПП-1, ГПП-2.

Результаты. Результаты исследования показали, что базальная концентрация глюкагона, а также ГПП-1 были достоверно выше в группе женщин с ГСД, чем в группе сравнения. В сравниваемых группах максимальные различия базальной и постпрандиальной концентрации глюкагона, а также ГПП-1 наблюдались при ГСД, выявленном в I триместре беременности.

Выводы. Можно предположить, что повышение концентрации ГПП-1 у женщин с ГСД отражает состояние инкретинорезистентности, аналогичное гиперинсулинемии, которая наблюдается в начальном периоде развития сахарного диабета 2 типа (СД2).

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет; инкретины; глюкагон; глюкагоноподобный пептид-1; глюкагоноподобный пептид-2

Characteristics of incretin hormones concentration in gestational diabetes mellitus

T.V. Saprina¹, E.S. Timokhina¹, O.K. Goncharevich², S.V. Budeeva², T.S. Prokhorenko¹, L.A. Tashireva³, N.N. Musina¹, I.V. Dronova²

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Tomsk Regional Perinatal Center, Tomsk, Russia;

³Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russia

Background: Enteropancreatic hormonal system disorder is a possible reason for β -cell dysfunction and carbohydrate metabolism disorder among pregnant women. However, no information is available about the state of enteroinsulin hormones [glucagon, glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and GLP-2] during pregnancy. The role of enteroinsulin hormones in the development of carbohydrate metabolism disorder during pregnancy is poorly understood.

Aim: To quantify and compare incretin hormone secretion in groups of pregnant women with and without gestational diabetes mellitus (GDM).

Materials and methods: The study included 80 patients, 50 of whom had GDM, and the control group consisted of 30 pregnant women without GDM. All patients underwent an oral glucose tolerance test; glycated haemoglobin (HbA_{1c}) estimation; ferritin, transferrin, basal and postprandial glucagon estimation; GLP-1 and GLP-2 estimation.

Results: Basal glucagon and GLP-1 levels were significantly higher ($p < 0.05$) in the group of women with GDM than in the control group. The most significant differences in GLP-1, basal and postprandial glucagon levels were observed during the first trimester of pregnancy.

Conclusion: High GLP-1 levels in the group of women with GDM may reflect a state of 'incretin resistance', which is similar to hyperinsulinemia in the early stages of type 2 diabetes mellitus.

Key words: gestational diabetes mellitus; incretins; glucagon; glucagon-like peptide-1; glucagon-like peptide-2.

В настоящее время рост числа беременных женщин с нарушением углеводного обмена является общемировой тенденцией. Это связано как с увеличением заболеваемости сахарным диабетом в популяции, так и ужесточением диагностических критериев гестационного сахарного диабета (ГСД). По разным статистическим данным, ГСД осложняет от 1% до 14% всех беременностей и является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных женщин, с которым встречаются как акушеры-гинекологи, так и эндокринологи [1].

Общепризнанно, что ГСД обусловлен инсулиновой резистентностью и недостаточностью функции β -клеток [2]. Патология энтеропанкреатической гормональной системы рассматривается как одна из возможных причин нарушения функциональной активности β -клеток и, соответственно, углеводного обмена у беременных. При этом данных о состоянии энтероинсулярных гормонов (глюкагон, глюкозозависимый инсулиноподобный пептид (ГИП), глюкагоноподобный пептид-1 и -2 (ГПП-1 и ГПП-2) во время физиологической беременности недостаточно или они носят неоднозначный характер, а также неясна роль нарушений в энтероинсулярной гормональной системе в патогенезе развития ГСД.

Цель

Провести сравнительную оценку секреции инкретиновых гормонов в группе женщин с избыточной массой тела и ожирением, осложненным ГСД (основная группа), и у пациенток, сравнимых по ИМТ с женщинами основной группы, но без нарушений углеводного обмена (группа сравнения).

Материалы и методы

Дизайн: открытое, наблюдательное, сравнительное исследование. В исследование были включены 50 пациенток с ГСД, группу сравнения составили 30 беременных женщин без ГСД. Набор женщин в основную группу и группу сравнения, а также лабораторный блок исследований проводились на базе ОГАУЗ Областной перинатальный центр г. Томска.

Беременные женщины включались в исследование при наличии ИМТ от 25 до 40 кг/м². Женщинам определялась гликемия натощак и проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы – в I триместре, II триместре (22–24-я неделя согласно существующим рекомендациям) и в III триместре – исследование гликемии натощак и через 2 часа после приема углеводсодержащей пищи (так как проведение ПГТТ после 32-й недели запрещено). При выявлении

нормальных показателей (глюкоза плазмы натощак, а также результатов ПГТТ с 75 г глюкозы) пациентки включались в группу сравнения, а при нарушениях, соответствующих диагнозу ГСД, – в основную группу. Пациенткам группы сравнения, включенным в исследование в I триместре, на 24–32-й неделях беременности ПГТТ проводился повторно с целью исключения ГСД.

ПГТТ с 75 г глюкозы проводился в I триместре женщинам вразрез с существующими рекомендациями для исследования базальной и стимулированной секреции глюкагона.

