



Роль сахарного диабета типа MODY в структуре гестационного сахарного диабета

И.А. Беляева¹, А.К. Овсянникова^{2,3}, О.Д. Рымар²

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

³ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: систематизация данных о течении MODY (диабета взрослого типа у молодых) во время беременности.

Основные положения. MODY у беременных следует отличать от типичных случаев гестационного сахарного диабета, так как при этих состояниях требуется разная тактика ведения беременности. Обсуждаются комбинированные критерии дифференциальной диагностики типов сахарного диабета при беременности и показания к проведению молекулярно-генетического исследования. Представлены клинические случаи, демонстрирующие зависимость исходов беременности от того, наследуется ли мутация плодом. Рассматриваются перспективы неинвазивной диагностики статуса мутации у плода и возможность изменения терапевтической тактики в зависимости от результата.

Заключение. Диагностика и лечение MODY являются актуальной проблемой в связи с отсутствием алгоритмов и относительно небольшим объемом мирового клинического опыта.

Ключевые слова: MODY, гестационный сахарный диабет, GCK-MODY, HNF1A-MODY.

Вклад авторов: Беляева И.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Овсянникова А.К. — анализ данных, написание текста; Рымар О.Д. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № 121090800101-7.

Для цитирования: Беляева И.А., Овсянникова А.К., Рымар О.Д. Роль сахарного диабета типа MODY в структуре гестационного сахарного диабета. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 68–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-68-72



Maturity-Onset Diabetes of the Young and the Structure of Gestational Diabetes Mellitus

I.A. Belyaeva¹, A.K. Ovsyannikova^{2,3}, O.D. Ryamar²

¹ Federal Research Centre, Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Science; 10 Academician Lavrentiev Pr., Novosibirsk, Russian Federation 630090

² Scientific and Research Institute of General and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Division of the Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089

³ Novosibirsk National Research State University; 1 Pirogov Str. Novosibirsk, Russian Federation 630090

ABSTRACT

Objective of the Review: To systematize the information on MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) during pregnancy.

Key Points. MODY in pregnant patients should be distinguished from typical gestational diabetes mellitus, since these conditions require early pregnancy management. The article discusses combined criteria for differential diagnosis of types of diabetes mellitus in pregnancy and indications for molecular genetic testing. We describe clinical cases demonstrating the dependence of pregnancy outcomes on whether the foetus inherits the mutation or not. Also, the article describes the outlooks of non-invasive diagnosis of mutation status of the foetus and possible modification of therapy depending on the result.

Conclusion. Diagnosis and therapy of MODY is a burning issue since there are no algorithms and the clinical experience is quite sparse.

Keywords: MODY, gestational diabetes mellitus, GCK-MODY, HNF1A-MODY.

Беляева Ирина Александровна — младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630090, Россия, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 7184-2685. <https://orcid.org/0000-0002-2182-0011>. E-mail: irina_b95@mail.ru

Овсянникова Алла Константиновна (автор для переписки) — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН, доцент кафедры внутренних болезней ФГАОУ ВО НГУ. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 7431-5997. <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>. E-mail: aknikolaeva@bk.ru

Рымар Оксана Дмитриевна — д. м. н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией клинико-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8345-9365. <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>. E-mail: orymar23@gmail.com

Contributions: Belyaeva, I.A. — review of thematic publications, text of the article; Ovsyannikova, A.K. — data analysis, text of the article; Rymar, O.D. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The article was prepared under the State Assignment within budget topic No. 121090800101-7.

For citation: Belyaeva I.A., Ovsyannikova A.K., Rymar O.D. Maturity-Onset Diabetes of the Young and the Structure of Gestational Diabetes Mellitus. *Doctor.Ru.* 2021; 20(11): 68–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-68-72

ВВЕДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявляемой во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД) [1]. Этот тип СД устанавливается в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) по одному или нескольким значениям уровня венозной плазмы: $\geq 5,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л натощак; $\geq 10,0$ ммоль/л через 1 час после углеводной нагрузки; $\geq 8,5$ ммоль/л, но $< 11,1$ ммоль/л через 2 часа [1, 2]. Определение глюкозы проводят только в венозной плазме после предварительного голодания не менее 8 и не более 12 часов в сроки 6–24 недель беременности; ПГТТ в случае отсутствия гипергликемии в первой половине беременности выполняют в сроки 24–28 недель, в случаях высокого риска — в сроки до 32 недель [3].

