

# Гормональні механізми розвитку гестаційного діабету та роль антиінсулінових антитіл у виникненні цієї патології

Є.О. Бичкова, В.І. Медведь, З.Б. Хомінська, З.В. Близнюк

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології», м. Київ

У вагітних, хворих на гестаційний діабет (ГД), з метою встановлення патогенетичних механізмів розвитку цієї патології проведено визначення вмісту в сироватці крові імунореактивного інсуліну, С-пептиду, вільного естріолу, кортизолу, плацентарного лактогену та автоантитіл до декарбоксілази глютамінової кислоти. Встановлено, що в жінок, які хворіють на ГД, є підвищення вмісту імунореактивного інсуліну та С-пептиду в сироватці крові, що свідчить про гіперінсулінемічний стан цих хворих та ймовірну інсулінорезистентність. Причиною виникнення гіперінсулінемічного стану в таких пацієнток є підвищений рівень кортизолу та плацентарного лактогену, тобто дія контрінсулярних гормонів. Підвищений рівень естріолу в крові жінок із ГД свідчить про напруження функціонування фетальних наднирників та порушення розвитку плода за умов гіперглікемії в матері. У жінок з ГД у певній кількості випадків спостерігалася наявність автоантитіл до декарбоксілази глютамінової кислоти, тобто поряд із зниженням інсуліночутливості іноді за ГД існує аутоімунний процес до антигенів β-клітин підшлункової залози.

**Ключові слова:** гестаційний діабет, патогенез, інсулін, С-пептид, вільний естріол, кортизол, плацентарний лактоген, автоантитіла до глютаматдекарбоксілази, інсулінорезистентність

За фізіологічного перебігу вагітності в організмі жінки відбувається ряд пристосувальних реакцій, спрямованих на забезпечення оптимального розвитку плода та збереження нормального функціонування органів та систем вагітної. Однією з найважливіших змін є порушення вуглеводного обміну. У випадку дисфункції компенсаторних трансформацій під час вагітності розвиваються патологічні стани в організмі як вагітної, так і плода. Одним із таких станів є гестаційний діабет (ГД) – порушення вуглеводного обміну різного ступеня вираженості, що виникло або було вперше виявлене під час вагітності [1, 27, 30]. ГД розвивається на тлі фізіологічних змін в організмі вагітної і є їх крайнім, патологічним проявом [2, 4, 5]. У разі фізіологічного перебігу вагітності відбувається поступове підвищення резистентності до інсуліну. У II триместрі вагітності високий рівень плацентарних гормонів, а також підвищення утворення кортизолу корою наднирників сприяє поглибленню фізіологічної периферійної інсулінорезистентності, яка не виходить за межі фізіологічної норми [3, 8]. Підвищення рівня пролактину, прогестерону, кортикостероїдів призводить до зменшення зв'язування рецепторів інсуліну [6, 7]. Після 28 тиж інсулінорезистентність наростає за рахунок діабетогенної дії плацентарних гормонів та прогестерону. Спостерігається підвищення глікемії після прийому їжі з компенсаторною гіперінсулінемією та посиленням ліполізу. Відзначається підвищення базального рівня інсуліну, підвищення інсуліно-секреторної відповідної реакції на прийом їжі, що можна визначити за допомогою дослідження рівня С-пептиду та імунореактивного інсуліну в крові [9, 10].

Нормальний рівень інсуліну в сироватці крові натще становить 19,2–160 пмоль/л. Підвищені рівні інсуліну (>160 пмоль/л натще) зазвичай зумовлені порушенням його дії на тканини-мішені (стан інсулінорезистентності). Знижений рівень інсуліну або його відсутність типові для цукрового діабету (ЦД) 1-го типу, що зумовлений аутоімунною деструкцією β-клітин. Поступове погіршення секреторної активності β-клітин і, як наслідок, зниження рівня інсуліну спостерігається також у разі довготривалого ЦД 2-го типу [8].

С-пептид – фрагмент молекули проінсуліну, в результаті відщеплення якого утворюється інсулін. Тому за кількістю С-пептиду можна судити про збереження інсуліносекреторної здатності β-клітин підшлункової залози. Час напіврозпаду С-пептиду в крові більший, ніж в інсуліну. С-пептид біологічно неактивний та відносно менше трансформується печінкою. Рівень С-пептиду є більш стабільним індикатором секреції інсуліну, ніж рівень самого інсуліну, що швидко змінюється. С-пептид не вступає в перехресну реакцію з антитілами до інсуліну, тому може досліджуватися у хворих, що отримували ін'єкції цього гормону.

Хоча вагітність є вуглеводінтолерантним станом, тільки в невеликій кількості вагітних (3–5%) виникає ГД. З настанням вагітності резистентність тканин до інсуліну, що наростає, призводить до збільшення необхідності в інсуліні. У більшості жінок ця потреба швидко задовольняється і, таким чином, встановлюється баланс між інсулінорезистентністю та продукцією інсуліну. Проте якщо резистентність починає домінувати внаслідок порушення секреції інсуліну, розвивається гіперглікемія. У більшості подібних випадків це виникає в другій половині вагітності. Інсулінорезистентність прогресивно зростає до пологів, після яких у більшості випадків вона швидко зникає.