Критериями включения беременных женщин в основную группу являлись: подписание информированного согласия и наличие ГСД, установленного в соответствии с Российским консенсусом «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» 2012 г. Критерии исключения: отказ пациентки от участия в исследовании, наличие прегестационных нарушений углеводного обмена, наличие сопутствующей инфекционной патологии (гепатит, ВИЧ-инфекция и т.д.).

Группу сравнения составили беременные женщины, сопоставимые по возрасту, индексу массы тела и паритету с женщинами основной группы. Так как женщины с ГСД имели избыточную массу тела и ожирение, то в группу сравнения женщин включали также с избыточной массой тела и ожирением, однако по отношению к нарушениям углеводного обмена данная группа была группой контроля, так как нарушения углеводного обмена у пациенток данной группы отсутствовали (по анамнестическим данным).

Всем пациенткам проводились: ПГТТ с 75 г глюкозы, определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), исследование уровня базального (натощак) и постпрандиального глюкагона на 30-й минуте ПГТТ, определение базальных концентраций ГПП-1 и ГПП-2, определение уровней базального инсулина и проинсулина.

Забор крови для определения концентрации инсулина, проинсулина, ГПП-1, ГПП-2, ГИП и глюкагона проводился однократно в том триместре беременности, в котором было выявлено нарушение углеводного обмена. ПГТТ с 75 г глюкозы проводился у женщин до 32-й недели беременности, после 32-й недели проводилось определение гликемии натощак и после пищевой нагрузки.

Определение концентрации глюкагона, ГПП-1, ГПП-2, ГИП проводилось методом иммуноферментного анализа (YANAIHARA INSTITUTE INC, Japan). Статистическую обработку полученных данных производили с помощью пакета программ SPSS Statistics 18. При соблюдении закона о нормальном распределении признаков данные представлялись в виде среднего

Таблица 1

Уровень гликированного гемоглобина и концентрации энтероинсулярных гормонов у беременных женщин с ГСД и группы сравнения (M±SD)

Показатель	ГСД (n=50)	Группа сравнения (n=30)	p
НbA _{1c} %	4,5±0,6	4,5±0,5	НД
Инсулин натощак, мкЕд/л	12,2±1,8	12,1±1,6	НД
Проинсулин натощак, мкЕд/л	3,8±0,9	2,5±1,6	0,05
Глюкагон натощак, пг/мл	1503,8±528,4	820,3±140,1	0,01
Глюкагон на 30-й мин ПТТГ, пг/мл	527,5±76,6	323,3±118,6	НД
ГПП-1 натощак, нг/мл	2,2±1,0	0,6±0,2	0,002
ГПП-2 натощак, нг/мл	11,7±1,5	10,5±0,3	НД
ГИП натощак, нг/мл	29,9±3,2	33,6±3,6	НД

и стандартного отклонения (M±SD), при несоблюдении – в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1-Q3]). Парное сравнение количественных признаков осуществлялось на основе критерия Манна-Уитни, различия считались значимыми при p<0,05.

Результаты

Средний возраст беременных с ГСД составил 31,5±5,6 лет, средний возраст пациенток в группе сравнения – 30,1±5,8 лет. Средний индекс массы тела (ИМТ) в группе пациенток с ГСД составил 29,6±5,9 кг/см², в группе сравнения – 29,8±6,2 кг/м².

Женщины включались в исследование в I (12,5 [11,5–13,3] недель гестации), II (21,0 [19,0–23,0] недель гестации) и III (34,3 [31,0–36,7]) триместрах беременности.

Диагноз ГСД был поставлен в I триместре 6 (12%) пациенткам, во II триместре – 26 (52%), в III триместре – 18 (36%). Соотношение женщин в группе сравнения по триместрам было следующее: 4 (13,3%) в I триместре, 21 (70%) во II триместре, 5 (16,7%) – в III (p>0,05 при сравнении с распределением женщин по триместрам в основной группе).

Средний уровень гликемии натощак в основной группе и группе сравнения составил 5,4±0,5 ммоль/л и 4,1±0,4 ммоль/л (p<0,05) соответственно. Уровень постпрандиальной гликемии на 60-й минуте ПГТТ в указанных группах составил 7,6±1,7 и 6,8±1,3 ммоль/л (p<0,05), на 120-й минуте теста – 6,3±1,3 и 5,9±1,2 ммоль/л (p<0,05) соответственно.

Среди женщин основной группы одна пациентка получала инсулинотерапию с 27-й недели беременности в следующем режиме: Хумулин НПХ 20 Ед/сутки и Хумулин Регуляр по 6–8 Ед на основные приемы пищи. Инсулинотерапия была назначена в связи с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена на фоне

проводимой диетотерапии. У остальных пациенток данной группы были достигнуты целевые значения гликемии на фоне проводимой диетотерапии.