ГСД является актуальной проблемой как в мире, так и в Российской Федерации. Согласно результатам исследований, распространенность ГСД среди беременных составляет 5,4% в Европе [4], 6% в США [5], 11,5% в Азии [6], при этом во всех исследуемых популяциях отмечаются высокие темпы ее прироста. В России в 2016 г. данный показатель оценивался в 4,5% [7], за период 2005–2017 гг. заболеваемость выросла в 27,8 раза [8]. По данным департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, в 2018 г. прирост заболеваемости ГСД в нашей стране составил 61% [9].

Наличие у женщины родственников с СД 2 типа существенно увеличивает риск ГСД. В частности, если эта форма заболевания диагностирована у братьев или сестер, то риск ГСД повышается в 4 раза. У женщин, чьи матери больны СД 2, ГСД развивается вдвое чаще. Зачастую ГСД встречается у женщин, имеющих генные мутации, которые приводят к MODY (англ. Maturity Onset Diabetes of the Young — диабет взрослого типа у молодых) [10]. По результатам обзора, выполненного C. Colom и R. Corcoy, на MODY 1, 3 и 5-го подтипов, диагностированный во время беременности, приходится около 1% случаев ГСД [11]. По данным некоторых ученых, среди женщин с ГСД MODY 2 диагностируется с частотой до 3% [12]. От корректной верификации типа СД при беременности зависит тактика дальнейшего ведения женщины.

Целью обзора было систематизировать данные о течении MODY во время беременности, в частности определить его особенности и проанализировать влияние генотипа плода на гестационные исходы, осветить представленные в литературе клинические случаи беременности при редких формах MODY, обсудить клиническую значимость статуса мутации у плода для исходов беременности и возможности пренатальной неинвазивной диагностики.

Поиск информации выполнен в научных базах eLIBRARY.RU, PubMed/MEDLINE, Cochrane Library.

ГСД ассоциируется с повышенным риском развития пренатальных осложнений [13]. Одно из крупнейших исследований по изучению влияния гипергликемии на исходы беременности — HAPO (англ. Hyperglycemia and Adverse

Pregnancy Outcomes) (2008). До проведения этого исследования ГСД считался предиктором СД у матери, но влияние его на плод не учитывалось [14]. В ходе HAPO было установлено, что гипергликемия связана с макросомией плода, повышенным уровнем С-пептида в сыворотке пуповинной крови и неонатальной гипогликемией [15]. Позднее было определено, что среди матерей, не получающих терапию при ГСД, на 30% повышается относительный риск перинатальной смерти, развития пороков сердечно-сосудистой системы и респираторного дистресс-синдрома новорожденных [16]. Показано, что установление диагноза ГСД увеличивает относительный риск гестационной артериальной гипертензии, многоводия, а также опасного осложнения беременности — преэклампсии [17].

Основными изученными и доказанными факторами риска развития ГСД являются: 1) выявление ГСД в предыдущих беременностях; 2) возраст матери старше 35 лет; 3) избыточная масса тела и ожирение; 4) отягощенный семейный анамнез по СД; 5) большой набор веса при беременности; 6) южно-азиатское происхождение [18]. Активно обсуждаются такие факторы риска, как выявление метаболического синдрома во время беременности, ранний возраст менархе (< 12 лет), синдром поликистозных яичников в анамнезе [19]. Большой интерес вызывают генетические маркеры, отмечается повышение относительного риска развития ГСД при носительстве генотипов *KCNJ11 CC*, *PPARG CC*, *TCF7L2 (IVS4) GG* [20].

Механизм развития ГСД состоит из нескольких патогенетических звеньев, одним из которых является изменение чувствительности к инсулину, нарастающее по мере созревания плаценты [21, 22]. Этому способствуют эстроген, прогестерон, лептин, кортизол, плацентарный лактоген и плацентарный гормон роста [22].

