



Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом

А.С. Аникеев¹ ✉, Н.М. Старцева¹, В.М. Грабовский², И.М. Ордиянц¹, Л.Г. Газарян¹, А.М. Савичева³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: обобщить доказанные прогностические и диагностические критерии гестационных осложнений, обусловленных сочетанием гестационного сахарного диабета (ГСД) и преэклампсии (ПЭ).

Основные положения. Приведен аналитический обзор современной парадигмы ГСД и ПЭ, их осложнений, а также перинатальных и отдаленных исходов для матери и ребенка. Систематизированы данные о клинико-анамнестических и лабораторных факторах риска ПЭ при ГСД. Описана тесная взаимосвязь механизмов развития ПЭ и ГСД — ангиогенного дисбаланса и метаболических нарушений в плаценте.

Заключение. ГСД признан независимым фактором риска развития ПЭ, причем этот риск тем больше, чем менее ГСД компенсирован. Синдром поликистозных яичников и повышенный индекс массы тела в качестве сопутствующих факторов нарушения метаболизма также увеличивают риск развития ПЭ. Предполагаемая патогенетическая общность ГСД и ПЭ заключается в наличии окислительного стресса и метавоспаления, усиливающих инсулинорезистентность и вызывающих эндотелиальную дисфункцию.

Ключевые слова: преэклампсия, гестационный сахарный диабет, метаболизм, факторы риска, патогенетическая общность.

Для цитирования: Аникеев А.С., Старцева Н.М., Грабовский В.М., Ордиянц И.М., Газарян Л.Г., Савичева А.М. Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом. Доктор.Ру. 2023;22(1):62–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-62-67



Features of Metabolism in Women with Preeclampsia Combined with Gestational Diabetes Mellitus

A.S. Anikeev¹ ✉, N.M. Startseva¹, V.M. Grabovsky², I.M. Ordilyants¹, L.G. Gazaryan¹, A.M. Savicheva³

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklouho-Maclay Str., Moscow, Russian Federation 117198

² Municipal Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Department of Health; 3 Pekhotnaya Str., Moscow, Russian Federation 123182

³ Municipal Clinical Hospital No. 29 n.a. N.E. Bauman of the Moscow Department of Health; 2 Hospital Square, Moscow, Russian Federation 105094

ABSTRACT

Objective of the Review: To summarize the proven prognostic and diagnostic criteria for gestational complications caused by a combination of gestational diabetes mellitus (GDM) and preeclampsia (PE).

Key points. There is an analytical review of the modern paradigm of GDM and PE, their complications, as well as perinatal and long-term outcomes for mother and child. The data on clinical, anamnestic and laboratory risk factors of PE in GDM are systematized. A close relationship between the mechanisms of PE and GDM development — angiogenic imbalance and metabolic disorders in the placenta is described.

Conclusion. GDM is recognized as an independent risk factor for the development of PE, and this risk is the greater the less GDM is compensated. Polycystic ovary syndrome and an increased body mass index as concomitant factors of metabolic disorders also increase the risk of developing PE. The supposed pathogenetic commonality of GDM and PE is the presence of oxidative stress and metaflammation, which increase insulin resistance and cause endothelial dysfunction.

Keywords: preeclampsia, gestational diabetes mellitus, metabolism, risk factors, pathogenetic commonality.

For citation: Anikeev A.S., Startseva N.M., Grabovsky V.M., Ordilyants I.M., Gazaryan L.G., Savicheva A.M. Features of metabolism in women with preeclampsia combined with gestational diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2023;22(1):62–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-62-67

Значению гестационного СД (ГСД) и преэклампсии (ПЭ) в структуре материнских и перинатальных осложнений посвящено множество работ [1–5]. Ежегодно ПЭ становится причиной более 50 000 материнских смертей и более 500 000 смертей плода во всем мире [6]. Помимо материнских и плодовых осложнений, ПЭ также снижает качество и продолжительность жизни матери, способствует

инвалидизации в результате тяжелого течения и присоединения тромботических микроангиопатий, увеличивает риск послеродовой депрессии [7]. Немаловажную роль отводят ПЭ и в эпигенетическом программировании. Так, дети женщин, перенесших ПЭ, подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний в более позднем возрасте [8].

