

Перспективные маркеры риска развития и прогноза течения гестационного сахарного диабета

Т.С. ПРОХОРЕНКО¹, Т.В. САПРИНА¹, С.В. БУДЕЕВА²

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия; ²Областное ГАУЗ «Областной перинатальный центр», Томск, Россия

Аннотация

В обзоре представлены сведения о молекулярно-генетических механизмах развития гестационного сахарного диабета (ГСД). Приводятся данные о генетической идентичности ГСД и сахарного диабета 2-го типа. Рассматривается роль некоторых адипокинов и гормонов инкретиновой системы в развитии ГСД. Приведены данные относительно роли дефицита магния и витамина D в патогенезе развития гестационных нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: гестационный диабет, генетические маркеры, адипокины, инкретины, витамин D, магний.

Promising markers for the risk and prognosis of gestational diabetes mellitus

T.S. PROKHORENKO¹, T.V. SAPRINA¹, S.V. BUDEEVA²

¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia; ²Regional Perinatal Center, Tomsk, Russia

The review provides information on the molecular genetic mechanisms for the development gestational diabetes mellitus (GDM). It gives data on the genetic identity of GDM and type 2 diabetes mellitus and considers a role of some adipokines and incretin hormones in the development of GDM. There is evidence for the role of magnesium and vitamin D deficiencies in the pathogenesis of gestational carbohydrate metabolic disturbances.

Keywords: gestational diabetes mellitus, genetic markers, adipokines, incretins, vitamin D, magnesium.

ГИП — гастроингибирующий пептид
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1
ГСД — гестационный сахарный диабет
ДИ — доверительный интервал
ИЛ-6 — интерлейкин-6
ИР — инсулинорезистентность

МС — метаболический синдром
ОР — относительный риск
ПЖ — поджелудочная железа
СД-2 — сахарный диабет 2-го типа
СРБ — С-реактивный белок
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

Среди заболеваний, связанных с нарушением углеводного обмена, гестационному сахарному диабету (ГСД) уделяется особое внимание ввиду тесного переплетения в основе данного заболевания эндокринологических, акушерских и перинатальных проблем. Крайне актуальными являются вопросы диагностики и мониторинга ГСД, что находит отражение в оптимизации лабораторных алгоритмов, основанных на анализе традиционных маркеров. В частности, для пациенток с ГСД пересмотрен диагностический порог концентрации глюкозы в крови [1], выявлены особенности изменения коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого звеньев гемостаза [2], обсуждены возможности постановки диагноза по уровню гликированного гемоглобина методом иммунотурбидиметрии при наличии анемии I степени [3] и др.

Одновременно ведутся фундаментальные исследования, направленные на детализацию механизмов формирования и развития ГСД, который аналогичен сахарному диабету 2-го типа (СД-2) с точки зрения патофизиологии в том, что резистентность к инсулину при данной патологии является ведущим фактором [4, 5]. В связи с этим научные исследования по изучению механизмов развития ГСД позволяют в большей степени понять природу как данного заболевания, так и СД-2. В качестве ведущих факторов

риска формирования ГСД и СД-2 рассматриваются ожирение, малоподвижный образ жизни и генетическая предрасположенность. Исходя из этого проводится разнонаправленный поиск новых надежных лабораторных маркеров оценки риска развития и прогноза течения ГСД.

Генетика. Известно, что у женщин с ГСД и нарушением толерантности к глюкозе примерно в 7 раз повышен риск развития СД-2 по сравнению с женщинами без ГСД в анамнезе и нормальной толерантностью к глюкозе [6, 7].

В качестве одного из генов-кандидатов, ответственных за развитие СД-2, рассматривают аллель rs7903146 T гена фактора транскрипции TCF7/L2 [8], участвующего в каноническом β-катенинзависимом сигнальном пути Wnt и регулирующего, в частности пролиферацию b-клеток поджелудочной железы (ПЖ). С активацией сигнального пути Wnt в панкреатических клетках связывают положительный терапевтический эффект глюкагоноподобного пептида-1 и его синтетического агониста [9]. Наличие аллеля rs7903146 T гена фактора транскрипции TCF7/L2 увеличивает риск развития СД-2 в 1,45 раза у гетерозиготных носителей и в 2,41 раза в гомозиготном варианте [10].