Найчастіше порушення толерантності до вуглеводів перебігає безсимптомно і може бути виявлено лише під час проведення скринінгового тестування. Подібно до ЦД 2-го типу, ГД асоціюється як з інсулінорезистентністю, так і з порушенням секреції інсуліну [20]. Ці два розлади також мають аналогічні фактори ризику, однакову поширеність у різних популяціях та ідентичну генетичну основу, вони однаково етіологічно до кінця нез'ясовані і передують один одному.

Клітинні механізми інсулінорезистентності за нормальної вагітності та вагітності на фоні діабету дотепер невідомі. Вимірювання натще концентрації інсуліну та розрахунок відношення рівня інсулінемії до рівня глюкози можуть дати якісну, але не кількісну оцінку інсуліночутливості. У невагітних жінок для отримання кількісних даних про інсулінову дію використовують гіперінсулінемічний-еуглікемічний клемп [28] та мінімально-модельний аналіз інтравенозного глюкозотолерантного тесту (ІТТГ) [15, 16]. Модель ІТТГ являє собою дані про те, яка кількість глюкози необхідна для досягнення еуглікемічного стану під час постійної інфузії інсуліну. Але його використання під час вагітності обмежено внаслідок зміни відношень між загальними розмірами тіла (наприклад, маси та площі поверхні).

Catalano та співавтори [21, 22] уперше провели проспективне дослідження з використанням гіперінсулінемічного-еуглікемічного клемпу у вагітних з ожирінням та без нього з нормальним глюкозотолерантним тестом. Було виявлено зниження інсуліночутливості на 47% у жінок з ожирінням та на 56% – у жінок з нормальною масою тіла. Розвиток резистентності до глюкозознижувального ефекту інсуліну – нормальне явище під час вагітності.

У ранніх дослідженнях Burt [19] показав, що вагітні демонструють менший гіпоглікемічний результат під час інфузії інсуліну порівняно з невагітними. Відповідно пізніші дослідження довели, що жінки з нормальним перебігом вагітності мають надлишкову інсулінову відповідь на введення глюкози поряд з незначним зниженням глюкозотолерантності. Під час використання моделі ІТТГ, Vuchanan і співавтори [18] та Cousins і співавтори [24] продемонстрували значне (70%) зниження чутливості до інсуліну в ІІ триместрі нормальної вагітності з поверненням до нормальних показників одразу після пологів. Ryan і співавтори [38] уперше показали кількісну різницю інсуліночутливості між жінками з нормальною вагітністю та на фоні діабету. Інші дослідники помітили, що інсуліночутливість була нижчою в пацієток з ГД, ніж з нормальним перебігом вагітності, ще у 12–14 тиж гестації, тобто перед терміном максимальної фізіологічної інсулінорезистентності. Проте різниця не була статистично значущою. Під час ІІІ триместру вагітності інсулінорезистентність була однаковою в обох групах [21, 24].

Багато зусиль було покладено на визначення тканин, що сприяють розвитку інсулінорезистентності під час вагітності. Виявлено зниження на 40% інсуліностимульованої утилізації глюкози скелетними м'язами і жировими клітинами [33].

Під час вагітності рівень репродуктивних гормонів та кортизолу має схильність до зростання, більшість з них сприяє інсулінорезистентності та порушенню функції β-клітин.

Кортизол – основний глюкокортикоїд, має виражену контрінсулярну дію. Рівень кортизолу збільшується з настанням вагітності, і в її кінці в 3 рази вищий, ніж у невагітних жінок [31]. Rizza та співавтори [37] у клемп-дослідженні продемонстрували, що під час інфузії великої дози кортизолу печінкова продукція глюкози збільшується, а інсуліночутливість зменшується. Дія надлишку глюкокортикоїдів у скелетних м'язах характеризується зниженням фосфорилування тирозину в інсулінових рецепторах; тому є логічним, що глюкокортикоїд-індукована інсулінорезистентність відбувається за пострецепторним механізмом [12]. У дослідженнях було виявлено, що рівень кортизолу в жінок з ГД і порушеною толерантністю до вуглеводів значно вищий, ніж у контрольній групі.

Плацентарний лактоген (ПЛ) за своїми властивостями аналогічний гормону росту гіпофізарного походження; стимулює мобілізацію жирних кислот, має лакотропну та лютеотропну дію, інгібує клітинний імунітет, активно впливає на обмін речовин у матері. Отже, плацента та плід певною мірою беруть на себе функцію управління метаболізмом материнського організму. Рівень ПЛ підвищується на початку ІІ триместру вагітності, що призводить до зниження фосфорилування субстрату інсулінових рецепторів (IRS-1) і збільшення інсулінорезистентності [38]. Beck та Dauhday [13] продемонстрували, що інфузія ПЛ призводить до порушення толерантності до глюкози і збільшення інсулінової та глюкозної концентрації в разі проведення перорального глюкозотолерантного тесту (ІТТГ). Відповідно, Brelje та співавтори [17] виявили, що ПЛ напряму стимулює інсулінову секрецію в культурі β-клітин. Це може свідчити, що ПЛ без-

посередньо регулює функцію острівкових клітин і, можливо, є основним гормоном, відповідальним за посилення функції острівкових клітин у разі нормальної вагітності [17].