✉ Аникеев Андрей Сергеевич / Anikeev, A.S. — E-mail: keshafike@gmail.com

Что касается СД, то неуклонный рост его частоты в мировой популяции уже назвали пандемией XXI века [9]. По данным Международной федерации диабета, в 2019 году у каждой 5-й роженицы во всем мире был выявлен ГСД. Его наличие связано с многочисленными неблагоприятными исходами беременности. Женщины с ГСД подвергаются высокому риску развития СД 2 типа, особенно через 3–6 лет после родов. Воздействие гипергликемии в утробе матери предрасполагает детей к набору избыточной массы или к ожирению, связанному с формированием СД 2 типа¹.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

На сегодняшний день имеется достаточно данных о влиянии клинико-анамнестических факторов на риск развития ПЭ у пациенток с ГСД. Так, ретроспективное популяционное исследование типа «случай — контроль», включающее 40 673 женщин с первыми и вторыми одноплодными последовательными родами, выявило, что такие осложнения, как преждевременные роды (15,0 против 7,7%), низкая масса при рождении (17,9 против 10,3%), перинатальная смертность (3,2 против 1,1%) и ГСД (7,0 против 2,7%), возникающие при первой беременности, являются факторами риска первичной ПЭ при второй беременности. Таким образом, первая беременность может послужить окном возможностей для выявления женщин, подверженных риску ПЭ в будущем [10].

На вероятность развития ПЭ также влияют длительность ГСД и степень его компенсации. Ранний ГСД (до 20 нед) более тесно ассоциирован с возникновением ПЭ, нежели поздний (после 20 нед) (9,2 против 7,7% соответственно) [11]. Однако стоит сделать оговорку: женщины с ранним началом ГСД имели значительно более высокий средний возраст и прегестационный ИМТ, чем женщины без ГСД, но сопоставимые с таковыми в группе позднего начала ГСД [12].

Что касается степени компенсации ГСД, то возраст и прегестационный ИМТ также прямо коррелируют с риском ПЭ у пациенток с ГСД. ОШ развития ПЭ у женщин с ГСД между двумя возрастными когортами — 26–30 и 36–40 лет — возрастает более чем вдвое (1,14 и 2,53 соответственно). А ОШ возникновения ПЭ в зависимости от прегестационного ИМТ увеличивается примерно в 2 раза при повышении ИМТ на одну степень, по классификации ВОЗ [13].

Фактором риска ПЭ является этническая принадлежность. В исследовании J. Immanuel и соавт. (2021) ПЭ/эклампсия чаще встречались среди женщин Тихоокеанского региона и маори, чем среди европейских женщин (14,0 и 8,1% соответственно, $p < 0,001$) [14].

Чрезмерный прирост массы тела у пациенток с ГСД тоже становится фактором риска ПЭ [15, 16]. В исследовании M. Lewandowska и соавт. (2020) он увеличивал риск возникновения ПЭ в 8,61 раза. А пороговое значение ИМТ, выше которого значительно повышался риск ПЭ, было 23,1 кг/м² [17].

Любопытно, что среди пациенток с ранним ГСД у тех, кто получал лечение инсулином до 22 недель, до проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), частота развития ПЭ была меньше (1,2 против 2,6% в группе не получавших лечение) [18]. Данный феномен объясняется лучшим контролем уровня гликемии инсулинотерапией (ИТ), нежели диетой, и позволяет рассматривать гипергликемию как фактор риска ПЭ при ГСД.

Это предположение подтверждается результатами исследования, в котором беременные с аномальным уровнем

глюкозы как натощак, так и спустя 2 часа после ПГТТ имели более высокий риск ПЭ, чем женщины с изолированным аномальным уровнем глюкозы натощак или изолированным отклонением спустя 2 часа после ПГТТ [19].

Некоторые проспективные когортные исследования и один метаанализ показали, что уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 5,9\%$ на ранних сроках беременности значимо ассоциировался с риском ПЭ [20–22]. Более того, в одном из них имеются данные о том, что уровень HbA1c 5,5–5,9% является независимым от наличия ГСД фактором риска ПЭ, но у женщин с ГСД этот риск выше [22].

Следует также отметить, что вероятность развития ПЭ при ГСД в 3,4 раза выше у женщин с ожирением [23], поскольку патофизиологические метаболические изменения при ожирении и ГСД во многом схожи, включают окислительный стресс и метавоспаление, которые связаны с возникновением ПЭ [24].