В табл. 1 представлены сводные данные, характеризующие обобщенный уровень секреции инкретиновых гормонов, а также инсулина/проинсулина и глюкагона. Результаты исследования показали, что уровень базального глюкагона был достоверно выше в группе женщин с ГСД, чем в группе сравнения (см. табл. 1). Постпрандиальный уровень глюкагона у женщин с ГСД также превышал его уровень на 30-й минуте ПТТГ у женщин без нарушений углеводного обмена, однако уровень статистической значимости различий между группами не был достигнут. При этом в сравниваемых группах максимальные различия уровней как базального, так и постпрандиального глюкагона отмечались в I триместре беременности: уровень базального глюкагона среди женщин в I триместре без ГСД (группа сравнения) составил 698,55 [401,8–874,45] пг/мл, тогда как в основной группе – 3638,4 [343,8–3834,60] пг/мл; уровень постпрандиального глюкагона в указанных группах – 389,3 [291,5–402,11] пг/мл и 379,068 [20,360–612,14] пг/мл соответственно. Достоверных различий между уровнями как базального, так и постпрандиального глюкагона во II и III триместрах получено не было (рис. 1, 2). Достоверных различий между уровнями базального инсулина в основной группе женщин и группе сравнения также выявлено не было. При определении уровня проинсулина в указанных группах отмечалась тенденция повышения данного гормона у женщин с ГСД (p=0,05).

Как уже было указано, женщины основной группы и группы сравнения имели избыточную массу тела или ожирение 1–2-й степени. В табл. 2 представлены сводные данные, характеризующие прибавку массы тела беременными женщинами с ГСД и в группе сравнения, как за отдельный триместр, так и за всю беременность. Регистрировалась тенденция к более высоким гестаци-

Таблица 2

Прибавка массы тела у женщин с ГСД и группы сравнения за время наблюдения (Me [Q1-Q3], кг)

Триместр	ГСД (n=50)	Группа сравнения (n=30)	p
I триместр	1,9 [-1,00–3,20]	2,3 [1,6–2,9]	НД
II триместр	5,6 [3,4–9,0]	8,6 [4,8–10,6]	НД
III триместр	6,7 [3,6–11,3]	7,2 [4,3–12,2]	НД
Общая прибавка массы тела за беременность	11,3 [8,8–14,6]	13,5 [9,7–14,6]	НД

Таблица 3

Показатели гликемии, HbA_{1c} и энтероинсулярных гормонов у женщин с ГСД с дебютом в разных триместрах беременности и группы сравнения

Показатель	I триместр		II триместр		III триместр	
	ГСД	Группа сравнения	ГСД	Группа сравнения	ГСД	Группа сравнения
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	4,7±0,7	4,6±0,3	4,3±0,6*	3,9±0,4	4,9±1,2	4,1±0,3
HbA _{1c} , %	4,5±0,6	4,4±0,3	4,5±0,5	4,4±0,3	4,6±0,36*	5,1±1,1
Инсулин натощак, мкЕд/л	7,7±2,6	12,4±7,2	9,9±8,9	12,5±9,7	17,2±7,9	9,9±6,7
Проинсулин натощак, мкЕд/л	2,5±0,7	2,9±1,3	4,8±3,3	2,6±1,8	2,9±1,6	2,1±0,4
Глюкагон натощак, пг/мл	3638,4±866,2*	698,6±223,8	968,3±134,6	995,3±451,8	720,5±604,4	748,7±407,1
Глюкагон на 30-й мин ПТТГ, пг/мл	1379,1±177,1*	389,3±66,2	313,7±59,9	641,1±221,5	487,1±68,7	590,4±94,8
ГПП-1 натощак, нг/мл	1,12±0,73*	0,03±0,01	0,67±0,61	0,37±0,29	1,01±0,17*	0,52±0,24
ГПП-2 натощак, нг/мл	10,6±1,8	10,1±0,6	10,3±2,6	9,8±3,1	9,4±1,1	9,6±1,3
ГИП натощак, нг/мл	33,6±5,6	32,8±1,4	32,2±5,4	34,2±3,9	31,1±6,3*	37,3±5,6

Примечание: здесь и на рисунках 1–7 * – p<0,05 относительно группы сравнения

онным прибавкам массы тела у женщин без нарушений углеводного обмена в сравнении с женщинами с ГСД, но без достижения уровня статистической значимости.

На рис. 1–7 и в табл. 3 представлены данные об уровне инкретиновых гормонов (ГПП-1, ГПП-2, ГИП), а также инсулина/проинсулина и глюкагона на-

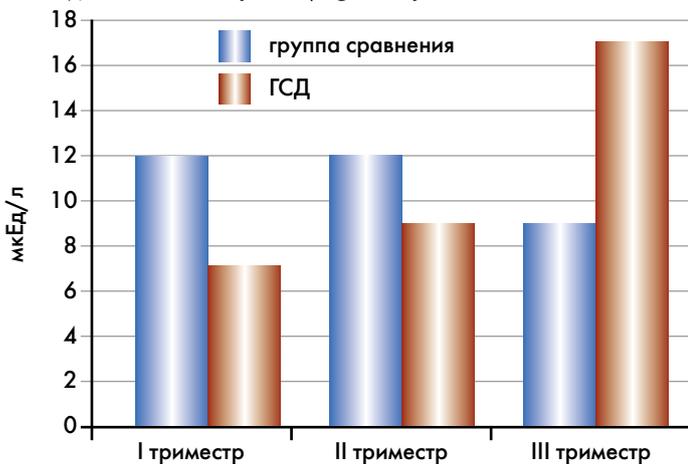


Рис. 1. Концентрация инсулина натощак у женщин с ГСД с дебютом в разных триместрах и в группе сравнения.