Естріол – один з трьох головних естрогенів – поряд з естрадіолом та естроном. Синтезується печінкою, наднирниками плода та плацентою. Рівень цього гормону безпосередньо характеризує стан плаценти та плода. Рівень вільного естріолу становить 9% від всіх форм гормону і краще відображає стан фетоплацентарного комплексу, ніж загальний естріол. Недостатній синтез естріолу викликає загрозу переривання вагітності в першій половині та загрозу передчасних пологів – у другій. Зниження рівня вільного естріолу на 35% свідчить про гостру функціональну недостатність фетоплацентарного комплексу та є ознакою загрозового стану плода. Крім того, естрогени поряд з прогестероном також беруть безпосередню участь у регулюванні обміну вуглеводів. На початку вагітності рівень прогестерону та естрогенів у сироватці крові підвищується, але їх вплив на активність інсуліну протилежний. Прогестерон призводить до інсулінорезистентності, тоді як естрогени виконують протективну функцію [38]. Проведені дослідження показали суттєве зниження рівня глюкози та зростання – інсуліну вдвічі після введення естрогенів в експерименті з щурами; додавання прогестерону було асоційовано зі збільшенням інсулінової відповіді на 70% при проведенні інсулінотолерантного тесту, хоча порушення толерантності до глюкози не виникало [34].

У культурі жирової тканини щурів, що отримували лікування естрогенами, не було помічено впливу на транспорт глюкози, але максимальне зв'язування інсуліну було вищим. У той же час прогестерон погіршував як транспорт глюкози, так і зв'язування інсуліну [38]. Gonzalez і співавтори [32] дослідили вплив прогестерону та 17β-естрадіолу на чутливість до дії інсуліну під час вагітності. Щури після оваріоектомії отримували різні дози прогестерону та/або 17β-естрадіолу для того, щоб симулювати їх рівні в плазмі крові під час нормальної вагітності. Гіперінсулінемічний-еуглікемічний клемп був використаний для визначення інсуліночутливості. Результати свідчили про те, що відсутність стероїдних гормонів взагалі призводить до зниження інсуліночутливості.

Отже, зростання чутливості до інсуліну на початку вагітності, коли рівні 17β-естрадіолу та прогестерону в плазмі крові низькі, можливо, зумовлено дією 17β-естрадіолу. Але в другій половині вагітності, коли концентрації цих гормонів високі, 17β-естрадіол може служити протидією впливу прогестерону, який зменшує чутливість до інсуліну [32].

#### Автоантитіла до антигенів β-клітин

Ендокринні залози належать до органів, які найчастіше виявляються мішенню для автоімунної реакції. Найважливішим маркером автоімунної реакції є автоантитіла. Відрізняють 3 основні групи автоантитіл:

- 1) антитіла до компонентів клітин залози (мембран, ферментів);
- 2) антитіла до гормонів, що секретуються залозой;
- 3) антитіла до рецепторів на клітинах залози (такі антитіла можуть пригнічувати або стимулювати секреторну активність залози).

У теперішній час найважливішими вважаються такі автоантитіла:

- автоантитіла до інсуліну (ІАА);
- автоантитіла до глутаматдекарбоксілази (GADA);
- автоантитіла до фосфотирозинфосфатази (ІА2А);
- автоантитіла до острівкових клітин (ІСА).

Глутаматдекарбоксілаза – фермент, що відповідає за синтез одного з медіаторів – γ-аміномасляної кислоти. GADA присутня у 12–81% хворих з уперше виявленим ЦД

1-го типу та у 5–13% найближчих родичів хворих. Ризик ЦД 1-го типу в родичів протягом 5 років після виявлення GADA становить 52%. Порівняно з іншими автоантитілами GADA – найбільш чутливий маркер. Нормальні значення GADA в сироватці крові 0–1 од/мл, патологічні значення >1 од/мл.

Відомо, що жінки, хворі на ГД, мають підвищений ризик розвитку ЦД у подальшому житті. Цей ризик, за різними даними, становить від 6 до 62% [37]. У більшості з цих жінок розвивається ЦД 2-го типу, і ця частота виникнення інтенсивно вивчається [29]. Проте останні наукові дослідження встановили, що у 2,9–7,7% жінок з ГД присутні специфічні автоантитіла до острівкових β-клітин [11]. Тому ці жінки також перебувають у групі ризику розвитку в майбутньому ЦД 1-го типу. Отримані також дані про те, що в автоантитіл-позитивних жінок з ГД ризик виникнення ЦД 1-го типу становить 50%, а ще 21% будуть мати порушену толерантність до вуглеводів, і ні в кого не розвивається ЦД 2-го типу [36]. Тому виявлення автоантитіл у вагітних з ГД і спостереження за ними після пологів може використовуватись для ранньої діагностики ЦД 1-го типу.

