

Метаболические расстройства и артериальная гипертензия в период беременности: ближайшие и отдаленные последствия для матери и плода

О.Н. Ткачева¹, Т.С. Полятыкина², И.Е. Мишина², А.В. Барабашкина³

¹Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия; ²Ивановская государственная медицинская академия Росздрав. Иваново, Россия; ³Владимирская областная клиническая больница. Владимир, Россия

Metabolic disturbances and arterial hypertension in pregnancy: short- and long-term effects on mother and fetus

O.N. Tkacheva¹, T.S. Polyatykina², I.E. Mishina², A.V. Barabashkina³

¹Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, State Federal Agency for Health and Social Development. Ivanovo, Russia; ³Vladimir Regional Clinical Hospital. Vladimir, Russia

Эпидемиологические исследования подтвердили гипотезу о том, что риск развития метаболического синдрома (МС), артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца формируется до рождения. Гестационный диабет (ГД) и ожирение — метаболические расстройства, встречающиеся во время беременности. Развитие инсулинорезистентности (ИР) приводит в ранние сроки гестации к разрастанию жировой ткани и повышению фетоплацентарной питательной ценности в поздние сроки беременности, когда происходит 70% нарастания веса плода. Увеличение ИР матери имеет репродуктивное преимущество в случае недостаточного питания и интенсивной работы женщины, но может повлечь за собой развитие ГД на фоне гиперкалорийной диеты и низкой физической активности. Повышение ИР в сочетании с ожирением перед зачатием, увеличивает риск макросомии и избыточного веса плода. Крупные дети, родившиеся у женщин с ГД, имеют повышенный риск развития юношеского ожирения и сахарного диабета (СД) 2 типа. Уменьшение роста и размеров плода во время беременности и в ранний постнатальный период также приводят в последующем к развитию СД и МС. Несмотря на то, что молодые женщины имеют низкий уровень сердечно-сосудистой заболеваемости, гестационная гипергликемия в комбинации с ожирением до беременности и гипертензивный синдром в период гестации многократно увеличивают кардиоваскулярный риск. Женщины с диагностированными в период беременности метаболическими расстройствами и АГ, а также рождающиеся дети требуют пристального наблюдения и, возможно, медицинского вмешательства.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, метаболические нарушения, инсулинорезистентность.

Epidemiology studies have confirmed a hypothesis on pre-natal risk determination for metabolic syndrome (MS), arterial hypertension (AH), and coronary heart disease (CHD). Gestational diabetes (GD) and obesity are typical metabolic disturbances in pregnancy. Insulin resistance (IR) development at early gestation stages results in fat tissue proliferation and increased feto-placental nutritious value by late pregnancy stages, when fetus weight increases by 70%. Increased IR in mother provides reproductive benefit in case of under-nutrition and over-working, at the same time being able to result in GD, when combined with calorie-rich diet and sedentary lifestyle. Increased IR and pre-conception obesity increase macrosomia and fetus overweight risk. Overweight children of GD mothers have increased risk of juvenile obesity and type 2 diabetes mellitus (DM-2). Decreased fetal height and body size in pregnancy and early post-natal period could also result in DM and MS later in life. In spite of low cardiovascular morbidity in young women, gestational hyperglycemia combined with pre-pregnancy obesity, as well as gestational hypertensive syndrome, significantly increase cardiovascular risk. Women with pregnancy-diagnosed metabolic disturbances and AH, as well as their children, need to be actively followed-up and treated, if necessary.

Key words: Arterial hypertension, pregnancy, metabolic disturbances, insulin resistance.

На протяжении последних лет неизменно высоким остается интерес научных исследователей и практических врачей к проблеме метаболического синдрома (МС) — комплексу клинко-биохимических нарушений, в патогенезе которых общим звеном является инсулинорезистентность (ИР). Распространенность МС по данным разных авторов составляет 5-20% [1,2]. Практически все компоненты МС относятся к установленным факторам риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При сочетании нескольких компонентов у одного и того же пациента этот риск возрастает во много раз. Ранняя диагностика и коррекция МС необходимы для предупреждения или отсрочки манифестации сахарного диабета 2 типа (СД-2), а также снижения риска ССЗ и смертности.