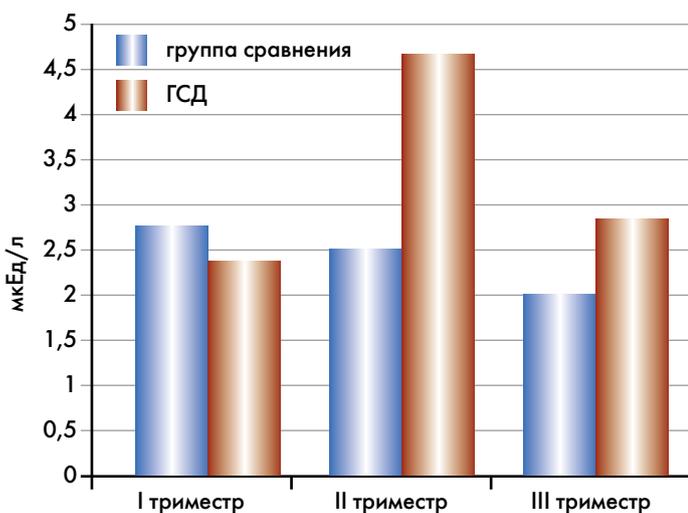


Рис. 2. Концентрация проинсулина натощак у женщин с ГСД с дебютом в разных триместрах и в группе сравнения.

Примечание: * – p<0,05 относительно группы сравнения.

тошак и на 30-й минуте ПТТГ, у женщин с ГСД и в группе сравнения.

Значимых различий в уровне инсулина и проинсулина между наблюдаемыми группами в разных триместрах беременности не отмечено. Однако обращает внимание разный паттерн изменений этих гормонов в 2 группах по мере прогрессирования беременности – у женщин с ГСД прогрессивно увеличивается уровень инсулина к III триместру, тенденция к увеличению концентрации проинсулина во II триместре, в отличие от группы сравнения – женщин с избыточной массой тела и ожирением, но без нарушений углеводного обмена – уровень и инсулина, и проинсулина наиболее высокие в I и II триместрах беременности, с тенденцией к снижению в III триместре (см. рис. 1, 2).

На рис. 3–4 представлены результаты определения концентрации глюкагона на 0-й и 30-й минутах ПТТГ с 75 г глюкозы у женщин обеих групп. Установлено, что у женщин с ГСД, выявленным в I триместре, отмечается более высокая секреция глюкагона как натощак, так и в ответ на стимуляцию глюкозой в сравнении с женщинами, сравнимыми по ИМТ, но без нарушений углеводного обмена. Параллельно с этим у женщин с ГСД, диагностированным в I триместре, выявлялось и более высокое содержание в плазме крови натощак ГПП-1 (p<0,05) в сравнении с женщинами без ГСД (рис. 5).

Обобщенный уровень ГПП-1 по результатам нашей работы был также достоверно выше в группе женщин с ГСД в сравнении с группой женщин без нарушений углеводного обмена, причем превышая аналогичный показатель в группе сравнения во всех триместрах беременности (см. табл. 1).

В сравниваемых группах максимальные различия в уровне ГПП-1 наблюдались в I и III триместрах. Уровень ГПП-1 натощак у женщин без ГСД увеличивался с прогрессированием беременности и был максимальным в III триместре, у женщин с ГСД – уровень ГПП-1 во время беременности имел U-образную динамику, относительное уменьшение его базального уровня отмечалось во II триместре (рис. 5).

Достоверных различий при определении уровня ГПП-2 получено не было, динамика концентрации этого

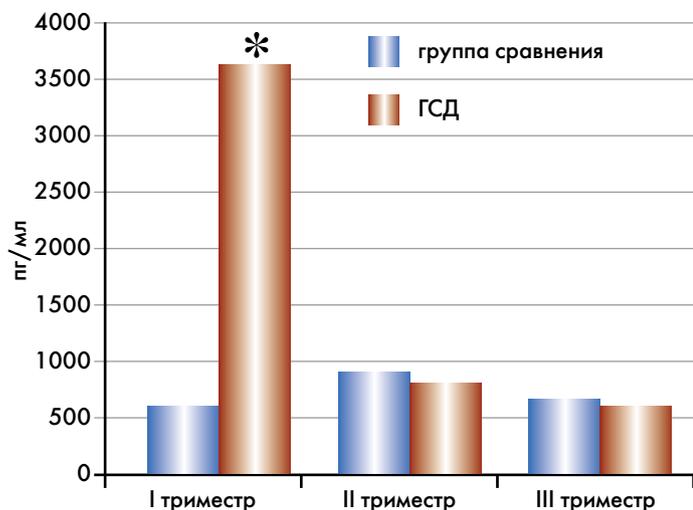


Рис. 3. Концентрация глюкагона натощак у женщин с ГСД с дебютом в разных триместрах и в группе сравнения.