Слід зауважити, що серед автоантитіл-позитивних жінок у 95,8% були виявлені GADA, у 59,1% – ICA та у 29,2% – IA2A. У 27,3% жінок були виявлені всі три групи автоантитіл [36]. Зважаючи на високу чутливість визначення GADA, саме ці автоантитіла були вибрані нами для дослідження вагітних із ГД.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час дослідження було проведено визначення вмісту в сироватці крові імунореактивного інсуліну, С-пептиду, вільного естріолу, кортизолу, ПЛ та автоантитіл до GADA в II половині вагітності. Вагітні, в яких проводилось дослідження, були розподілені за результатами скринінгового тесту та перорального тесту толерантності до глюкози на 4 групи: хворі на ГД класу A<sub>1</sub>; хворі на ГД класу A<sub>2</sub>; скринінг-позитивні жінки без ГД та скринінг-негативні жінки.

Рівень у сироватці крові інсуліну визначали радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів КІТ ХДП ИБОХ НАНБ (виробництво Біларусі). Концентрацію у сироватці крові С-пептиду, вільного естріолу, кортизолу та антитіл до GADA визначали радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів IMMUNOTECH (виробництво Чехії). Рівень у сироватці крові ПЛ визначали радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів BIOSOURCE (виробництво Бельгії). Для гормональних досліджень використовували лічильник «Гамма-12».

Одержані дані обробляли методом варіаційної статистики.

Згідно з інструкцією, за нормативні концентрації в сироватці крові інсуліну прийнято значення від 19,2 до 160 пмоль/л; С-пептиду натще – 32,6–1458 пмоль/л, кортизолу зранку – 60–720 нмоль/л, ПЛ – 1,1–9,5 мкг/мл. Нормативні значення некон'югованого естріолу визначаються кожною конкретною лабораторією окремо. Результати його визначення повинні бути інтерпретовані у світі загальної клінічної картини та даних інших методів дослідження. Нормальні значення автоантитіл до GADA в сироватці крові становлять 0–1 од/мл.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження рівня інсуліну в сироватці крові було виконано у 206 вагітних, яким був проведений скринінговий тест толерантності до глюкози та, якщо глікемія після проведення тесту була ≥7,8 ммоль/л, їм, згідно з протоколом, був проведений тест толерантності до глюкози. За результатами тестування жінки були розподілені на 4 групи: I група – 59 жінок з ГД класу A<sub>1</sub>, II група – 13 жінок, що потребували введення інсуліну, тобто в них була констатована наявність ГД класу A<sub>2</sub>, III група – 75 жінок – це пацієнтки, що мали позитивний результат тесту толерантності до глюкози із навантаженням 50 г (скринінг-позитивні жінки), але без ГД; IV група – 59 жінок із негативним скринінговим тестом толерантності до глюкози. Результати дослідження інсуліну в кожній групі наведені в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, інсулінемія була різною в групах спостереження і статистично значущою в жінок з ГД обох класів та скринінг-позитивних жінок без ГД щодо здорових. Підвищення рівня інсуліну відбиває відносно гіперінсулінемічний стан цих пацієнток та свідчить на користь інсулінорезистентності. Дещо підвищена концентрація інсуліну в III групі порівняно зі скринінг-негативними жінками може бути віднесена на рахунок м'якої інсулінорезистентності, що нижча за порогову. Наявність відносно гіперінсулінемії, а отже, інсулінорезистентності в жінок з ГД робить патогенез цієї патології схожим на патогенез ЦД 2-го типу.

Зважаючи на те, що в результаті дослідження була встановлена істотна різниця між концентрацією інсуліну в крові у скринінг-позитивних жінок без ГД та в жінок з негативним скринінговим тестом толерантності до глюкози, слід вважати, що такі жінки також мають порушення толерантності до глюкози, але більш м'які, ніж за наявності ГД, і потребують виділення в окрему групу (A<sub>0</sub>). Отже, існує певна кількість жінок, що не мають ГД, хоча їх толерантність до глюкози дещо порушена, і це має патогенетичне підґрунтя у вигляді вищої інсулінемії. Поряд з цим не було встановлено наявності абсолютної гіперінсулінемії в цих жінок відносно нормативних показників концентрації інсуліну (табл. 2).

Випадки абсолютної гіперінсулінемії були виявлені в 1,7% жінок I групи та у 15,4% – II групи, у той час як у жінок III і IV групи інсулінемія була нормальною або навіть дещо зниженою. Відсутність абсолютної гіперінсулінемії у 98,3% жінок I групи та у 84,6% – II групи може бути зумовлена більш м'якими змінами вуглеводного метаболізму в разі ГД, ніж за наявності ЦД 2-го типу (див. табл. 2). Одночасно можна допустити, що в тих пацієнток, в яких була встановлена істинна гіперінсулінемія, був ЦД, уперше виявлений під час вагітності.