Сведения об авторах:

Саприна Татьяна Владимировна — к.м.н., доцент каф. эндокринологии и диабетологии

Будеева Светлана Викторовна — врач клинической лабораторной диагностики

Контактная информация:

Прохоренко Татьяна Сергеевна — к.м.н., ассистент каф. молекулярной медицины и клинической лабораторной диагностики; 634050 Томск, ул. Московский тракт, 2; тел.: +7(382)241-8594; e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

Крупные исследования различных полиморфных вариантов гена транскрипционного фактора *TCF7/L2* в разнообразных этнических группах указывают на его связь с развитием СД-2 [11–13]. При этом существует проблема выбора определенного полиморфного варианта гена в качестве маркера риска развития СД-2 для отдельных этнических групп.

В 2013 г. опубликованы результаты метаанализа, подтвердившие связь между наличием аллеля rs7903146 Т гена фактора транскрипции *TCF7/L2* и развитием ГСД [14]. Полученные нашей научной группой результаты исследования распределения частот генотипов *TCF7/L2* (rs7903146) СС/СТ/ТТ и аллелей С/Т у женщин с ГСД, проживающих на территории Томской области, оказались аналогичными данным мировых исследований и составили 62/14/24 и 69/31%, в группе контроля — 66,7/10,0/23,3 и 71,7/28,3% соответственно ($\chi^2=0,13$; $p=0,72$). Согласно результатам мультипликативной модели носительство аллеля Т в данной популяции являлось ассоциированным с повышенным риском развития ГСД. Продолжая данное научное исследование и отталкиваясь от немногочисленных данных о влиянии некоторых однонуклеотидных замен (rs4664447, rs7581952, полиморфизмы Ile158Val и Trp169Ter) [15] на секрецию энтероинсулярных гормонов, мы предположили, что связанными с ГСД являются низкие частотные варианты гена глюкагона (*GCG*).

Распределение частот генотипов гена *GCG* (rs4664447) AA/AG/GG и аллелей A/G у женщин с ГСД составило 98/2/0 и 99/1%, в группе контроля — 93,3/0,0/6,7 и 93,3/6,7%. У пациенток с ГСД генотип GG не встречался, в группе контроля генотип GG встречался в 6,7% случаев ($\chi^2=3,98$; $p=0,05$). Согласно результатам мультипликативной модели носительство аллеля G являлось протективным в отношении развития ГСД. В группе пациенток с ГСД по сравнению с группой здоровых лиц преобладало носительство аллеля A (99%), что достоверно ассоциировалось с повышенным риском развития ГСД ($\chi^2=3,98$; $p=0,05$). Наличие генотипов AA и AG также ассоциировалось с риском развития ГСД.

В 2013 г. финскими исследователями проведено прорывное в своем роде исследование у женщин с ГСД с одновременным тестированием 69 полиморфных маркеров, ранее определенных как имеющих тесную ассоциацию с развитием СД-2. Как основная ($n=533$), так и группа контроля ($n=407$) были достаточно репрезентативными. Доказана предрасполагающая к развитию ГСД роль следующих генетических маркеров СД-2: rs10830963 и rs1387153 гена *MTNR1B* (ген рецептора мелатонина тип 1B) увеличивали риск развития ГСД на 62 и 38% соответственно (относительный риск — ОР 1,62 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,34 до 1,96 и ОР 1,38 при 95% ДИ от 1,14 до 1,66). Риск развития ГСД повышали в среднем на 25–30% следующие полиморфные маркеры: rs9939609 гена *FTO* (ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением), rs2796441 гена *TLE1* (ген-энхансер белка трансдукцина), rs560887 гена *G6PC2* (ген, регулирующий активность глюкозо-6-фосфатазы), rs780094 гена *GCKR* (ген, регулирующий активность глюкокиназы, тексокиназы 4), rs7903146 гена *TCF7L2* (ген транскрипционного фактора 7/2) и rs11708067 гена *ADCY5* (ген аденилатициклазы-5). Авторы сделали вывод, что ГСД и СД-2 имеют схожую структуру генетической предрасположенности, и это подчеркивает идентичность патогенеза этих заболеваний [16].

Можно сделать вывод, что наиболее сильным описанным геном восприимчивости к ГСД и СД-2 является ген *TCF7/L2*, а его идентификация с помощью полимеразной цепной реакции перспективна у пациенток с ГСД.