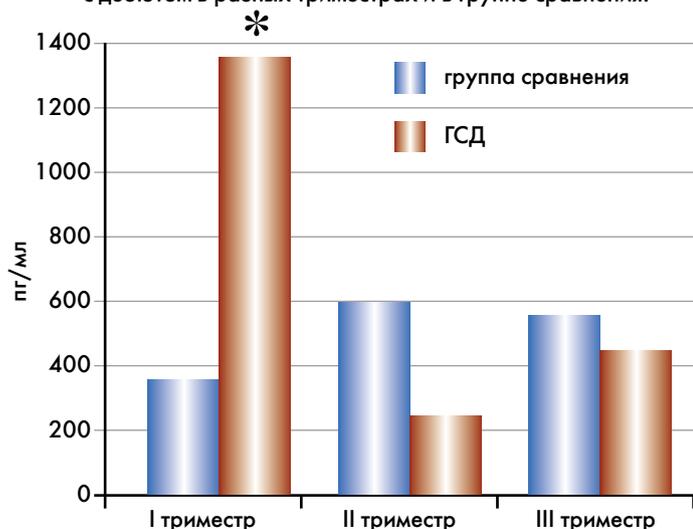


Рис. 4. Уровень глюкагона на 30-й минуте ПГТТ у женщин с ГСД с дебютом в разных триместрах и в группе сравнения.

гормона была сравнимой в обеих группах, — отмечалось уменьшение концентрации ГПП-2 натощак с прогрессированием беременности (рис. 6).

Базальная концентрация ГИП имела разный паттерн изменений во время беременности — у пациенток с избыточной массой тела и ожирением постепенно увеличивалась к III триместру, у женщин с ГСД — уменьшалась, поэтому в III триместре регистрировалось статистически значимое превышение уровня данного гормона у женщин без ГСД относительно женщин основной группы (рис. 7).

Обсуждение

Традиционно принято рассматривать в качестве классического — механизм развития ГСД как увеличение концентрации контринсулярных по своим эффектам гормонов плаценты; гипергликемия развивается в результате несоответствия секреторных возможностей

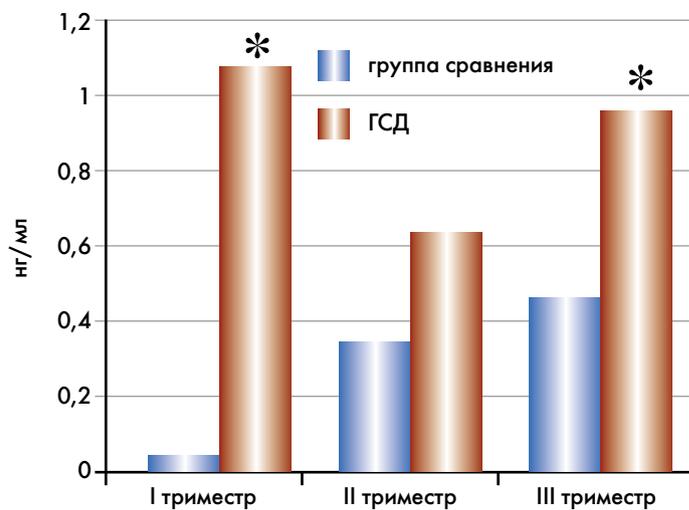


Рис. 5. Концентрация ГПП-1 натощак у женщин с ГСД с дебютом в разных триместрах и в группе сравнения.

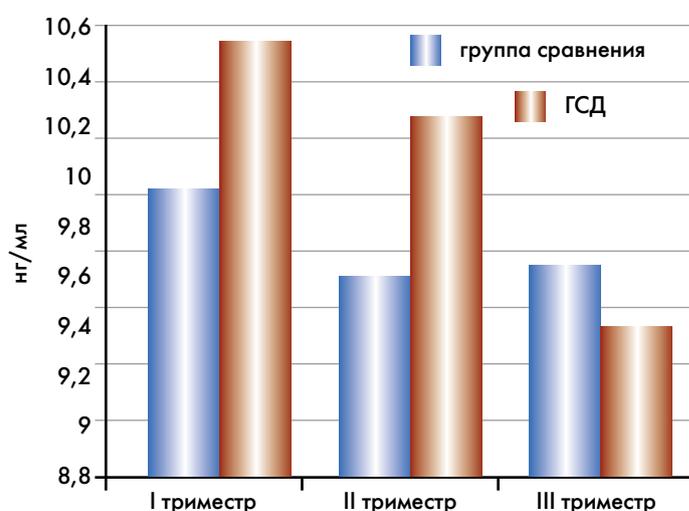


Рис. 6. Концентрация ГПП-2 натощак у женщин с ГСД с дебютом в разных триместрах и в группе сравнения.

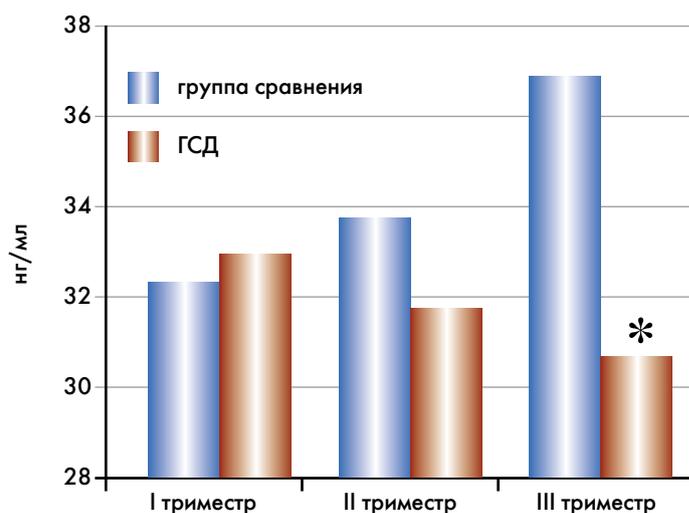


Рис. 7. Концентрация ГИП натощак у женщин с ГСД с дебютом в разных триместрах и в группе сравнения.