Рівень С-пептиду був визначений у 65 вагітних жінок: у 44 з ГД класу A<sub>1</sub> (I група), у 5 з ГД класу A<sub>2</sub> (II група) та в 16 з позитивним скринінг-тестом толерантності до глюкози (III група). Результати наведені в табл. 3.

Отримані дані (див. табл. 3) корелюють з тими, що одержані при визначенні імунореактивного інсуліну, і свідчать про те, що стан секреції ендогенного інсуліну був вірогідно вищим у жінок з ГД класу A<sub>2</sub> порівняно із жінками I та III

Таблиця 1

Концентрація інсуліну в сироватці крові у здорових вагітних та хворих на гестаційний діабет

Гормон	Група дослідження			
	ГД класу A <sub>1</sub> (n=59)	ГД класу A <sub>2</sub> (n=13)	Скринінг-позитивні жінки без ГД (n=75)	Скринінг-негативні жінки (n=59)
Інсулін, пмоль/л	64,33±6,59*	105,23±22,69*	15,73±1,91*	9,69±0,59

Примітка: \* – різниця вірогідна, p<0,05.

Таблиця 2

**Характер змін рівня інсуліну у здорових вагітних та хворих на гестаційний діабет**

Рівень інсуліну	Група дослідження			
	ГД класу A <sub>1</sub> n (%)	ГД класу A <sub>2</sub> n (%)	Скринінг-позитивні жінки без ГД n (%)	Скринінг-негативні жінки n (%)
Підвищений(>160пмоль/л)	1 (1,7)*	2 (15,4)*	-	-
Нормальний	42 (71,2)	6 (46,2)	14 (18,7)	4 (6,8)
Знижений (<19,2 пмоль/л)	16 (27,1)	5 (38,5)	61 (81,3)*	55 (93,2)*

Примітка: \* – різниця вірогідна, p<0,05.

Таблиця 3

**Концентрація С-пептиду в сироватці крові у скринінг-позитивних вагітних та хворих на гестаційний діабет**

Гормон	Група дослідження		
	ГД класу A <sub>1</sub> (n=44)	ГД класу A <sub>2</sub> (n=5)	Скринінг-позитивні жінки без ГД (A <sub>0</sub> ) (n=16)
С-пептид, пмоль/л	646,07±112,11	954,58±103,63*	746,85±82,89

Таблиця 4

**Концентрація кортизолу в сироватці крові у здорових вагітних та хворих на гестаційний діабет**

Гормон	Група дослідження			
	ГД класу A <sub>1</sub> (n=59)	ГД класу A <sub>2</sub> (n=13)	Скринінг-позитивні жінки без ГД (n=75)	Скринінг-негативні жінки (n=59)
Кортизол, нмоль/л	668,83±9,31*	661,15±16,79*	592,87±12,45	608,34±24,77

Примітки: \* – різниця вірогідна, p<0,05.

Таблиця 5

**Концентрація плацентарного лактогену в сироватці крові у здорових вагітних та хворих на гестаційний діабет**

Гормон	Група дослідження			
	ГД класу A <sub>1</sub> (n=58)	ГД класу A <sub>2</sub> (n=13)	Скринінг-позитивні жінки без ГД (n=72)	Скринінг-негативні жінки (n=48)
ПЛ, мкг/мл	10,31±0,55*	7,99±0,68*	6,94±0,38	6,35±0,47

Примітка: \* – різниця вірогідна, p<0,05.

Таблиця 6

**Концентрація некон'югованого естріолу в сироватці крові у здорових вагітних та хворих на гестаційний діабет**

Гормон	Група дослідження			
	ГД класу A <sub>1</sub> (n=54)	ГД класу A <sub>2</sub> (n=13)	Скринінг-позитивні жінки без ГД (n=63)	Скринінг-негативні жінки (n=16)
Некон'югований естріол, нг/мл	27,25±2,43*	22,68±3,65	16,87±1,43	18,76±3,9

Примітка: \* – різниця вірогідна, p<0,05.

груп. Це свідчить на користь більш вираженої інсулінорезистентності в таких пацієнток.

Абсолютне підвищення рівня С-пептиду в сироватці крові було виявлено в 6,8% жінок з ГД класу A<sub>1</sub> та 20% – з ГД класу A<sub>2</sub>, тоді як у 93,75% скринінг-позитивних жінок без ГД рівень ендогенного інсуліну, що оцінювався за визначенням концентрації С-пептиду, залишався в межах норми.

Рівень кортизолу був визначений у 206 вагітних. Результати дослідження наведені в табл. 4.

Отримані дані (див. табл. 4) свідчать про те, що концентрація кортизолу була істотно вищою в жінок з обома класами ГД порівняно із здоровими (скринінг-негативними та скринінг-позитивними). Це підтверджує участь глюкокортикоїдів у формуванні ГД у вагітних, їх суттєву контрінсулярну дію і участь у виникненні інсулінорезистентності. Поряд з цим не було вірогідної різниці між рівнем кортизолу у жінок з м'якими порушеннями толерантності до вуглеводів (A<sub>0</sub>) порівняно з жінками, що таких порушень не мають.