По данным исследователей, чувствительность к инсулину может снижаться на 50–60%, при этом эндогенный синтез глюкозы печенью увеличивается на 30% [23]. У лиц, не имеющих нарушений углеводного обмена, β -клетки поджелудочной железы адаптируются и вырабатывают большее количество инсулина, что позволяет поддерживать состояние нормогликемии. Метаболический профиль у здоровых матерей возвращается к исходным показателям в течение года после родов [24]. Но у некоторых беременных повышенная потребность в инсулине превышает функциональный резерв β -клеток, что проявляется гипергликемией и приводит к ГСД. Патологический аспект ГСД сложен и требует дальнейшего изучения, однако ясно, что первопричиной его является неспособность к адекватной секреции инсулина вследствие скрытой дисфункции β -клеток [25].

Важнейшими причинами скрытой и бессимптомной дисфункции β -клеток служат мутации, ассоциированные с генами MODY. Дебют MODY чаще всего является бессимптомным, отсутствуют клинические проявления гипергликемии, в связи с чем заболевание нередко бывает случайной находкой в ходе скрининга [26]. В настоящее время известно 14 подтипов MODY, в России наиболее часто встречается подтип MODY, обусловленный мутацией в гене глюкокиназы (GCK-MODY) [27].

По данным датских исследователей, у 6% женщин, беременность которых осложнялась ГСД, был диагностирован MODY [28]. Такой тип диабета можно предполагать у женщин в возрасте до 25 лет с нормальным или сниженным ИМТ и отягощенным семейным анамнезом по гипергликемии [29]. Были предложены комбинированные критерии для диагностики MODY при беременности: глюкоза плазмы крови натощак $\geq 5,5$ ммоль/л и ИМТ до беременности < 25 кг/м². Чувствительность критериев — 68%, специфичность — 96%, при тестировании 3 женщин с ГСД выявляется один случай GCK-MODY¹.

Диагностика MODY во время беременности является важным аспектом в эндокринологии и акушерстве, так как тактика ведения таких пациенток отличается от тактики, применяемой в отношении типичных случаев ГСД, при которых необходимо достижение целевых показателей углеводного обмена.

Например, GCK-MODY у любых пациентов характеризуется невысокой гипергликемией натощак (6,0–7,0 ммоль/л), не требующей медикаментозной коррекции, и имеет благоприятное течение [30]. При беременности у женщин с GCK-MODY назначение инсулинотерапии рассматривается индивидуально в зависимости от уровня гликемии. В исследовании Диабетологического центра Ковлера (Чикагский университет) 56% (22/39) матерей с GCK-MODY, получавших инсулинотерапию, испытывали гипогликемию, при этом 23% (9/39) — тяжелую гипогликемию. При получении матерями с GCK-MODY инсулинотерапии у новорожденных, являвшихся носителями мутаций гена GCK, вес при рождении был статистически значимо ниже, чем при отсутствии лечения (2967 г и 3725 г соответственно, $p = 0,005$) [31]. Полученные данные показывают важность молекулярно-генетической диагностики не только у матерей, но и у плодов. Если у женщины имеется GCK-MODY, вес при рождении зависит от наличия или отсутствия мутаций у плода: в случае наследования мутаций вес ниже [32]. Описано множество клинических случаев, в которых матери с GCK-MODY, беременные плодами — носителями аналогичных мутаций, не получавшие инсулинотерапию, но поддерживавшие диету с ограничением простых углеводов и достигавшие целевых показателей гликемии натощак, не имели осложнений ни в ходе беременности, ни во время родов; у их новорожденных был нормальный вес при рождении и отсутствовала неонатальная гипогликемия [33]. Такие наблюдения также подтверждают важность антенатальной диагностики генотипа плода.

Совершенно другая тактика ведения беременности применяется при диагностике HNF1A-MODY. Установлено, что у таких женщин необходимо достичь целевых значений гликемии, чтобы снизить риски неблагоприятных последствий гипергликемии [34]. Описан клинический случай многоплодной беременности, когда один плод имел аналогичную мутацию, а второй нет. Мать получала инсулинотерапию в базально-болюсном режиме, и у нее были достигнуты целевые уровни углеводного обмена, однако у плода, имевшего мутацию, диагностировалась неонатальная гипогликемия, в отличие от плода без мутации [35]. Сложность ведения беременных с HNF1A-MODY заключается в том, что производные сульфонилмочевины, применяемые для достижения целевых уровней гликемии, проникают через трансплacentарный барьер