β -клетки и мощного глюконеогенеза во II и III триместрах беременности. Таким образом, ГСД развивается в I триместре редко, механизмы развития углеводной intolerance в I триместре обсуждаются – это может быть результатом выявления MODY, манифестации ранних стадий развития аутоиммунного сахарного диабета и т.д. В нашем исследовании был выявлен один из возможных механизмов развития гестационных нарушений углеводного обмена – дисбаланс в системе инкретиновых гормонов, а также повышение секреции базальной и стимулированной секреции глюкагона.

Наше исследование показало, что женщины, у которых выявлен ГСД в разных триместрах беременности, представляют гетерогенную группу с позиции секреторных паттернов инкретиновых гормонов. Так, у беременных женщин, у которых диагноз ГСД поставлен в I триместре беременности, согласно новым диагностическим критериям (глюкоза плазмы натощак более 5,1 ммоль/л), отмечался более высокий уровень базальной и стимулированной глюкагонемии.

Полученные нами результаты совпадают с результатами ряда ранее проведенных исследований. Так, в исследовании Grigorakis S.I. (2000) отмечалось значительное повышение уровня глюкагона плазмы в группе женщин с ГСД в сравнении с группой пациенток без гестационного диабета [3]. Аналогичные результаты были получены и в исследовании Veis C. и соавт. (2005): в группе пациенток с ГСД базальный глюкагон был выше, чем в контрольной группе (здоровые беременные женщины, сопоставимые по возрасту и ИМТ с пациентками основной группы) [4].

Повышение уровня базального и стимулированного глюкагона сопровождалось у пациенток с ГСД, выявленным в I триместре, значимым повышением базальной концентрации ГПП-1.

Известно, что в исследованиях у лиц с нарушенной гликемией натощак (НГН) была отмечена повышенная секреция ГПП-1. Авторы предположили, что при НГН увеличение секреции ГПП-1 может иметь компенсаторный характер для поддержания уровня инсулина близко к нормальным значениям. И, скорее всего, по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена такие компенсаторные возможности пропадают [5].

Исследование Сурдук К. и соавт. (2007) показало, что концентрация ГПП-1 натощак была значительно выше в группе пациенток с ГСД в сравнении с группой беременных женщин с нормальной толерантностью к глюкозе, что также совпадает с полученными нами результатами [5]. Позже было установлено, что концентрация ГПП-1 в плазме крови как натощак, так и после нагрузки глюкозой была значительно выше у женщин с ГСД в сравнении с контрольной группой здоровых беременных женщин [6].

Однако по результатам более поздних работ получены противоположные данные: секреция ГПП-1 у женщин с ГСД была ниже в сравнении со здоровыми беременными, при ретестировании после родов отмечалась та же закономерность – ГПП-1 был ниже у пациенток с ГСД

в анамнезе [7]. В исследовании Bonde L. и соавт. (2013) установлено, что беременность ассоциирована с низким ответом ГПП-1, но не выявлено достоверных различий между уровнями ответа ГПП-1 у женщин с ГСД и здоровых беременных [8].

Известно, что продуктом гена глюкагона, экспрессируемого в интестинальных L-клетках, является проглюкагон, из которого под действием прогормон-конвертазы (PC1/3) образуется ГПП-1 [9, 10]. Хотя экспрессия гена глюкагона в α -клетках поджелудочной железы также приводит к образованию проглюкагона, ранее считалось, что α -клетки не способны синтезировать ГПП-1. Это связано с тем, что эндокринные клетки поджелудочной железы содержат прогормон-конвертазу (PC2), преимущественно превращающую проглюкагон в глюкагон [11]. Однако, согласно последним данным литературы, ухудшение метаболического контроля инициирует в α -клетках транскрипцию проглюкагона в ГПП-1 [12], что объясняет зафиксированное во многих исследованиях повышение уровня ГПП-1 у женщин с ГСД. С другой стороны, повышение концентрации ГПП-1 у женщин с гестационными нарушениями углеводного обмена может также отражать состояние инкретинорезистентности, аналогичное механизму развития компенсаторной гиперинсулинемии при инсулинорезистентности, которая наблюдается на ранних стадиях сахарного диабета 2 типа (СД2).

Одним из механизмов развития СД2 является нарушение гликемии натощак, что, в свою очередь, может быть обусловлено метаболическим дефектом – гиперглюкагонемией натощак, а также отсутствием снижения уровня глюкагона в ответ на повышение гликемии. Так, в одном из исследований (Шестакова Е.А., 2014) показано, что более высокие значения глюкагона у лиц с НГН могут говорить о значимом вкладе глюкагона в формирование гипергликемии натощак, а не постпрандиальной гипергликемии [14].

Однозначных данных о динамике уровня глюкагона во время физиологической и осложненной ГСД беременности в доступной литературе нами не найдено. Так, в одном из исследований было показано, что у женщин с нормально протекающей беременностью отмечалось повышение уровня глюкагона после нагрузки глюкозой через 1 и 2 часа в сравнении с базальными концентрациями, тогда как у женщин с ГСД изменения уровня глюкагона не отмечалось [4].