Для встановлення інших патогенетичних гормональних механізмів виникнення інсулінорезистентності було проведено дослідження рівня ПЛ у 191 вагітної жінки. Отримані дані наведені в табл. 5.

Як видно з даних табл. 5, виявлено підвищення концентрації ПЛ у жінок з ГД порівняно із здоровими вагітними, що може сприяти посиленню інсулінорезистентності.

Рівень вільного естріолу був визначений у 146 жінок (табл. 6). Дані табл. 6 свідчать про достовірне збільшення рівня цього гормону в крові в жінок I групи та тенденцію до зростання в жінок II групи відносно показників у жінок без ГД.

Отже, за даними дослідження встановлено підвищений рівень кортизолу та ПЛ у жінок з ГД обох класів порівняно з жінками, що не мають розладів вуглеводного метаболізму. Це свідчить про те, що високий рівень контрінсулярних гормонів у деяких жінок під час вагітності призводить до напруження функціонування підшлункової залози, розвитку

гіперінсулінемії. Тобто відносно гіперінсулінемічний стан та ймовірна інсулінорезистентність роблять патогенез ГД схожим на механізм розвитку ЦД 2-го типу в невагітних жінок. Контринсулярні гормони, що починають вироблятися або зростають під час вагітності, призводять до виникнення метаболічних розладів у жінок, схильних до виникнення ЦД 2-го типу.

Підвищення вмісту естріолу в крові вагітних із ГД свідчить про напруження функціонування фетальних наднирників та порушення розвитку плода за умов ГД у матері.

Додатково для встановлення інших можливих патогенетичних механізмів виникнення ГД було проведено дослідження на наявність аутоантитіл до GADA у 31 жінки, хворі на ГД: I група – 19 жінок з ГД класу A<sub>1</sub>, II група – 12 жінок з ГД класу A<sub>2</sub>.

Позитивний результат аналізу на наявність GADA (>1 од/мл) було отримано у 4 жінок з ГД класу A<sub>2</sub> та 1 жінки з ГД класу A<sub>1</sub>. Отже, частота наявності антитіл до GADA становила 5,26% у жінок, що хворіють на ГД класу A<sub>1</sub>, та 33,3% (тобто кожна третя жінка), що хворі на ГД класу A<sub>2</sub>.

Це дає підґрунтя для встановлення порушеної секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози та схожості патогенезу ГД та ЦД 1-го типу і віднесення таких жінок до групи ризику розвитку в них у майбутньому цього типу метаболічних розладів.

### ВИСНОВКИ

1. У жінок, що хворіють на ГД, є підвищення вмісту імунореактивного інсуліну та С-пептиду в сироватці крові, що свідчить про гіперінсулінемічний стан цих хворих.

2. Враховуючи наявність вищої інсулінемії у скринінг-позитивних жінок без ГД порівняно із скринінг-негативними пацієнтками, можна вважати, що такі жінки також мають порушення толерантності до глюкози, але більш м'які у разі ГД, і потребують виділення в окрему групу ризику обтяженого перебігу вагітності та стану новонародженого.

3. Однією з причин виникнення гіперінсулінемічного стану під час вагітності є підвищений рівень кортизолу та ПЛ, тобто дія контринсулярних гормонів.

4. Підвищений рівень естріолу в крові вагітних із ГД свідчить про напруження функціонування фетальних наднирників та порушення розвитку плода за умов ГД у матері.

5. Стан інсулінорезистентності, наявний в разі ГД та встановлений за даними дослідження інсуліну, С-пептиду та контринсулярних гормонів, свідчить про подібність ГД за патогенезом до ЦД 2-го типу.

6. У жінок з ГД у певній кількості випадків спостерігається наявність аутоантитіл до GADA, тобто поряд із зниженням інсуліночувствитливості іноді за ГД існує аутоімунний процес до антигенів β-клітин підшлункової залози, що може надавати ГД риси ЦД 1-го типу.

### Гормональные механизмы развития гестационного диабета и роль антиинсулиновых антител в возникновении этой патологии Е.А. Бычкова, В.И. Медведь, З.Б. Хоминская, З.В. Близнюк

У беременных, больных гестационным диабетом (ГД), с целью установления патогенетических механизмов развития этой патологии проведено определение содержания в сыворотке крови иммунореактивного инсулина, С-пептида, свободного эстриола, кортизола, плацентарного лактогена и аутоантител к декарбоксилазе глютаминовой кислоты. Установлено, что у женщин, которые болеют гестационным диабетом, имеется повышение содержания иммунореактивного инсулина и С-пептида в сыворотке крови, что свидетельствует о гиперинсулинемическом состоянии этих больных и вероятной инсулинорезистентности. Причиной возникно-

вания гиперинсулинемического состояния у таких пациенток является повышенное содержание кортизола и плацентарного лактогена, то есть действие контринсулярных гормонов. Повышенное содержание эстриола в крови беременных с ГД свидетельствует о напряжении функционирования фетальных надпочечников и нарушении развития плода при гипергликемии у матери. У женщин с ГД в определенном количестве случаев наблюдается наличие аутоантител к декарбоксилазе глютаминовой кислоты, то есть вместе со снижением инсулиночувствительности иногда при ГД имеется аутоиммунный процесс к антигенам β-клеток поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** гестационный диабет, патогенез, инсулин, С-пептид, свободный эстриол, кортизол, плацентарный лактоген, аутоантитела к глютаматдекарбоксилазе, инсулинорезистентность.