В связи с тем, что МС рассматривается как комплекс метаболических нарушений, патогенетически связанных между собой, определить первопричину его развития достаточно сложно. Некоторые исследователи считают, что первичным звеном патогенеза МС является нарушение углеводного обмена. Гипергликемия компенсаторно вызывает гиперинсулинемию (ГИ); в дальнейшем, при истощении компенсаторных возможностей, гипергликемия и повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК) приводят к ИР [3,4]. Широко обсуждается роль артериальной гипертензии (АГ) в патогенезе МС. Повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, характерное для начальной стадии АГ, может индуцировать ИР [5]; повышение периферического сосудистого сопротивления на более поздних стадиях — способствовать снижению утилизации глюкозы в тканях, что приводит к компенсаторной ГИ, а затем к ИР. Нарушение липидного обмена и связанное с ним снижение поглощения инсулина в печени также способствует развитию ГИ, а затем ИР. Не вызывает сомнения тот факт, что формирование МС генетически детерминировано [6,7].

Не менее трудной и важной с практической точки зрения задачей является своевременное определение момента запуска комплекса взаимоотношающихся метаболических нарушений. Целый ряд научных работ последних лет показывает, что начинаться этот патологический процесс может в период беременности. Эпидемиологическое исследование выявило взаимосвязь между нарушениями всех видов обмена во время гестации и риском развития ИР, а также между ИР и сердечно-сосудистыми расстройствами в среднем возрасте [8]. Беременность можно рассматривать как стресс-тест, предсказывающий здоровье женщины в последующей жизни [9]. Беременность выявляет предрасположенность к АГ, демаскирует субклинические расстройства углеводного обмена, патологию щитовидной железы и желез внутренней секреции, печени и почек. Повышение артериального давления (АД) в период гестации усугубляет метаболические расстройства. Указанные

выше патологические состояния могут нивелироваться после родов, но в последующем появиться вновь и прогрессировать.

Гестационный диабет

Гестационный диабет (ГД) в США диагностируют у 135 тысяч женщин в год [10]. Распространенность ГД в этой стране на протяжении 8 лет увеличилась с 2,9% до 8,8% [11]. Одновременно с этим имеет место существенное повышение распространенности юношеского ожирения и СД-2 у детей, родившихся у женщин с ГД [12,13].

ГД — это нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) различной степени, которое начинается или впервые обнаруживается во время беременности [14]. Основой патофизиологии ГД является функциональное снижение инсулиночувствительности (ИЧ) или повышение ИР у беременной [15].

Метаболизм глюкозы

Патофизиология ГД включает в себя аномалии тканевой ИЧ; β -клетки островкового аппарата поджелудочной железы искаженно воспринимают уровень гликемии, следствием чего является неадекватная для данной степени гликемии секреция инсулина. Снижение инсулинового ответа на выброс глюкозы происходит у женщин с ГД в поздние сроки беременности [16]. В третьем триместре беременности у женщин с ГД отмечается повышение концентрации инсулина и снижение подавления продукции глюкозы печенью во время введения инсулина. Были получены достоверные взаимосвязи между содержанием СЖК и продукцией глюкозы в печени. Это позволило предположить, что СЖК могут способствовать развитию в дальнейшем печеночной ИР. Главной причиной неадекватной секреции инсулина является наличие ожирения у беременных женщин [17].

Было показано, что происходят изменения ИЧ, как у худых, так и у полных женщин, страдающих ГД, в сравнении с контрольной группой [17,18]. У женщин с ГД отмечалось снижение ИЧ по сравнению с контрольной группой еще до наступления беременности. Различия в ИЧ между группами были наименьшими перед зачатием, а также на ранних сроках беременности, и более существенными — в поздние сроки гестации. Последующие исследования женщин с ГД продемонстрировали сохраняющееся несовершенство инсулиносекреции и снижение ИЧ [19], свидетельствующие о нарушении метаболизма глюкозы, типичном для СД-2.

Метаболизм аминокислот

Кроме глюкозы, являющейся основным источником энергии для фетоплацентарных тканей, метаболизм белка также оказывает существенное влияние на размеры плода.

Было обнаружено, что в I триместре беременности синтез белка не изменяется. В дальнейшем отмечается повышение белкового обмена на 15% во II триместре и на 25% – в III триместре. Дополнительно существуют и индивидуальные различия, которые прочно взаимосвязаны с весом плода [20]. Имеет место существенная, связанная с беременностью, адаптация белкового обмена женщины в ранние сроки гестации, предвещающая повышение накопления белка плодом [21]. Если у матери определяли повышение белкового обмена в середине беременности, ребенок рождался с повышением безжировой массы тела (МТ) [22].