и вызывают антенатальную гипогликемию и макросомию плода [36]. Поэтому рекомендуется или переход на инсулинотерапию в прегравидарном периоде [37], или применение минимальной дозы глибенкламида в первом триместре с иницированием инсулинотерапии во втором триместре [38]. Исследователи Чикагского университета отмечают, что у беременных с HNF1A-MODY и HNF4A-MODY с 28-й недели следует каждые 10–14 дней проводить ультразвуковую диагностику, при наличии признаков макросомии плода должен решаться вопрос о досрочном родоразрешении для профилактики тяжелой неонатальной гипогликемии [36]. В крупном исследовании, выполненном в Великобритании, определено, что мутации в гене HNF4A связаны со значительным увеличением массы тела при рождении и макросомией и являются причиной неонатальной гипогликемии, а гиперинсулинемия при рождении предполагает снижение секреции инсулина и диабет в более позднем возрасте [39].

Таким образом, диагностика HNF1A- и HNF4A-MODY очень важна для определения тактики лечения во время беременности, для прогнозирования рисков осложнений при родах, связанных с макросомией и неонатальной гиперинсулинемической гипогликемией, которая может сохраняться в течение нескольких месяцев и требовать лечения [40]. Своевременная диагностика HNF1A-MODY у беременной женщины может способствовать более жесткому контролю гликемии во время беременности и отсрочить начало диабетических осложнений у ребенка, унаследовавшего тот же MODY-вариант [41].

Другие формы MODY являются более редкими, тактика ведения беременности и родов при них до конца не определена ввиду редкости данных форм. Описан клинический случай в Китае, когда у 21-летней беременной были обнаружены двурогая матка, гипергликемия и начальная стадия почечной недостаточности. В результате ультразвукового сканирования на 19-й неделе у плода были выявлены поликистоз и дисплазия правой почки. В результате молекулярно-генетического исследования матери был диагностирован HNF1B-MODY. На 32-й неделе беременности произошел разрыв околоплодных оболочек, начались преждевременные роды. Через неделю в ходе УЗИ у новорожденной обнаружили двурогую матку и отсутствие правой почки [42].

Важным вопросом является влияние мутации в гене GCK у матери и плода на формирование пороков развития плода, в том числе синдрома каудальной регрессии (СКР). СКР является одним из проявлений диабетической фетопатии; у новорожденных, подверженных гипергликемии, риск его развития в 170–200 раз выше, чем в общей популяции [43]. Описан клинический случай беременности женщины с подтвержденным GCK-MODY, плод которой также являлся носителем патогенной мутации. На 19-й неделе гестации в ходе УЗИ у плода был обнаружен III тип агенезии копчика (отсутствие крестцовых позвонков, аномалии L4, L5). МРТ плода подтвердила отсутствие крестца и копчика, позвоночный канал резко обрывался на уровне L4, нижние конечности были заметно атрофированными. Было принято решение о прерывании беременности. Признавая возможность «случайного» развития СКР, авторы отметили, что гипергликемия матери может повышать риски формирования врожденных пороков развития, в том числе СКР [44].

¹ Diabetes Research Department and the Centre for Molecular Genetics at the University of Exeter Medical School, Royal Devon and Exeter Hospital, UK. Guidelines For Genetic Testing In MODY. 2019. URL: <https://www.diabetesgenes.org/tests-for-diabetes-subtypes/guidelines-for-genetic-testing-in-mody/> (дата обращения — 01.11.2021).

В России также активно публикуются клинические случаи MODY во время беременности с описанием не только их выявления, но и особенностей клинического течения, тактики ведения. Так, показано, что HNF4A-MODY характеризуется материнской гипергликемией, при наследовании мутации плодом — макросомией и неонатальной гиперинсулинемической гипогликемией. У плода без мутации, в случае хорошего гликемического контроля у матери, отмечаются нормальный вес при рождении и отсутствие гипогликемии [45].

Оптимальным является междисциплинарное ведение беременных с MODY, включающее наблюдение акушеров-гинекологов, эндокринологов, генетиков и педиатров. Молекулярно-генетическое исследование — дорогостоящая и сложная процедура, но появляются рекомендации относительно скрининга на MODY. Важно не только установить верный диагноз у матери, но и определить статус мутации у плода, что может влиять на лечебную тактику и исход беременности.