Отсутствие подавления секреции глюкагона у лиц с СД в ответ на углеводную нагрузку может быть обусловлено также глюкагонотропным эффектом ГПП-2. В 2006 г. Mejer J.J. и соавт. было проведено исследование на здоровых добровольцах, в котором оценивалось воздействие ГПП-2 на параметры углеводного обмена. У обследуемых лиц уровень инсулина значимо не отличался при введении ГПП-2 или плацебо. Однако было обнаружено четкое влияние ГПП-2 на уровень глюкагона: экзогенное введение ГПП-2 стимулировало секрецию глюкагона, тогда как при прекращении инфузии ГПП-2 уровень глюкагона возвращался к исходным

величинам. Таким образом, ГПП-2 действовал как антагонист по отношению к ГПП-1 [15]. Имеются также данные, что ГПП-2, не влияя на концентрацию инсулина, стимулирует секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы как натощак, так и постпрандиально [16–18].

В исследовании, проведенном нами, отмечен феномен относительно более высокого содержания базального ГПП-2 у женщин с ГСД, выявленным в I триместре, но уровень статистической значимости выявленных различий достигнут не был. Тем не менее, у женщин с ГСД, когда бы он не развился, определялись более высокие уровни ГПП-2 натощак, нежели у женщин с избыточной массой тела и ожирением без нарушений углеводного обмена (см. рис. 6), что позволяет также предположить значимость ГПП-2 в механизме развития гестационных нарушений углеводного обмена. Выраженное стимулирующее влияние ГПП-2 на секрецию глюкагона позволяет отнести его к гормонам с «антиинкретиновым» действием.

У женщин с ГСД, выявленным во II триместре, из изученных нами параметров можно отметить увеличение секреции проинсулина натощак, однако не достигающее статистически значимого уровня относительно группы сравнения.

ГСД, выявленный в III триместре, сопровождался значимым относительно группы сравнения повышением базальной концентрации ГПП-1 и инсулина, а также – снижением ГИП (см. рис. 1, 5, 7).

Считается, что ГИП может обладать свойствами двояко направленного регулятора продукции обоих гормонов поджелудочной железы, определяющих гомеостаз глюкозы. У лиц без нарушения углеводного обмена ГИП обладает глюкагонотропным эффектом, а у больных СД – инсулинотропным [19, 20, 21]. Тем не менее, уровень глюкагона базального и стимулированного у женщин с ГСД, развившимся в III триместре, не различался с группой сравнения (рис. 3, 4), а уровень инсулина превышал таковой у женщин группы сравнения, что позволяет определять эффекты ГИП преимущественно как инсулинотропные в условиях уже развившихся нарушений углеводного обмена.

Таким образом, итогом нашего исследования явилось понимание того факта, что гестационные нарушения углеводного обмена, развившиеся на разных сроках беременности, являются гетерогенными с позиции нарушения секреции инкретиновых гормонов (ГПП-1, ГПП-2 и ГИП), глюкагона и инсулина.

В связи с этим исследование молекулярно-генетических маркеров дисфункции β -клетки при ГСД и роли энтероинсулярной оси как одной из причин развития нарушений углеводного обмена у беременных позволило бы расширить существующее представление о механизмах нарушений углеводного обмена при беременности, а также подготовить теоретическую основу для разработки новых интервенционных технологий выделения групп высокого риска ГСД, первичной профилактики и терапии, основанной на инсулинотропных эффектах инкретинов.

Ограничения исследования

В исследование не включалась группа женщин с нормальной массой тела в силу объективных технических причин и отсутствия достаточного финансирования.

Выводы

- Гестационный сахарный диабет, развившийся в I триместре беременности, ассоциирован с повышением базальной и стимулированной секреции глюкагона, а также базального уровня ГПП-1.
- Выявлена гетерогенность гестационных нарушений углеводного обмена, развивающихся на разных сроках беременности, с позиции дисбаланса инкретиновых гормонов.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ мол_а № 12-04-31949 «Молекулярно-генетические маркеры нарушения функционирования энтероинсулярной гормональной системы при гестационном сахарном диабете», а также стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов (Договор № СП-594.2015.4).

Авторы декларируют отсутствие иных явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов: Саприна Т.В. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи; Тимохина Е.С. – клинический этап сбора данных; Гончаревич О.К – клинический этап сбора данных; Будеева С.В. – лабораторный этап сбора и анализа данных; Прохоренко Т.С. – анализ полученных данных; Таширева Л.А. – лабораторный этап сбора и анализа данных; Мусина Н.Н. – сбор данных, статистическая обработка данных, оформление публикации; Дронова И.В. – лабораторный этап сбора и анализа данных.