Обмен жиров

Несмотря на то, что в литературе содержится достаточно сообщений об изменении метаболизма глюкозы во время беременности, данные о нарушении обмена жиров малочисленны. При исследовании уровня сывороточного холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) перед зачатием, в период беременности и после родов у 34 женщин содержание ХС и ТГ снижалось к 7 неделе беременности, а затем прогрессивно повышалось до родов. После родов количество сывороточных ТГ уменьшалось; оно было более выраженным у лактирующих женщин по сравнению с теми, кто прекратил грудное вскармливание. Исследователи предположили, что механизм повышения уровня СЖК в поздние сроки гестации связан с падением у беременных ИЧ. Высокий уровень СЖК у женщин влиял на формирование избыточного веса плода, особенно на накопление жировой ткани [23]. Есть сообщения, что вес новорожденных имел положительную корреляцию с концентрацией ТГ и СЖК у матери во время беременности [24]. Подобные результаты были получены в исследованиях на овцах, показавших, что повышение концентрации инсулина у плода ингибирует липолиз и приводит к росту накопления жиров [25]. Дети матерей с ожирением не только имели увеличение веса тела и толщины кожной складки, но и повышенное содержание сывороточных СЖК по сравнению с детьми, родившимися у худых женщин [26].

У беременных с ГД обнаружили повышение уровня ТГ и снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛВП) [27]. Вместе с тем, с увеличением сроков гестации снижалась способность инсулина подавлять образование СЖК, которая была ниже у женщин с ГД, чем у беременных с нормальной толерантностью к глюкозе (ТЛГ) [28].

В целом, указанные исследования продемонстрировали, что с наступлением беременности ИЧ снижается у всех женщин. В случае уменьшения ИЧ до зачатия, в поздние сроки беременности она может проявиться ГД. Результатом снижения ИЧ является ГИ и нарушение обменных процессов

фетоплацентарного комплекса, что в конечном итоге может привести к избыточному весу плода.

Ближайшие и отдаленные последствия снижения ИЧ у женщин в период гестации для родившихся детей

Было высказано предположение, что поскольку у пациенток с ожирением наблюдается значительно меньшая ИЧ, чем у женщин с нормальным весом, беременные с избыточной МТ имеют высочайший риск рождения крупного ребенка [15]. Обнаружены сильные отрицательные корреляционные взаимосвязи между нарастанием жировой массы плода и ИЧ матерей до беременности. Избыточная МТ женщин усугубляет имеющиеся метаболические расстройства. Вес женщин до беременности и увеличения МТ в период гестации являются значимыми предикторами в регуляции веса плода [29-31]. Ожирение у женщин с ГД вызывало двойное (15% vs 8% при нормальной МТ) увеличение риска рождения крупных детей [32]. Было установлено, что МС во время беременности служил независимым предиктором рождения крупного ребенка у пациенток с различной степенью гестационной гипергликемии, а также у женщин с нормальным тестом на толерантность к глюкозе (ТТГ) [33].

Увеличенный вес при рождении этих детей затем имел тенденцию к нормализации к 1 году жизни, после чего вновь повышался в раннем детстве [34]. С 1990 по 1998гг в США отмечено 33% повышение распространенности СД-2, в т.ч. среди детей [35]. Частота распространения была строго связана с ожирением: 85% детей, у которых был диагностирован СД-2, имели избыточную МТ [36]. В сравнении недавних исследований [37] снижение ТЛГ было диагностировано у 25% детей от 4 до 10 лет с ожирением и у 21% подростков 11-18 лет, страдающих ожирением. В этом исследовании ослабление ТЛГ было связано с ИР, тогда как функция β -клеток оставалась относительно сохранной.

Есть сообщение о сильной взаимосвязи между уровнем инсулина в амниотической жидкости и повышением индекса МТ (ИМТ) у подростков в возрасте 14-17 лет, указывающей на связь между активацией островковых клеток поджелудочной железы внутриутробно и развитием ожирения в детстве [38]. Ожирение в детском возрасте predisполагало к ожирению в юности. Дети, родившиеся у женщин с ослаблением ТЛГ, имели большую степень ожирения, чем дети от матерей с нормальной ТЛГ [39]. Отягощенный материнский анамнез – наличие у матерей ожирения, повышенного уровня глюкозы натощак при проведении ТТГ, а также увеличение концентрации ТГ способствовали повышению относительного риска (ОР) развития ожирения у детей в 2,51 раза по сравнению с несущественным ОР отцовского анамнеза [1,40,41].

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что в развитии СД-2 и ожирения у детей, родившихся у женщин со снижением ИЧ в период гестации, участвуют и внутриутробные метаболические и генетические факторы. Избыточный вес плода может являться ФР развития ожирения и НТГ у этих детей в последующем.