Несомненным триггером метаболических нарушений следует считать и синдром поликистозных яичников (СПЯ). Женщины с СПЯ имеют повышенную резистентность к инсулину и гиперандрогенемии. СПЯ увеличивает частоту ГСД и ПЭ независимо от ожирения [25]. Распространенность ПЭ значительно выше у пациенток с ГСД в сочетании с СПЯ, чем у женщин без него. Риск оказался в 2–3 раза выше после коррективы на такие факторы, как возраст, ИМТ до беременности и паритет [26]. Однако есть данные, что СПЯ не является независимым фактором риска ПЭ, так как частота ПЭ у пациенток с СПЯ в группе ГСД была значительно выше, чем в группе без ГСД [27].

ПЛАЦЕНТАРНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

Плацента, орган, выполняющий функцию плодово-материнского интерфейса, участвует в поддержании иммунного, гуморального, метаболического, реологического и гемодинамического гомеостаза в обоих организмах. Нарушения, возникающие как первично во время инвазии трофобласта, так и вторично, связанные с состоянием материнского организма (декомпенсацией хронических заболеваний) и затрагивающие функцию плаценты, вносят вклад в развитие ГСД и ПЭ. Установлено, что при ПЭ нарушается баланс ангиогенных и антиангиогенных факторов в сторону последних.

Повышаются концентрации в крови растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1) и растворимого эндоглина (sENG), снижаются уровни плацентарного (PlGF) и вазоэндотелиального фактора роста (VEGF) (поскольку они переходят в связанное с sFlt-1 неактивное состояние), а также трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) (становится связанным sENG) в ответ на персистирующую гипоксию, вызванную недостаточной трансформацией маточных артерий, или на оксидативный стресс не связанного с плацентацией генеза. Дисбаланс этих факторов вызывает состояние системной сосудистой дисфункции, эндотелиоза и приводит к нарушению реологических свойств крови в микрососудистом русле, АГ и протеинурии [28].

Интересная находка, иллюстрирующая влияние степени тяжести ГСД на уровни ангиогенных факторов, приведена в работе Р.В. Капустина. Так, индекс sFlt-1/PlGF в группе пациенток с ГСД на фоне диетотерапии составлял в среднем 19,56 (6,62–32,5), а у пациенток с ГСД на фоне ИТ — 72,42 (29,16–115,68). Максимальные значения данного индекса приближались к минимальным в группе

¹ International Diabetes Federation. IDf Diabetes Atlas, 10th ed. 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org> (дата обращения — 13.03.2023).

женщин с ПЭ, в которой данный индекс варьировал от 122,95 до 190,84 [13].

Наконец, более высокое соотношение sFlt1/PlGF в крови у женщин с ПЭ на фоне ГСД связано с начальными признаками ПЭ, хотя и характеризуется менее тяжелой эндотелиальной дисфункцией с точки зрения ангиогенных биомаркеров [29]. По данным А.М. Nuzzo и соавт., более выраженное смещение ангиогенного профиля в сторону антиангиогенного фактора зарегистрировано в группе женщин с изолированной ПЭ.

При ГСД обусловленная гипергликемией повышенная экспрессия инсулиновых рецепторов А и В (IR-A и IR-B) в плаценте вызывает пролиферацию клеток посредством сигнального пути ERK, за счет чего увеличивается масса плода и самой плаценты. Избыток свободного инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I), активируя собственный рецептор, запускает тот же путь пролиферации, что и активация инсулином IR-A. С другой стороны, связывание инсулина с IR-B способствует транслокации инсулин-зависимого белка-переносчика глюкозы GLUT-4 из эндосом на поверхность цитоплазматической мембраны клетки. Увеличение числа каналов переноса глюкозы на поверхности клеток плаценты повышает захват глюкозы, что также приводит к макросомии.

Гиперэкспрессия рецептора лептина на поверхности клетки через активацию сигнального белка STAT3 индуцирует транскрипцию VEGF, металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИФН- α , ИФН- γ), что создает воспалительную микросреду в плаценте. Оба эти компонента — воспалительный и пролиферативный — приводят к инсулинорезистентности (ИР) и лептинорезистентности, а также могут объяснить механизмы формирования периферической эндотелиальной дисфункции, которая выявляется при ГСД [30].