Адипокины и инкретины. Как отмечено ранее, беременные с ожирением и метаболическим синдромом (МС) имеют повышенный риск развития ГСД, а в последующем СД-2 [17–20]. В связи с этим гормоны, продуцируемые жировой тканью, заслуживают особого внимания. Наиболее емкие научные исследования, раскрывающие участие адипокинов в развитии физиологической беременности, а также ГСД, посвящены лептину и адипонектину. Установлено, что данные адипокины играют важную роль в патогенезе развивающейся при беременности инсулинорезистентности (ИР).

Лептин повышает чувствительность тканей к инсулину, регулирует секрецию инсулина и потребление глюкозы. Гиперлептинемия на ранних сроках беременности независимо от наличия ожирения у женщины считают прогностическим маркером ГСД в поздние сроки беременности. Результатом изучения данной проблемы группой ученых под руководством С. Qiu [21] стал вывод о том, что увеличение концентрации лептина в плазме крови на каждые 10 нг/мл повышает риск развития ГСД на 20%.

Увеличение синтеза лептина при ГСД тесно связано с повышением продукции провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) моноцитами [22, 23], что отягощает ИР, стимулирует продукцию инсулина и лептина [24, 25]. Среди причин развития ИР при ГСД также указывается нарушение фосфорилирования тирозина рецептора к инсулину (IRS-1) в комплексе со снижением экспрессии самого рецептора в скелетных мышцах, а также снижение концентрации р85а регуляторной субъединицы фосфатидилинозитол-3-киназы. Нарушение проведения сигнала через инсулиновый рецептор (а, соответственно, снижение чувствительности к инсулину во время беременности) коррелирует с уровнем мРНК α -ФНО [19]. Таким образом, формируется самоподдерживающийся воспалительный процесс, ассоциированный с хронической ИР и сопровождающий течение ГСД.

Помимо повышенного содержания лептина и цитокинов в крови ожирение при ГСД сопровождаются высокие концентрации в плазме крови С-реактивного белка (СРБ) [19]. Установлено, что концентрация СРБ в крови у женщин с МС значительно превышает его концентрацию у пациенток без МС, что рассматривается в качестве маркера риска развития СД-2 [26].

Относительно адипонектина следует отметить его противовоспалительное действие, способность стимулировать поглощение глюкозы скелетными мышцами и подавлять синтез глюкозы в печени [27]. В различных исследованиях отмечено падение концентрации в крови адипонектина при ГСД независимо от наличия у пациенток ожирения [28–30]. С точки зрения патофизиологии это рассматривается в качестве фактора, снижающего чувствительность тканей к инсулину и усугубляющего ИР. Среди причин снижения продукции адипонектина указывают гиперинсулинемия и повышенный уровень ИЛ-6 и α -ФНО, подавляющих транскрипцию генов адипонектина в жировой ткани [31]. При этом низкий уровень адипонектина в I триместре беременности позиционируют как маркер развития ГСД [32], а в последующем СД-2 [33].

Таким образом, для прогноза развития и мониторинга течения ГСД потенциально приемлемо использовать концентрацию не только гормонов лептина и адипонектина, но и провоспалительных белков, изменение содержания которых тесно связано с уровнем продукции гормонов жировой ткани.

Концепция о тождественности механизмов развития ИР при СД-2 и ГСД положила начало изучению принципиально новых механизмов гестационного нарушения гомеостаза глюкозы. В основу данных исследований положен поиск связи между нарушением инсулинпродуцирующей функции β -клеток ПЖ у беременных и изменением продукции гормонов желудочно-кишечного тракта (инкретинов). Двумя основными инкретинами, вырабатываемыми в ответ на поступление в кишечник глюкозы и стимулирующих секрецию инсулина β -клетками ПЖ, являются гастрингибующий пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) [34, 35].

Результаты ряда исследований показали неадекватно повышенную секрецию ГПП-1 у женщин с ГСД [36, 37]. Кроме того, проведена оценка инкретинового эффекта в послеродовом периоде у женщин, перенесших ГСД, путем сравнения секреции инсулина и С-пептида после перорального и внутривенного введения глюкозы [38]. Показано, что инкретиновый эффект значительно различался между группами здоровых женщин и женщин с сохранившимися после беременности, осложненной ГСД, нарушениями углеводного обмена.