Отдаленный прогноз для детей с малым весом при рождении

Взаимосвязь ИЧ матери и веса новорожденных были подтверждены исследованиями. Женщины с необъяснимым уменьшением веса плода имели большую ИЧ, чем контрольная группа женщин, дети которых имели вес, соответствующий гестационному возрасту. Следовательно, повышение ИЧ беременной может снижать энергетическую ценность пищи для плода, приводя к уменьшению его веса [41].

Эпидемиологическое исследование выявило сильные отрицательные взаимосвязи между весом новорожденных и риском развития у них в последующей жизни СД-2 и МС [42]. Механизмы, лежащие в основе этих взаимосвязей, остаются предметом изучения и дискуссий. Исследования на экспериментальных животных (монозиготные близнецы) показали, что генетические факторы не могут полностью объяснить эти взаимосвязи. Снижение фетального и раннего постнатального роста, вызванное кормлением самок мышей малобелковой диетой, приводило к развитию СД-2 и МС у их потомков-самцов, особенно если после прекращения вскармливания потомство переводили на высококалорийную диету [43]. Несмотря на то, что основные механизмы этих расстройств определены недостаточно убедительно, важное значение придается уменьшению питания плода вследствие обеднения плацентарной функции или несбалансированного питания беременной. Результатом ухудшения питания плода является его незащищенность от избытка глюкокортикоидов, которые ограничивают рост плода и программируют постоянное повреждение сердечно-сосудистой, эндокринной и метаболической систем плода [44].

В клинко-эпидемиологическом исследовании установили, что низкий вес при рождении являлся значимым ФР для развития НТГ в 64-летнем возрасте [45]. Соотношение пациентов, страдающих СД, и людей с ослаблением ТЛГ повышалось обратно пропорционально весу при рождении и весу в возрасте одного года. Развитие и функционирование β -клеток поджелудочной железы могло быть ослаблено потому, что снижение питания плода и низкий вес на протяжении первого года жизни приводили к неблагоприятному влиянию на эти клетки.

Эти результаты согласуются с мнением: размеры новорожденного и степень раннего постна-

тального роста являются важной детерминантой перинатального выживания; они также прогнозируют темпы роста ребенка, будущие антропометрические параметры взрослого, отдаленный риск ожирения, СД-2 и сердечно-сосудистых расстройств [46]. Результаты проспективного исследования ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood) свидетельствуют о том, что на фетальный рост влияют как плодовые гены, так и материнские факторы. Последние включают паритет родов, курение и прибавку МТ матери в период беременности. Материнские генетические факторы воздействуют на рост детей меньше, особенно в период первой беременности.

Таким образом, уменьшение роста и размеров плода и новорожденного повышают риск развития СД-2 и МС в последующей жизни.

Отдаленные последствия для женщин метаболических расстройств во время беременности

Женщины с ГД имеют повышенный риск развития СД-2. Оригинальные исследования показали, что через 15 лет после родов распространение СД-2 у женщин с ГД и ожирением в анамнезе составляло — 60% [47]. Последующие исследования подтвердили эти результаты.

Под наблюдением находились 106 женщин с ГД в анамнезе (I группа) и 101 женщина контрольной группы на протяжении 4-11 лет после родов; у них исследовались уровни глюкозы, инсулина, липидов, АД и параметры тела. Риск ИР анализировали с помощью регрессии Кокса. Результаты исследования свидетельствовали, что у 27,2% женщин I группы и 8,2% женщин из контрольной группы развился синдром ИР к 11 году после родов. Риск развития ИР был в 5,6 раз выше среди женщин с ожирением до беременности ($\text{ИМТ} > 27,3 \text{ кг/м}^2$) в сравнении с женщинами без ожирения и в 4,4 раза выше у женщин с ГД по сравнению с группой контроля. К 11 году после родов объединенный риск развития ИР в последующие 2 года был в 26 раз выше у женщин с ГД и ожирением до беременности в сравнении с контрольной группой [48].

Сходные результаты были получены при обследовании женщин через 8,5 лет после родов: 81 женщина с ГД, 25 — с НТГ и 65 — с нормальными показателями ТТГ. Оказалось, что женщины с ГД в анамнезе имели худшие метаболические показатели — более высокие уровни ИМТ, окружности талии (ОТ), АД, сывороточной глюкозы, инсулина, С-пептида, фибриногена и более низкие значения ЛВП, по сравнению с женщинами с нормогликемией во время беременности. Преобладание МС и его компонентов было в 2-3 раза выше у женщин с предшествующей гестационной гипергликемией и в 10 раз выше у женщин с ожирением, существовавшим до беременности, по сравнению с пациентками с нормальным уровнем глюкозы. В этом исследовании

довании было выявлено, что ГД и избыточная МТ до беременности являются предикторами развития в последующем МС [49].