С развитием современных технологий стала возможна пренатальная неинвазивная диагностика с выделением ДНК плода из материнской крови [46]. Неинвазивное генотипирование плода позволяет более точно определить необходимую степень коррекции гликемии у матери, особенно при GSK-MODY [47]. Описаны случаи неинвазивного прена-

тального тестирования в семьях с неонатальным диабетом, результаты которого оказали влияние на лечебную тактику [48]. В Великобритании разработаны цифровые капельные ПЦР-тесты для вариантов GSK-MODY и HNF4A-MODY, утвержденные для анализа ДНК плода. В ходе исследования данные тесты не показали ни одного ложноположительного результата [49].


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и профилактика гестационного сахарного диабета являются актуальной проблемой. Основные сложности, с которыми сталкиваются лечащие врачи, связаны с диагностикой MODY (англ. Maturity Onset Diabetes of the Young — диабет взрослого типа у молодых), ведением беременных с данной патологией и недостаточной доступностью генотипирования плода.

Разработка критериев для скрининга на MODY значительно облегчит работу генетических лабораторий. Важна разработка методических рекомендаций по ведению женщин с MODY во время беременности и в раннем послеродовом периоде. Возможность использования неинвазивных пренатальных методов генотипирования плода повысит успешность лечения как матерей, так и новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др.; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск). Сахарный диабет. 2019; 22(151): 1–144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al.; eds. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. (9th edition). Diabetes mellitus. 2019; 22(151): 1–144. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM22151
2. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Winhofer-Stöckl Y. et al. Gestational diabetes mellitus (Update 2019). Wien. Klin. Wochenschr. 2019; 131 (Suppl. 1): S91–102. DOI: 10.1007/s00508-018-1419-8
3. Дедов И.И., Краснополский В.И., Сухих Г.Т.; рабочая группа экспертов Российской ассоциации эндокринологов и Российской ассоциации акушеров-гинекологов. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Сахарный диабет. 2012; 15(4): 4–10. [Dedov I.I., Krasnopol'skiy V.I., Sukhikh G.T. Russian National Consensus Statement 'Gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care'. Diabetes mellitus. 2012; 15(4): 4–10. (in Russian)]. DOI: 10.14341/2072-0351-5531
4. Eades C.E., Cameron D.M., Evans J.M.M. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. Diabetes Res. Clin. Pract. 2017; 129: 173–81. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.030
5. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. Am. Fam. Physician. 2015; 91(7): 460–7.
6. Lee K.W., Ching S.M., Ramachandran V. et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2018; 18(1): 494. DOI: 10.1186/s12884-018-2131-4
7. Древал А.В., Шестакова Т.П., Бунак И.В. Гестационный сахарный диабет (по материалам скринингового исследования в Московской области). Альманах клинической медицины. 2016; 44(4): 406–13. [Dreval A.V., Shestakova T.P., Bunak I.V. Gestational diabetes mellitus (based on the results of a screening study in the Moscow region). 2016; 44(4): 406–13. (in Russian)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-406-413
8. Шевцова О.Г., Моисеева К.Е., Березкина Е.Н. и др. Некоторые результаты оценки заболеваемости гестационным сахарным диабетом. Медицина и организация здравоохранения. 2019; 4(1): 29–34. [Shevtsova O.G., Moiseeva K.E., Berezkina E.N. et al. Some results of the assessment of morbidity of gestation diabetes mellitus. Medicine and healthcare organization. 2019; 4(1): 29–34. (in Russian)].
9. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М.; 2019: 170. [Alexandrova G.A., Golubev N.A., Turina E.M. et al. The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation. М.; 2019: 170. (in Russian)].
10. Пакин В.С. Молекулярно-генетические аспекты гестационного сахарного диабета. Проблемы эндокринологии. 2017; 63(3): 204–7. [Pakin V.S. Molecular genetic aspects of gestational diabetes. Problems of Endocrinology. 2017; 63(3): 204–7. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl2017633204-207
11. Colom C., Corcoy R. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy. Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 24: 605–15. DOI: 10.1016/j.beem.2010.05.008
12. Rudland V.L., Hinchcliffe M., Pinner J. et al. Identifying Glucokinase Monogenic Diabetes in a Multiethnic Gestational Diabetes Mellitus Cohort: New Pregnancy Screening Criteria and Utility of HbA1c. Diabetes Care. 2016; 39(1): 50–2. DOI: 10.2337/dc15-1001
13. Farrar D., Simmonds M., Griffin S. et al. The identification and treatment of women with hyperglycaemia in pregnancy: an analysis of individual participant data, systematic reviews, meta-analyses and an economic evaluation. Health Technol. Assess. 2016; 20(86): 1–348. DOI: 10.3310/hta20860
14. Metzger B.E., Buchanan T.A., Coustan D.R. et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2007; 30 (Suppl. 2): S251–60. DOI: 10.2337/dc07-s225
15. Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R. et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N. Engl. J. Med. 2008; 358(19): 1991–2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943
16. Billionnet C., Mitanhez D., Weill A. et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. Diabetologia. 2017; 60(4): 636–44.
17. Wendland E.M., Torloni M.R., Falavigna M. et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes — a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. BMC Pregnancy Childbirth. 2012; 12: 23. DOI: 10.1186/1471-2393-12-23
18. Wang H., Leng J., Li W. et al. Sleep duration and quality, and risk of gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. Diabet. Med. 2017; 34(1): 44–50. Epub. 2016 Jun. 2. DOI: 10.1111/dme.13155