### Hormonal mechanisms in the development of gestational diabetes mellitus and the role of anti-insulin antibodies in the origin of this pathology Y.O. Bichkova, V.I. Medved, Z.B. Hominska, Z.V. Bliznyuk

The amount of immunoreactive insulin, C-peptide, unconjugated estriol, human placental lactogen, cortisol and autoantibodies to glutamatdecarboxylase were determined at pregnant women with gestational diabetes mellitus with the aim of detection of pathogenetic mechanisms of this pathology. It was identified, that for the women with gestational diabetes mellitus there are an increase in amount of immunoreactive insulin and C-peptide that indicates the hyperinsulinemic state of such patients and probably resistance to insulin. Patients with gestational diabetes have increased content of cortisol and human placental lactogen – contrinsulinemic hormones which cause resistance to insulin. The increased content of estriol in the serum of pregnant women with gestational diabetes mellitus testifies the tension in functioning of fetal adrenal gland and violation of fetal development. In women with gestational diabetes mellitus there are some cases with the presence of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase which indicates the autoimmune process to the antigens of pancreatic β-cells.

**Key words:** gestational diabetes mellitus, insulin, C-peptide, unconjugated estriol, human placental lactogen, cortisol, autoantibodies to glutamic acid decarboxylase, resistance to insulin.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Справочник калифорнийского университета. Пер. с англ. / Под ред. К. Ниевандера, А. Эванса. – М.: Практика, 1999. – 704 с.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М.: Универсум пабблишинг, 1998. – 582 с.
3. Герасимович Г.И., Овсянкина О.М. Клинические особенности беременности при сахарном диабете // Мед. новости. – 1997. – № 1. – С. 32–39.
4. Дуда И.В., Дуда В.И. Клиническое акушерство. – Мн.: Выш. шк., 1997. – 604 с.
5. Лейнок Дж.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии: Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 504 с.
6. Нисвандер К., Эванс А. Акушерство. Справочник Калифорнийского университета: Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 704 с.
7. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. Том 2: Пер. с англ. / Под ред. С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. – М.: Медицина, 1998. – 432 с.
8. Секреты эндокринологии. Пер. с англ. / М.Т. МакДермотто – М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1998. – 416 с.
9. Турусова Н.В., Аметов А.С., Мурашко Л.Е., Казей Н.С. Гестационный сахарный диабет: факторы риска, показатели гормонального баланса и липидного обмена // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 12. – С. 764–770.
10. Холодова Е.А., Мохорт Т.В., Билодид И.К. СД и беременность // Здоровоохранение Беларуси. – 1995. – № 5. – С. 24–27.
11. Aberg A., Jonsson E., Eskilsson I. Predictive factors to develop diabetes mellitus in women with gestational diabetes mellitus // Acta Obstetrics and Gynecology. – 2002. – № 81. – P. 11–16.
12. Ahmed S.A., Shalalay M.H. Role of cortisol in the deterioration of glucose tolerance in Sudanese pregnant women // Eastern Africa Medicine Journal. – 1999. – № 76. – P. 465–467.
13. Beck P., Daughday W.H. Human placental lactogen: studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man // Journal of Clinical Investigations. – 1967. – № 46. – P. 103–110.
14. Besser CM., Bodansky H.J. Clinical Diabetes. An Illustrated Text. –