АНГИОГЕННЫЙ ДИСБАЛАНС

Морфологическое исследование плацент пациенток с ГСД, проведенное I. Carrasco-Wong и соавт. в 2020 году, показало гиперваскуляризацию ворсинок, часто ассоциированную с утолщением капилляров в незрелых ворсинках [31]. Разнообразные экспериментальные данные указывают на то, что гипергликемия способствует ангиогенезу, сужению сосудов и повышению проницаемости их стенок [32, 33]. Таким образом, гипергликемия при ГСД тесно связана с повреждением сосудов, эндотелиальной дисфункцией и aberrантным, чрезмерно стимулированным плацентарным ангиогенезом. Все эти изменения вызывают серьезное повреждение эндотелия, что, в свою очередь, приводит к нарушению сосудистой системы матери и плода [30].

Фетальные капилляры ворсинок плаценты особенно уязвимы к любым изменениям в материнской крови при ГСД [34], при котором увеличено содержание различных вазоактивных веществ. Так, в настоящее время хорошо известно, что повышенный при гипергликемии уровень ФНО- α активно стимулирует выработку плазмой и эндотелием активных форм кислорода и токсичных конечных продуктов гликолиза [35], которые повреждают макро- и особенно микроциркуляторную сеть и могут способствовать тромботическим и атеросклеротическим явлениям, приводящим к задержке роста плода и дистрессу плода, несмотря на удовлетворительные данные ультразвуковой плацентометрии [36].

Кроме того, выдвинуто предположение, что описанное повреждение эндотелия, сопровождающееся возрастанием скорости ангиогенеза и разветвлением ворсинок хориона, повышает периферическое сосудистое сопротивление.

Это может быть одним из механизмов развития ПЭ у пациенток с ГСД [37].

Сегодня принято разделять ПЭ по времени ее возникновения на раннюю и позднюю, поскольку предполагаемые этиопатогенетические механизмы двух этих подтипов различаются. ПЭ с ранним началом возникает из-за нарушения инвазии трофобласта, особенно первой волны, в то время как ПЭ с поздним началом (с 34 недели) может быть связана с декомпенсацией уже существующих сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [38].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Логично предположить, что при ГСД ПЭ развивается по позднему типу, поскольку в ее основе лежат нарушение метаболизма и преждевременное старение плаценты за счет накопления конечных продуктов гликолиза. Однако все зависит от времени начала воздействия гипергликемии. Так, результаты недавнего исследования показали, что в условиях гипергликемии в синцитиотрофобласте значительно снижена экспрессия генов, связанных с дифференцировкой: hCG, GCM1 и синцитина 1, что напрямую влияет на формирование плаценты. А в цитотрофобласте гипергликемия подавляла скорость метаболизма: на 44% снижалось окислительное фосфорилирование, на 55–60% гликолиз, на 39% содержание АТФ, а также увеличивались количество и объем липидных капель [39].

Существуют и контраргонные данные касательно метаболизма глюкозы: у пациенток с ГСД за счет ингибирования микроРНК miR-9 и miR-22 повышается экспрессия GLUT-1 и HK2 (гексокиназа 2 — фермент «первого шага» метаболизма глюкозы) в клетках вневорсинчатого трофобласта, за счет чего увеличивается поглощение глюкозы, секреция лактата, жизнеспособность клеток и подавляется апоптоз [40]. Эти данные согласуются с описанным выше усилением пролиферации тканей плаценты в условиях гипергликемии, но не объясняют полноты и однозначности метаболизма глюкозы в тканях плаценты при ГСД.

В свою очередь, в плацентах пациенток с ПЭ выявлено повышение содержания ферментов, связанных с гликолизом: α -енолазы (ENOА), глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (G3P), фосфоглицераткиназы 1 (PGK1) и 3-меркаптопируват-сульфотрансферазы (ТНТМ), что свидетельствует в пользу гипотезы о метаболических аномалиях плаценты как о механизме, характерном для подтипа ПЭ с поздним началом [41]. Обнаружено также избыточное содержание аполипопротеинов в плацентах пациенток с ПЭ, что указывает на нарушение регуляции биосинтеза липидов и белков и путей их транспорта, как и в случае ГСД, о чем было сказано выше [42].

Анализ протеома и ацетилома плацент пациенток с ПЭ (одна группа) и ГСД (другая группа) выявил значительное повышение уровней ацетилированных белков, участвующих в стрессе эндоплазматического ретикулума (ЭР) и механизмах ферроптоза в обеих группах [43]. Примечательно, что ферроптоз поддерживает метавоспаление и стресс ЭР за счет железозависимого окисления липидов. Имеются данные о непосредственном влиянии ферроптоза на развитие ПЭ и ухудшение перинатальных исходов у пациенток с ГСД [44].