Комплексный анализ имеющихся (но немногочисленных) данных о роли ГИП и ГПП-1 в развитии гестационных нарушений углеводного обмена позволяет предполагать, что повышение уровня инкретинов в крови отражает состояние инкретинорези-

стентности, подобное ИР при ГСД и СД-2 на ранних сроках развития. В то же время данная научная проблема нуждается в более глубокой проработке с целью разрешения вопроса о возможности использования параметров продукции инкретинов в качестве маркеров развития ГСД.

Витамины и микроэлементы. Участие витамина D в поддержании нормального течения беременности, а также значимая роль его дефицита в механизмах развития гестационных нарушений является неоспоримым фактом. В работах, обобщающих данные о регуляторном действии витамина D, говорится, в частности, о наличии рецепторов к нему (VDR) на клетках иммунной системы (Т- и В-лимфоцитах, моноцитах/макрофагах), репродуктивных органах (матка, яичники, плацента), а также клетках ПЖ [39, 40]. Дефицит витамина D снижает продукцию инсулина ПЖ и чувствительность к нему клеток и тканей во время беременности [41, 42], а также влияет на функции Th1-, Th2-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток [43, 44], способствуя развитию плацентарного воспаления. Таким образом, дефицит витамина D усугубляет описанные патологические процессы, в регуляцию которых вовлечены адипокины и цитокины.

При этом сложность использования витамина D в качестве маркера риска развития ГСД связана с отсутствием четко установленных референтных пределов для градации уровня витамина в сыворотке крови как достаточного или дефицитного, в том числе в зависимости от сроков беременности [40, 45].

Одну из ключевых ролей в углеводном обмене отводят магнию, так как он может влиять на высвобождение и активность гормонов, контролирующих уровень глюкозы в крови через ак-

тивацию тирозинкиназ [46, 47]. S. Yang и соавт. [48] проведено исследование, продемонстрировавшее, что низкий послеродовой уровень магния в сыворотке крови является мощным фактором риска развития СД-2. Как правило, дефицит магния у беременных женщин наблюдается из-за недостаточного его потребления, при этом есть некоторые разногласия по поводу механизмов истощения запасов магния у больных с ГСД. В настоящее время проводятся рандомизированные контролируемые исследования, призванные осветить роль магния в патогенезе ГСД и урегулировать возникающие дискуссии по данному вопросу.

Заключение

Решение вопросов доклинической диагностики, а также совершенствования лабораторных алгоритмов мониторинга патологических состояний организма является современной тенденцией развития лабораторной медицины. Основу данного процесса составляют фундаментальные исследования этиопатогенеза заболеваний и разработка по их итогам перспективных подходов для предиктивной диагностики и фармакопревентивных мероприятий [49]. Относительно ГСД остается ряд спорных и неоднозначных проблем как в лечении, так и в диагностике, что делает актуальным оптимизацию алгоритмов его скрининга и мониторинга на основе новых молекулярных маркеров.

Работа подготовлена при финансовой поддержке Гранта соавта при Президенте РФ для ведущих научных школ (№НШ-4184.2014.7), гранта РФФИ (№12-04-31949 мол_а).