19. Zaman F., Nouhjah S., Shahbazian H. et al. Risk factors of gestational diabetes mellitus using results of a prospective population-based study in Iranian pregnant women. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018; 12(5): 721–5. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.04.014
20. Фролухина О.Б., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б. и др. Роль генов-кандидатов как триггерных факторов развития гестационного сахарного диабета. Лечение и профилактика. 2019; 9(3): 39–46. [Frolukhina O.B., Bashmakova N.V., Tretyakova T.B. et al. The role of candidate genes as trigger factors in the development of gestational diabetes mellitus. *Treatment and prevention.* 2019; 9(3): 39–46. (in Russian)].
21. Ryan E.A., O'Sullivan M.J., Skyler J.S. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes.* 1985; 34(4): 380–9. DOI: 10.2337/diab.34.4.380
22. Catalano P.M., Tyzbir E.D., Roman N.M. et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165 (6, pt. 1): 1667–72. DOI: 10.1016/0002-9378(91)90012-g
23. Catalano P.M. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet. Med.* 2014; 31(3): 273–81. DOI: 10.1111/dme.12381
24. Berggren E.K., Presley L., Amini S.B. et al. Are the metabolic changes of pregnancy reversible in the first year postpartum? *Diabetologia.* 2015; 58(7): 1561–8. DOI: 10.1007/s00125-015-3604-x
25. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета. Русский медицинский журнал «Медицинское обозрение». 2019; 10(II): 86–91. [Demidova T.Yu., Ushanova F.O. Pathophysiological aspects of the development of gestational diabetes. *Russian Medical Journal.* 2019; 10(II): 86–92. (in Russian)].
26. Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В. и др. Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста. Сибирский медицинский журнал. 2011; 26 (4, вып. 2): 45–9. [Rymar O.D., Ovsyannikova A.K., Mustafina C.V. et al. The role of MODY-diabetes in the structure of the incidence of diabetes mellitus among young patients. *Siberian Medical Journal.* 2011; 26 (4, issue 2): 45–9. (in Russian)].
27. Ivanoshchuk D.E., Shakhtshneider E.V., Rymar O.D. et al. The Mutation Spectrum of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)-Associated Genes among Western Siberia Patients. *J. Pers. Med.* 2021; 11(1): 57. DOI: 10.3390/jpm11010057
28. Gjesing A.P., Rui G., Lauenborg J. et al. High Prevalence of Diabetes-Predisposing Variants in MODY Genes Among Danish Women With Gestational Diabetes Mellitus. *J. Endocr. Soc.* 2017; 1(6): 681–90. DOI: 10.1210/je.2017-00040
29. Urbanová J., Brunerová L., Nunes M. et al. Identification of MODY among patients screened for gestational diabetes: a clinician's guide. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020; 302(2): 305–14. DOI: 10.1007/s00404-020-05626-y
30. Fajans S.S., Bell G.I., Polonsky K.S. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(13): 971–80. DOI: 10.1056/NEJMra002168
31. Dickens L.T., Letourneau L.R., Sanyoura M. et al. Management and pregnancy outcomes of women with GCK-MODY enrolled in the US Monogenic Diabetes Registry. *Acta Diabetol.* 2019; 56(4): 405–11. Epub. 2018 Dec. 11. DOI: 10.1007/s00592-018-1267-z
32. Spyer G., Macleod K.M., Shepherd M. et al. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet. Med.* 2009; 26(1): 14–8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02622.x
33. Monsonego S., Clark H., Karovitch A. et al. Management and Outcomes of Maturity-Onset Diabetes of the Young in Pregnancy. *Can. J. Diabetes.* 2019; 43(8): 647–54. DOI: 10.1016/j.cjcd.2019.07.004