Список литературы | References

1. Krasnopolskiy VI, Petrukhin VA, Burumkulova FF. Gestational diabetes: a new view of an old problem. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;(2):3-6.
2. Bloomgarden ZT. Third Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: mediators, antecedents, and measurement. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1700-1706. doi: 10.2337/dc06-zb07
3. Grigorakis SI, Alevizaki M, Beis C, et al. Hormonal Parameters in Gestational Diabetes mellitus during the Third Trimester: High Glucagon Levels. *GynecolObstet Invest*. 2000;49(2):106-109. doi: 10.1159/000010225
4. Beis C, Grigorakis SI, Philippou G, et al. Lack of suppression of plasma glucagon levels in late pregnancy persists postpartum only in women with previous gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2005;42(1):31-35. doi: 10.1007/s00592-005-0171-5

5. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, et al. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia*. 2008;51(5):853-861. doi: 10.1007/s00125-008-0951-x
6. Cypriak K, Vilsbøll T, Nadel I, et al. Normal secretion of the incretin hormones glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 during gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2009;23(1):58-62. doi: 10.1080/09513590601137004
7. HoneJ, Pettitt DJ, Trugillo AL et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) may reflect GLP-1 resistance. American Diabetes Association [Internet]. 2010 Available from: http://professional.diabetes.org/Abstracts_Display.aspx?CID=78958
8. Lencioni C, Resi V, Romero F, et al. Glucagon-like peptide-1 secretion in women with gestational diabetes mellitus during and after pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(9):e287-290. doi: 10.3275/7799
9. Bonde L, Vilsbøll T, Nielsen T, et al. Reduced postprandial GLP-1 responses in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(8):713-720. doi: 10.1111/dom.12082
10. Lund PK, Goodman RH, Dee PC, et al. Pancreatic proglucagon cDNA contains two glucagon-related coding sequences arranged in tandem. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79(2):345-349. doi: 10.1073/pnas.79.2.345
11. Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT. Hamster proglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature*. 1983;302(5910):716-718. doi: 10.1038/302716a0
12. Mojsos S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, Habener JF. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *J Biol Chem*. 1986;261:11880-11889.
13. Habener JF, Stanojevic V. Alpha cells come of age. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(3):153-163. doi: 10.1016/j.tem.2012.10.009
14. Шестакова Е.А., Ильин А.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Секрция гормонов инкретинового ряда у лиц с факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа // Терапевтический архив. — 2014. — Т. 86. — №10. — С. 10-14. [Shestakova EA, Il'in AV, Shestakova MV, Dedov II. Secretion of incretin hormones in people having risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Ter. arkh*. 2014;86(10):10-14. (In Russ)]
15. Meier JJ, Nauck MA, Pott A, et al. Glucagon-like peptide 2 stimulates glucagon secretion, enhances lipid absorption, and inhibits gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology*. 2006;130(1):44-54. doi: 10.1053/j.gastro.2005.10.004
16. de Heer J, Pedersen J, Orskov C, Holst JJ. The alpha cell expresses glucagon-like peptide-2 receptors and glucagon-like peptide-2 stimulates glucagon secretion from the rat pancreas. *Diabetologia*. 2007;50(10):2135-2142. doi: 10.1007/s00125-007-0761-6
17. Schmidt WE, Siegel EG, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia*. 1985;28(9):704-707. doi: 10.1007/bf00291980
18. Sorensen LB, Flint A, Raben A, et al. No effect of physiological concentrations of glucagon-like peptide-2 on appetite and energy intake in normal weight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(4):450-456. doi: 10.1038/sj.ijo.0802247
19. Chia CW, Carlson OD, Kim W, et al. Exogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide worsens post prandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(6):1342-1349. doi: 10.2337/db08-0958
20. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N, et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia*. 2003;46(6):798-801. doi: 10.1007/s00125-003-1103-y
21. Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. *Diabetes*. 2011;60(12):3103-3109. doi: 10.2337/db11-0979

Информация об авторах [Authors Info]

Саприна Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatiana V. Saprina, MD, PhD, Professor]. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. [Address: 2, Moscovski Trakt, Tomsk, 634050 Russian Federation.] Email: tanja.v.saprina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9011-8720; eLibrary SPIN: 2841-2371.

Тимохина Екатерина Сергеевна, к.м.н. [Ekaterina S. Timokhina, MD, PhD]. Гончаревич Ольга Константиновна [Olga K. Goncharevich, MD]; eLibrary SPIN: 4302-1697. Будеева Светлана Васильевна [Svetlana V. Budeeva, MD]. Прохоренко Татьяна Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник [Tatiana S. Prokhorenko, MD, PhD, Research associate]; eLibrary SPIN: 1495-4127. Таширева Любовь Александровна, к.м.н., научный сотрудник [Lyubov A. Tashireva, MD, PhD, Research associate]; ORCID: 0000-0003-2061-8417; eLibrary SPIN: 4371-5340. Мусина Надежда Нурлановна [Nadezhda N. Musina, MD, Clinical resident]; eLibrary SPIN: 3468-8160. Дронова Ирина Владимировна [Irina V. Dronova, MD, PhD]; ORCID: 0000-0003-3339-3704.

Цитировать:

Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Гончаревич О.К., Будеева С.В., Прохоренко Т.С., Таширева Л.А., Мусина Н.Н., Дронова И.В. Состояние энтеропанкреатической гормональной системы при гестационном сахарном диабете // Сахарный диабет. — 2016. — Т.19. — №2. — С. 150-157. doi: 10.14341/DM2004134-37

To cite this article:

Saprina TV, Timokhina ES, Goncharevich OK, Budeeva SV, Prokhorenko TS, Tashireva LA, Musina NN, Dronova IV. The associations of incretin hormone concentration with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):150-157. doi: 10.14341/DM2004134-37