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет*. 2012;4:4-10. doi:10.14341/2072-0351-5531.
2. Бондарь И.А., Малышева А.С. Изменения гемостаза у беременных с нарушениями углеводного обмена. *Сахарный диабет*. 2013;2:77-81. doi:10.14341/2072-0351-3760.
3. Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Ворожцова И.Н. Проблема диагностики гестационного сахарного диабета по уровню гликированного гемоглобина. *Сахарный диабет*. 2012;4:63-68. doi:10.14341/2072-0351-5540.
4. Abell SK, De Courten B, Boyle JA, Teede HJ. Inflammatory and Other Biomarkers: Role in Pathophysiology and Prediction of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):13442-13473. doi:10.3390/ijms160613442.
5. Аметов А.С. Вклад современных исследований в понимание природы сахарного диабета 2-го типа и перспективы лечения. *Терапевтический архив*. 2014;1:4-9.
6. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, Fowler S, Kahn SE. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4774-4779. doi:10.1210/jc.2008-0772.
7. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:1773-1779. doi:10.1016/s0140-6736(09)60731-5.
8. Alves L, Dutra S, Godoy Garcia Costa P, Ribeiro Velasco LF. Allele-Specific PCR Assay to Genotype SNP rs7903146 in TCF7L2 Gene for Rapid Screening of Diabetes Susceptibility. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2008;52(8):1362-1366. doi:10.1590/s0004-27302008000800026.
9. Liu Z, Habener JF. Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta-cell proliferation. *J Biol Chem*. 2008;283(13):8723-8735. doi:10.1074/jbc.m706105200.
10. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadóttir A, Styrkarsdóttir U, Magnússon KP, Walters GB, Pálsdóttir E, Jónsdóttir T, Gudmundsdóttir T, Gylfason A, Sæmundsdóttir J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Gudnason V, Sigurdsson G, Thorsteinsdóttir U, Gulcher JR, Kong A, Stefansson K. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genet*. 2006;38(3):320-323. doi:10.1038/ng1732.
11. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, 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 Med Genet*. 2009;10(15):1-25. doi:10.1186/1471-2350-10-15.
12. Luo YY, Wang HY, Han XY, Ren Q, Wang F, Zhang XY, Sun XQ, Zhou XH, Ji LN. Meta-analysis of the association between SNPs in TCF7L2 and type 2 diabetes in East Asian population. *Diab Res Clin Pract*. 2009;85(2):139-146. doi:10.1016/j.diabres.2009.04.024.
13. Peng S, Zhu Y, Lu B, Xu F, Li X, Lai M. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated

- meta-analysis involving 121 174 subjects. *Mutagenesis*. 2012;28(1):25-37.
doi:10.1093/mutage/ges048.
14. Kang S, Xie Z, Zhang D. Association of the rs7903146 polymorphism in transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(10):873-877.
doi:10.3109/09513590.2013.813469.
 15. Torekov SS, Ma L, Grarup N, Hartmann B, Hainerova IA, Kielgast U, Kissow H, Rosenkilde M, GIANT Consortium, Leeb J, Witte DR, Jorgensen T, Sandbaek A, Lauritzen T, Madsen OD, Wang J, Linneberg A, Madsbad S, Holst JJ, Hansen T, Pedersen O. Homozygous carriers of the G allele of rs4664447 of the glucagon gene (GCG) are characterized by decreased fasting and stimulated levels of insulin, glucagon and glucagon-like peptide (GLP)-1. *Diabetologia*. 2011;54(11):2820-2831.
doi:10.1007/s00125-011-2265-7.
 16. Huopio H, Cederberg H. 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.
 17. Miehle K, Holger S, Fasshauer M. Leptin, Adiponectin and other Adipokines in Gestational Diabetes Mellitus and Pre-eclampsia. *Clin Endocrinol*. 2012;76(1):2-11.
doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04234.x.
 18. Петунина Н.А., Кузина И.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложненной беременности у женщин с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2013;1:3-8.
doi:10.14341/2071-8713-5063.
 19. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabetic Med*. 2014;31(3):273-281.
doi:10.1111/dme.12381.
 20. Xu Y, Shen S, Sun L, Yang H, Jin B, Cao X. Metabolic Syndrome Risk after Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e87863.
doi:10.1371/journal.pone.0087863.
 21. Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):519-525.
doi:10.1097/01.aog.0000113621.53602.7a
 22. Ategbro JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, Miled A, Grissa A, Jerbi M, Tabka Z, Khan NA. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4137-4143.
doi:10.1210/jc.2006-0980.
 23. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(2):112-119.
doi:10.2337/dc07-s202.
 24. D'Anna R, Baviera G, Cannata ML, De Vivo A, Di Benedetto A, Corrado F. Midtrimester amniotic fluid leptin and insulin levels and subsequent gestational diabetes. *Gynecol Obstet Investigat*. 2007;64(2):65-68.
doi:10.1159/000099149.
 25. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
doi:10.1038/nri2921.
 26. Di Cianni G, Lencioni C, Volpe L, Ghio A, Cuccuru I, Pellegrini G, Benzi L, Miccoli R, Del Prato S. C-reactive protein and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2007;23(2):135-140.
doi:10.1002/dmrr.661.
 27. Zavalza-Gomez AB, Anaya-Prado R, Rincon-Sanchez AR, Mora-Martinez JM. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(1):8-15.
doi:10.1016/j.diabres.2007.12.012.
 28. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(3):161-165.
doi:10.1080/09513590701227960.
 29. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, Marconi A, Cozzi V, Cetin I, Cortelazzi R, Beck-Peccoz P, Spada A. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol*. 2007;66(3):447-453.
doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02761.x
 30. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Erez O, Mittal P, Chaiworapongsa T, Kim SK, Pacora P, Yeo L, Gotsch F, Dong Z, Yoon BH, Hassan SS, Kusanovic JP. Maternal serum adiponectin multimers in gestational diabetes. *J Perinatal Med*. 2009;37(6):637-650.
doi:10.1515/jpm.2009.101.
 31. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Communications*. 2002;290(3):1084-1089.
doi:10.1006/bbrc.2001.6307.
 32. Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol*. 2008;69(3):407-411.
doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03198.x.
 33. Retnakaran R, Connelly PW, Maguire G, Sermer M, Zinman B, Hanley AJ. Decreased high-molecular-weight adiponectin in gestational diabetes: implications for the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetic Med*. 2007;24(3):245-252.
doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02077.x.
 34. Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Мусина Н.Н., Прохоренко Т.С., Таширева Л.А., Гончаревич О.К. Панкреатические и экстрапанкреатические эффекты инкретинов и перспективы изучения энтероинсулярной гормональной системы у беременных женщин при гестационном нарушении углеводного обмена. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;3:132-147.
 35. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of Glucose Homeostasis by GLP-1. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2014;121:23-65.
doi:10.1016/b978-0-12-800101-1.00002-8.
 36. Cypriak K, Vilsboll T, Nadel I, Smyczynska J, Holst JJ, Lewinski A. Normal secretion of the incretin hormones glucose-dependent insulinotropic poly-peptide and glucagon-like peptide-1 during gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(1):58-62.
doi:10.1080/09513590601137004.
 37. Reyes-Lopez R, Perez-Luque E, Malacara JM. Metabolic, hormonal characteristics and genetic variants of TCF7L2 associated with development of gestational diabetes mellitus in Mexican women. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2014;30(8):701-706.
doi:10.1002/dmrr.2538.
 38. Pacini G, Tura A, Winhofer Y, Kautzky-Willer A. Incretin Effect in Women with Former Gestational Diabetes within a Short Period after Delivery. *Int J Endocrinol*. 2012:1-4.
doi:10.1155/2012/247392.