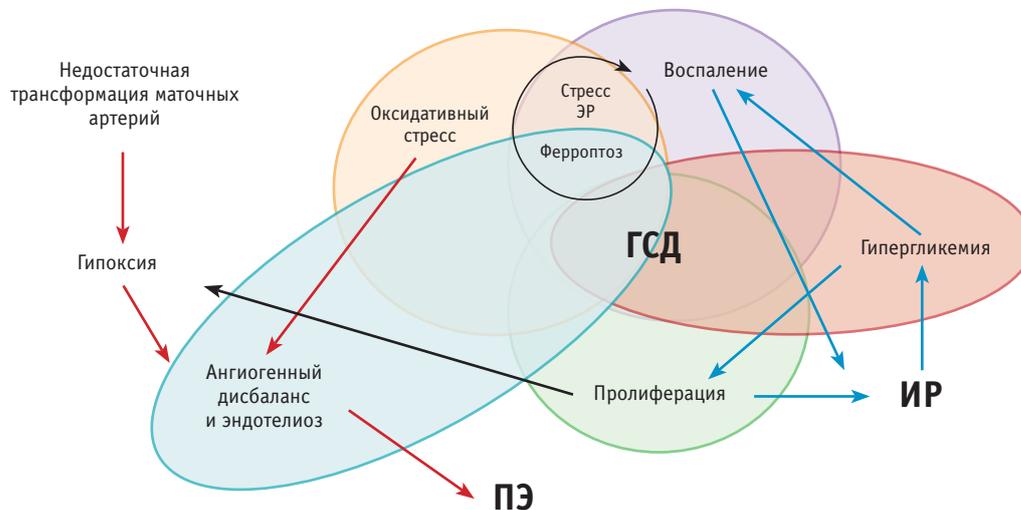
Общность патогенеза ПЭ и ГСД показана на рисунке. Пролиферация и воспаление как результаты гипергликемии при ГСД потенцируют рост ИР, увеличивая уровень гликемии. Воспаление посредством стресса ЭР и ферроптоза тесно связано с механизмами окислительного стресса, приводящими к ангиогенному дисбалансу и эндотелиозу — напрямую молекулярно-клеточному субстрату ПЭ. Возникающая

Рис. Взаимосвязь плацентарных патогенетических механизмов преэклампсии и гестационного сахарного диабета.

Примечание: ГСД — гестационный сахарный диабет, ИР — инсулинорезистентность, ПЭ — преэклампсия, ЭР — эндоплазматический ретикулум

Fig. The Correlation Between Placental Pathogenetic Mechanism of Preeclampsia and Gestational Diabetes Mellitus.

Note. GDM: gestational diabetes mellitus; IR: insulin resistance; PE: preeclampsia; ER: endoplasmic reticulum



из-за гипергликемии пролиферация клеток ворсин хориона также приводит к гипоксии — классической причине ангиогенного дисбаланса и эндотелиоза при ранней ПЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день большинством ученых гестационный СД (ГСД) признан фактором риска развития преэклампсии (ПЭ). У женщин с ГСД наличие синдрома поликистозных яичников и/или ожирения (повышенного прегестационного ИМТ) также увеличивает риск ПЭ. В подавляющем большинстве случаев развивается поздний тип ПЭ.

Все больше исследований подтверждают прямую связь степени декомпенсации ГСД (уровней гликемии, гликиро-

ванного гемоглобина) с риском ПЭ. Предполагаемая патогенетическая общность ГСД и ПЭ заключается в наличии окислительного стресса и метавоспаления, усиливающих инсулинорезистентность и вызывающих эндотелиальную дисфункцию. И если эндотелиальная дисфункция при ГСД возникает в условиях метавоспаления, что уже можно считать аксиомой, то метаболические нарушения при ПЭ имеют куда более сложный механизм. Наиболее хорошо изученным патогенетическим звеном ПЭ является ангиогенный дисбаланс. При ГСД также повышается индекс sFlt-1/PlGF, причем в случае ГСД на фоне инсулинотерапии отмечается более выраженное увеличение индекса, сопоставимое с таковым в группе ПЭ.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аникеев А.С., Грабовский В.М. — сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи; Старцева Н.М. — разработка концепции статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Ордянец И.М. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Газарян Л.Г. — сбор и анализ литературных данных, редактирование текста; Савичева А.М. — сбор и анализ литературных данных.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Anikeev, A.S., Grabovsky, V.M. — literary data collection and analysis, writing the text of the article; Startseva, N.M. — development of the concept of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Ordiyants, I.M. — verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Gazaryan, L.G. — literary data collection and analysis, text editing; Savicheva, A.M. — literary data collection and analysis.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