34. Bacon S., Schmid J., McCarthy A. et al. The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(2): 236.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.04.037
35. Bitterman O., Tafusco D., Torcia F. et al. A dizygotic twin pregnancy in a MODY 3-affected woman. *Acta Diabetol.* 2016; 53(5): 849–52. DOI: 10.1007/s00592-016-0848-y
36. Dickens L.T., Naylor R.N. Clinical Management of Women with Monogenic Diabetes During Pregnancy. *Curr. Diab. Rep.* 2018; 18(3): 12. DOI: 10.1007/s11892-018-0982-8
37. Gonzalez C.D., Perkins V.I., de Lima A.A. et al. Pregnancy Complicated by the Most Frequent Forms of Maturity Onset Diabetes of the Young: A Narrative Review on Its Pharmacological Implications. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2021; 16(3): 228–34. DOI: 10.2174/1574884715666200910160007
38. Shepherd M., Brook A.J., Chakera A.J. et al. Management of sulfonylurea-treated monogenic diabetes in pregnancy: implications of placental glibenclamide transfer. *Diabet. Med.* 2017; 34(10): 1332–9. DOI: 10.1111/dme.13388
39. Pearson E.R., Boj S.F., Steele A.M. et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med.* 2007; 4(4): e118. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040118
40. Colclough K., Bellanne-Chantelot C., Saint-Martin C. et al. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum. Mutat.* 2013; 34(5): 669–85. DOI: 10.1002/humu.22279
41. Kleinberger J.W., Maloney K.A., Pollin T.I. The Genetic Architecture of Diabetes in Pregnancy: Implications for Clinical Practice. *Am. J. Perinatol.* 2016; 33(13): 1319–26. DOI: 10.1055/s-0036-1592078
42. Mikusheva A., McKenzie E., Mekhail A. 21-Year-Old Pregnant Woman with MODY-5 Diabetes. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2017; 2017: 6431531. DOI: 10.1155/2017/6431531
43. Bell R., Glimianaia S.V., Tennant P.W. et al. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2012 Feb. 8. Epub. ahead of print. DOI: 10.1007/s00125-012-2455-y
44. Taylor R.A.M., Mackie A., Mogra R. et al. Caudal regression syndrome in a fetus of a glucokinase-maturity-onset diabetes of the young pregnancy. *Diabet. Med.* 2019; 36(2): 252–5. DOI: 10.1111/dme.13844
45. Зубкова Н.А., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. и др. Мутации в генах ядерных факторов гепатоцитов как редкая причина диабета у беременных. Сахарный диабет. 2019; 22(3): 274–80. [Zubkova N.A., Burumkulova F.F., Petrukhin V.A. et al. Mutations in transcription factor as rare causes of diabetes in pregnancy. *Diabetes Mellitus.* 2019; 22(3): 274–80. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM9945
46. Ferres M.A., Hui L., Bianchi D.W. Antenatal noninvasive DNA testing: clinical experience and impact. *Am. J. Perinatol.* 2014; 31(7): 577–82. DOI: 10.1055/s-0034-1371706
47. Rudland V.L. Diagnosis and management of glucokinase monogenic diabetes in pregnancy: current perspectives. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 1081–9. DOI: 10.2147/DMSO.S186610
48. De Franco E., Caswell R., Houghton J.A.L. et al. Analysis of cell-free fetal DNA for non-invasive prenatal diagnosis in a family with neonatal diabetes. *Diabet. Med.* 2017; 34(4): 582–5. Epub. 2016 Jul. 31. DOI: 10.1111/dme.13180
49. Hughes A.E., Nodzinski M., Beaumont R.N. et al. Fetal Genotype and Maternal Glucose Have Independent and Additive Effects on Birth Weight. *Diabetes.* 2018; 67(5): 1024–9. DOI: 10.2337/db17-1188 

Поступила / Received: 25.06.2021

Принята к публикации / Accepted: 15.09.2021