- Cudworth AG: JB Lippincott Comp., Philadelphia. — 1990. — P. 20.1–20.10.
15. Bergman R.N. The Lilly Lecture 1989. Toward a physiological understanding of glucose tolerance: minimal model approach // *Diabetes*. — 1989. — № 38. — P. 1512–1528.
16. Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R., Codelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity // *American Journal of Physiology*. — 1979. — № 236. — P. 667–677.
17. Brelje T.C., Scharp D.W., Lacy P.E. et al. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet  $\beta$ -cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets function during pregnancy // *Endocrinology*. — 1993. — № 132. — P. 879–887.
18. Buchanan T.A., Metzger B.E., Freinkel N., Bergman R.N. Insulin sensitivity and  $\beta$ -cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 1990. — № 162. — P. 1008–1014.
19. Burt R.L. Peripheral utilization of glucose in pregnancy. Insulin tolerance // *Obstetrics and Gynecology*. — 1959. — № 2. — P. 558–664.
20. Catalano P.M., Tyzbir E.D., Wolfe R.R. et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes // *American Journal of Physiology*. — 1993. — № 264. — P. 60–67.
21. Catalano P.M., Tyzbir E.D., Roman N.M. et al. Longitudinal changes in insulin resistance in nonobese pregnant women // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 1991. — № 165. — P. 1667–1672.
22. Catalano P.M., Huston L., Amini S.B., Kalham S.C. Longitudinal change in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 1999. — № 180. — P. 903–916.
23. Catalano P.M., Ishizika T., Friedman J.E. Glucose metabolism in pregnancy. In: Principles of Perinatal Neonatal Metabolism, 2nd edn. — Springer-Verlag: New York, 1998. — P. 183–206. Costrini N.V., Kalkhoff R.K. Relative effect of pregnancy estradiol and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet secretion // *Journal of Clinical Investigations*. — 1971. — № 50. — P. 992–999.
24. Cousins L., Rea C., Crawford M. Longitudinal characterization of insulin sensitivity and body fat in normal and gestational diabetic pregnancies // *Diabetes*. — 1988. — № 37. — P. 251.
25. Cowett R.A., Susa J.B., Kahn C.B. et al. Glucose kinetics in non-diabetic and diabetic women during third trimester of pregnancy // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 1983. — № 146. — P. 773–780.
26. Damm P., Kuhl C., Buschard K. Prevalence and predictive value of islet cell antibodies and insulin autoantibodies in women with gestational diabetes // *Diabet Med*. — 1994. — № 11. — P. 558–563.
27. Deefinition. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. — WHO. — Geneva, 1999.
28. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // *American Journal of Physiology*. — 1979. — № 237. — P. 241–243.
29. Dornhost A., Rossi M. Risk and prevention of type 2 diabetes in women with gestational diabetes // *Diabetes Care*. — 1998. — № 21. — P. 43–50.
30. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23 (Suppl. 1). — P. 4–19.
31. Gibson M., Tulchinski D. The maternal adrenal. In: *Maternal-fetal Endocrinology*. — W.B. Saunders: Philadelphia, 1980. — P. 129–143.
32. Gonzalez C., Alonso A., Alvarez N. et al. Role of 17 $\beta$ -estradiol and/or progesterone on insulin sensitivity in the rat: implications during pregnancy // *Journal of Endocrinology*. — 2000. — № 166. — P. 283–289.
33. Hauguel S., Leturque A., Gilbert M., Girard J. Effects of pregnancy and fasting on muscle glucose utilization in the rabbit // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 1988. — № 158. — P. 1215–1218.
34. Kalkhoff R.K., Jacobson M., Lemper D. Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response // *Journal of Clinical Endocrinology*. — 1970. — № 31. — P. 24–28.
35. Nilsson C., Ursing D., Torn C. Presence of GAD antibodies during gestational diabetes mellitus predicts type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2007. — № 8 (30). — P. 1968–1971.
36. O'Sullivan J.B. Diabetes mellitus after GDM // *Diabetes*. — 1991. — № 40. — P. 131–135.
37. Rizza R.A., Mandarino L.J., Gerich J.E. Cortisol induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action // *Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 1982. — № 54. — P. 131–138.
38. Ryan E.A., Ennes L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 1988. — № 67. — P. 341–347.

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### ЖЕНЩИНЫ СИЛЬНЕЕ ИСПЫТЫВАЮТ БОЛЬ, ЧЕМ МУЖЧИНЫ

Долгое время ученые спорили относительно того, кто больше испытывает боль. Теперь битва полов завершена. Сканирование мозга позволило установить: женщины имеют более острый ответ на боль, чем мужчины. А реакция у сильной половины человечества сосредоточена в частях мозга, вовлеченных в предупреждение боли, что позволяет им справляться с неприятными ощущениями легче, пишет *The Daily Mail*.

Точку в наболевшем в прямом смысле вопросе поставила исследовательская группа из Лондона и Японии под руководством Куазима Азиза, профессора Института нейрогастроэнтерологии Вингейт. Изначально

исследователей интересовал ответ на хроническую боль, которая, например, может возникнуть при Синдроме раздраженного кишечника (кстати, он поражает чаще женщин) Но позднее сфера научного интереса была расширена.

Так, ученые исследовали активность мозга и реакции 16 мужчин и 16 женщин, находящихся в состоянии ожидания и уже испытывающих боль. Добровольцам сказали, что в их пищевод поместят маленький шарик, который увеличится в размере. Оценка работы мозга проводилась до и в процессе процедуры. Это позволило выявить следующее: до процедуры у женщин наблюдалась по-

ниженная активность в областях, отвечающих за страх, и повышенная - в зонах, задействованных в процессе приготовления и планирования действий, которые помогли бы избежать болевых ощущений. У мужчин - наоборот. Страх ими властвовал полностью, пока они ожидали боли.

А во время непосредственной болезненной процедуры у мужчин начинал действовать противоположный механизм. У женщин же возрастала активность в зонах, связанных с эмоциями и ощущением боли. Поэтому неудивительно, что у женщин связка эмоций и боли более прочная.

<http://pharmasvit.com>