Об авторах / About the authors

Аникеев Андрей Сергеевич / Anikeev, A.S. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3020-0434. <http://orcid.org/0000-0002-4585-4646>. E-mail: keshafike@gmail.com

Старцева Надежда Михайловна / Startseva, N.M. — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3415-3773. <http://orcid.org/0000-0001-5795-2393>. E-mail: n.startseva@yahoo.com

Грабовский Василий Михайлович / Grabovsky, V.M. — врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, Россия, Москва, Пехотная ул., д. 3. <http://orcid.org/0000-0002-7048-4827>. E-mail: grabowsky@mail.ru

Ордианц Ирина Михайловна / Ordiyants, I.M. — профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9229-0029. <http://orcid.org/0000-0001-5882-9995>. E-mail: ordiyantc@mail.ru

Газарян Лусине Гавриловна / Gazaryan, L.G. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <http://orcid.org/0000-0002-0355-0388>. E-mail: gazaryanlusine007.lg@gmail.com

Савичева Анна Михайловна / Savicheva, A.M. — врач акушер-гинеколог родильного дома ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ». 105094, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4629-0650. <https://orcid.org/0000-0002-6681-9807>. E-mail: ivanovaam@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ottanelli S., Napoli A., Festa C., Clemenza S. et al. Hypertension and preeclampsia in pregnancy complicated by diabetes. In: Lapolla A., Metzger B.E., eds. *Gestational diabetes. A decade after the HAPO Study*. Front. Diabetes. Basel: Karger Publishers; 2020. Vol. 28:171–82. DOI: 10.1159/000480173
- Belay Tolu L., Yigezu E., Urgie T., Feyissa G.T. Maternal and perinatal outcome of preeclampsia without severe feature among pregnant women managed at a tertiary referral hospital in urban Ethiopia. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230638. DOI: 10.1371/journal.pone.0230638
- Karasneh R.A., Migdady F.H., Alzoubi K.H., Al-Azzam S.I. et al. Trends in maternal characteristics, and maternal and neonatal outcomes of women with gestational diabetes: a study from Jordan. *Ann. Med. Surg.* 2021;67:102469. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102469
- Murray S.R., Reynolds R.M. Short-and long-term outcomes of gestational diabetes and its treatment on fetal development. *Prenat. Diagn.* 2020;40(9):1085–91. DOI: 10.1002/pd.5768
- Lemelin A., Paré G., Bernard S., Godbout A. Demonstrated cost-effectiveness of a telehomecare program for gestational diabetes mellitus management. *Diabetes Technol. Ther.* 2020;22(3):195–202. DOI: 10.1089/dia.2019.0259
- Karrar S.A., Hong P.L. *Preeclampsia*. StatPearls Publishing; 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570611> (дата обращения — 13.03.2023).
- Caropreso L., de Azevedo Cardoso T., Eltayebani M., Frey B.N. Preeclampsia as a risk factor for postpartum depression and psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Womens Mental Health*. 2020;23(4):493–505. DOI: 10.1007/s00737-019-01010-1
- Ashraf U.M., Hall D.L., Rawls A.Z., Alexander B.T. Epigenetic processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health. *Clin. Sci.* 2021;135(1):2307–27. DOI: 10.1042/CS20190070
- VIII Всероссийский диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет — пандемия XXI века». Вестник эндокринологии. 2018;1 (информационный бюллетень). All-Russian Diabetological Congress with international participation “Diabetes mellitus — a pandemic of the XXI century”. *Bulletin of Endocrinology*. 2018;1 (newsletter). (in Russian)
- Wainstock T., Sergienko R., Sheiner E. Who is at risk for preeclampsia? Risk factors for developing initial preeclampsia in a subsequent pregnancy. *J. Clin. Med.* 2020;9(4):1103. DOI: 10.3390/jcm9041103
- Mustafa M., Bogdanet D., Khattak A., Carmody L.A. et al. Early gestational diabetes mellitus (GDM) is associated with worse pregnancy outcomes compared with GDM diagnosed at 24–28 weeks gestation despite early treatment. *QJM*. 2021;114(1):17–24. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa167
- Boriboonthirunarn D., Sunsaneevithayakul P., Pannin C., Wamuk T. Prevalence of early-onset GDM and associated risk factors in a university hospital in Thailand. *J. Obstet. Gynaecol.* 2021;41(6):915–19. DOI: 10.1080/01443615.2020.1820469