39. Arora C. Role of vitamin D in modulating gestational diabetes. *Biopolymers and Cell*. 2011;27(2):85-92. doi:10.7124/bc.000087.
40. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Новые подходы к оценке роли витамина Д в репродуктивном здоровье женщины. *Практическая медицина*. 2013;7:42-47.
41. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes*. 2003;52(12):2951-2958. doi:10.2337/diabetes.52.12.2951.
42. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proceed*. 2011;86(1):50-60. doi:10.4065/mcp.2010.0567.
43. Wolf M, Sauk J, Shah A, Smirnakis KV, Jimenez-Kimble R, Ecker JL, Thandhani R. Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27(1):21-27. doi:10.2337/diacare.27.1.21.
44. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, Walker LS, Lammas DA, Raza K, Sansom DM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*. 2009;183(9):5458-5467. doi:10.4049/jimmunol.0803217.
46. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International*. 2005;16(7):713-716. doi:10.1007/s00198-005-1867-7.
47. Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio F, Lefebvre P. Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia*. 1990;33:511-514. doi:10.1007/bf00404136.
48. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnesium Res*. 2004;17:126-136.
49. Yang SJ, Hwang SY, Baik SH, Lee KW, Nam MS, Park YS, Woo JT, Kim YS, Park S, Park So-Y, Yim CH, Yoon HK, Kim S-H. Serum Magnesium Level Is Associated with Type 2 Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes Mellitus: The Korea National Diabetes Program Study. *J Korean Med Sci*. 2014;29(1):84-89. doi:10.3346/jkms.2014.29.1.84.
50. Сучков С.В., Роуз Н., Ноткинс А., Голубничая О., Херрат М., Легг М., Маршалл Т. Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реальности дня завтрашнего. *Терапевтический архив*. 2012;8:81-85.

Поступила 25.03.2015