- Капустин Р.В. Беременность и сахарный диабет: патогенез, прогнозирование акушерских и перинатальных осложнений, тактика ведения гестационного периода и родоразрешения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: ФГБНУ «НИИ АГур им. Д. О. Отта»; 2021. 46 с. Kapustin R.V. *Pregnancy and diabetes mellitus: pathogenesis, forecasting obstetrical and perinatal complications, gestation and delivery management: abstract of dr. med. theses*. St. Petersburg: D.O. Ott Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine; 2021. 46 p. (in Russian)
- Immanuel J., Eagleton C., Baker J., Simmons D. Pregnancy outcomes among multi-ethnic women with different degrees of hyperglycaemia during pregnancy in an urban New Zealand population and their association with postnatal HbA1c uptake. *Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol.* 2021;61(1):69–77. DOI: 10.1111/ajo.13231
- Zheng W., Huang W., Liu C., Yan Q. et al. Weight gain after diagnosis of gestational diabetes mellitus and its association with adverse pregnancy outcomes: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):216. DOI: 10.1186/s12884-021-03690-z
- Shi P., Liu A., Yin X. Association between gestational weight gain in women with gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):508. DOI: 10.1186/s12884-021-03982-4
- Lewandowska M., Więckowska B., Sajdak S. Pre-pregnancy obesity, excessive gestational weight gain, and the risk of pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Med.* 2020;9(6):1980. DOI: 10.3390/jcm9061980
- Cosson E., Vicaut E., Berkane N., Cianganu T.L. et al. Prognosis associated with initial care of increased fasting glucose in early pregnancy: a retrospective study. *Diabetes Metab.* 2021;47(3):101197. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.08.007
- Kalok A., Ong M.Y., Hasrori A., Chiang K.S. et al. Correlation between oral glucose tolerance test abnormalities and adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes: a cross-sectional study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(19):6990. DOI: 10.3390/ijerph17196990
- Mane L., Flores-Le Roux J.A., Pedro-Botet J., Gortazar L. et al. Is fasting plasma glucose in early pregnancy a better predictor of adverse obstetric outcomes than glycated haemoglobin? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019;234:79–84. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.036
- Kattini R., Hummelen R., Kelly L. Early gestational diabetes mellitus screening with glycated hemoglobin: a systematic review. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2020;42(11):1379–84. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.12.015
- Yin B., Hu L., Meng X., Wu K. et al. Association of higher HbA1c within the normal range with adverse pregnancy outcomes: a cross-sectional study. *Acta Diabetol.* 2021;58(8):1081–9. DOI: 10.1007/s00592-021-01691-0
- Osugwu U.L., Fuka F., Agho K., Khan A. et al. Adverse maternal outcomes of Fijian women with gestational diabetes mellitus and the associated risk factors. *Reprod. Sci.* 2020;27(11):2029–37. DOI: 10.1007/s43032-020-00222-6
- Zehravi M., Maqbool M., Ara I. Correlation between obesity, gestational diabetes mellitus, and pregnancy outcomes: an overview. *Int. J. Adolesc. Med. Health*. 2021;33(6):339–45. DOI: 10.1515/ijamh-2021-0058
- Mills G., Badeghiesh A., Suarathana E., Baghlaif H. et al. Polycystic ovary syndrome as an independent risk factor for gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study on 9.1 million pregnancies. *Hum. Reprod.* 2020;35(7):1666–74. DOI: 10.1093/humrep/deaa099
- Manoharan V., Wong V.W. Impact of comorbid polycystic ovarian syndrome and gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):484. DOI: 10.1186/s12884-020-03175-5
- Li X., Liu X., Zuo Y., Gao J. et al. The risk factors of gestational diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome: what should we care. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(31):e26521. DOI: 10.1097/MD.00000000000026521
- Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ. Res.* 2019;124(7):1094–112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276

29. Nuzzo A.M., Giuffrida D., Moretti L., Re P. et al. Placental and maternal sFlt1/PLGF expression in gestational diabetes mellitus. *Sci. Rep.* 2021;11(1):2312. DOI: 10.1038/s41598-021-81785-5
30. Olmos-Ortiz A., Flores-Espinosa P., Díaz L., Velázquez P. et al. Immunoendocrine dysregulation during gestational diabetes mellitus: the central role of the placenta. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(15):8087. DOI: 10.3390/ijms22158087
31. Carrasco-Wong I., Moller A., Giachini F.R., Lima V.V. et al. Placental structure in gestational diabetes mellitus. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020;1866(2):165535. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.165535
32. Clyne A. M. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport. *Biochem. Soc. Trans.* 2021;49(1):313–25. DOI: 10.1042/BST20200611
33. Martin-Aragon Baudel M., Espinosa-Tanguma R., Nieves-Cintrón M., Navedo M.F. Purinergic signaling during hyperglycemia in vascular smooth muscle cells. *Front. Endocrinol.* 2020;11:329. DOI: 10.3389/fendo.2020.00329
34. Baumüller S., Lehnen H., Schmitz J., Fimmers R. et al. The impact of insulin treatment on the expression of vascular endothelial cadherin and beta-catenin in human fetoplacental vessels. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2015;18(1):17–23. DOI: 10.2350/13-11-1400-OA.1
35. Rao R., Sen S., Han B., Ramadoss S. et al. Gestational diabetes, preeclampsia and cytokine release: similarities and differences in endothelial cell function. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;814:69–75. DOI: 10.1007/978-1-4939-1031-1_6
36. Ахметова Е.С., Ларева Н.В., Мудров В.А., Гергесова Е.Е. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017;66(4):14–24. Akhmetova E.S., Lareva N.V., Mudrov V.A., Gergesova E.E. Features of pregnancy in gestational diabetes mellitus and prediction of diabetic fetopathy. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases.* 2017;66(4):14–24. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD66414-24
37. Alqudah A., Eastwood K.A., Jerotic D., Todd N. et al. FKBPL and SIRT1 are downregulated by diabetes in pregnancy impacting on angiogenesis and endothelial function. *Front. Endocrinol.* 2021;12:650328. DOI: 10.3389/fendo.2021.650328
38. Roberts J.M., Rich-Edwards J.W., McElrath T.F., Garmire L. et al. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension.* 2021;77(5):1430–41. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781
39. Valent A.M., Choi H., Kolahi K.S., Thornburg K.L. Hyperglycemia and gestational diabetes suppress placental glycolysis and mitochondrial function and alter lipid processing. *FASEB J.* 2021;35(3):e21423. DOI: 10.1096/fj.202000326RR
40. Song T.R., Su G.D., Chi Y.L., Wu T. et al. Dysregulated miRNAs contribute to altered placental glucose metabolism in patients with gestational diabetes via targeting GLUT1 and HK2. *Placenta.* 2021;105:14–22. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.01.015
41. Odenkirk M.T., Stratton K.G., Gritsenko M.A., Bramer L.M. et al. Unveiling molecular signatures of preeclampsia and gestational diabetes mellitus with multi-omics and innovative cheminformatics visualization tools. *Mol. Omics.* 2020;16(6):521–32. DOI: 10.1039/d0mo00074d
42. Hu M., Li J., Baker P.N., Tong C. et al. Revisiting preeclampsia: a metabolic disorder of the placenta. *FEBS J.* 2022;289(2):336–54. DOI: 10.1111/febs.15745
43. Hu B., Li D., Tang D., Shangguan Y. et al. Integrated proteome and acetylome analyses unveil protein features of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Proteomics.* 2022;22(22):e2200124. DOI: 10.1002/pmic.202200124
44. Старцева Н.М., Свиридова М.И., Учамприна В.А., Аникеев А.С. и др. Гетерогенность анемического синдрома при ожирении и гестационном сахарном диабете. *Женское здоровье и репродукция: сетевое издание.* 2021;2(49). Startseva N.M., Sviridova M.I., Uchamprina V.A., Anikeev A.S. et al. Heterogeneity of anemic syndrome in obesity and gestational diabetes mellitus. *Womens Health and Reproduction: online publication.* 2021;2(49). (in Russian). URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/geterogennost-anemicheskogo-sindroma-pri-ozhirenii-i-gestacionnom-saharnom-diabete/> (дата обращения — 24.02.2023). 

Поступила / Received: 27.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 27.03.2023