В настоящее время существует гипотеза о том, что снижение ИЧ у женщин во время беременности заложено генетически и позволяет женщинам иметь репродуктивное метаболическое преимущество при наличии пищевой недостаточности (голода) [50–52]. Однако в среде современного развитого общества, где пища обильна, и преобладает сидячий образ жизни, снижение материнской ИЧ перед зачатием может быть основой для развития ГД. Это, в свою очередь, повышает риск развития СД-2 и ожирения у женщин и их детей.

Наиважнейшими ФР для раннего начала СД-2 после родов были малый срок беременности при манифестации ГД и выраженность гликемии натощак [53]. Ожирение во время беременности также увеличивает риск развития метаболических нарушений в последующем [54].

Таким образом, ожирение в период гестации и ГД являются существенными ФР развития ИР и СД-2 у женщин в последующей жизни.

Влияние АГ беременных на развитие метаболических и сердечно-сосудистых расстройств у женщин и их детей

Исследования, посвященные изучению влияния гипертензивных расстройств в период беременности на развитие в последующем метаболических нарушений и ССЗ у женщин и их детей, малочисленны. Была сделана попытка установить, существуют ли повышение АД и метаболические изменения — ИР, повышение адреналовой гормональной активности у 12-летних детей, родившихся от матерей с преэклампсией [55]. Обследованы 120 детей в возрасте 12 лет: 60 детей, родившихся у женщин с преэклампсией (I группа), и 60 детей контрольной группы, родившихся у женщин с физиологически протекавшей беременностью. Группы были сопоставимы по полу, росту, весу и гестационному сроку при рождении (± 1 неделя). У детей измеряли АД, уровни гликемии, сывороточного инсулина, общего ХС (ОХС), ХС ЛВП, ТГ, кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата, плазменного эпинефрина и норэпинефрина. Когда группы были приведены в соответствие по росту и весу, оказалось, что у детей I группы выше уровни систолического (САД) — 116,4 vs 113,2 мм рт.ст. ($p=0,021$) и диастолического АД (ДАД) — 73,9 vs 70,3 мм рт.ст. ($p=0,022$), чем у детей контрольной группы. В I группе САД отрицательно коррелировало с весом ($r=-0,459$; $p<0,001$) и ростом ($r=-0,429$; $p=0,001$) при рождении. Содержание ОХС, ХС ЛВП, ТГ, инсулина, кортизола, дегидроэпиандростерона, норэпинефрина по группам не различалось. Тем не менее, плазменная концентрация эпинефрина была выше в I группе — 0,32 vs 0,28 ($p=0,042$). Авторы продемонстрировали, что 12-лет-

ние дети, родившиеся от матерей с преэклампсией, имеют достоверное повышение АД и концентрации эпинефрина в крови [55]. Целью следующих исследований в этом направлении должно быть решение вопроса, являются ли указанные изменения генетически опосредованными, или они — следствие преэклампсии.

Женщины с преэклампсией имеют повышенный риск развития ИР после родов. В популяционном исследовании, начатом в 1966г, с момента рождения прослежены 5889 женщин Северной Финляндии. В возрасте 31 год у находившихся под наблюдением оценен уровень АД, у 2678 женщин взяты образцы крови. В период беременности 45 женщин были госпитализированы вследствие развития гестационной АГ, 49 — преэклампсии. Было выявлено, что женщины, у которых в период первой беременности (в среднем в возрасте 25 лет) диагностировали АГ, в возрасте 31 год имели достоверно более высокое АД по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала без осложнений. У женщин с анамнезом АГ беременных, были более высокие показатели ОТ, соотношения ОТ/окружность бедер (ОБ) и ИМТ, содержания сывороточного инсулина и более низкое соотношение глюкоза/инсулин по сравнению с женщинами с физиологически протекавшей беременностью. Эти взаимосвязи сохранялись после сопоставления групп по таким показателям, как собственный вес и гестационный срок при рождении. Женщины, сами родившиеся в сроки до 37 недель беременности, имели 2-кратное повышение риска развития АГ во время первой беременности [56].

Осложнения беременности, особенно преэклампсия и хроническая внутриутробная гипотрофия плода, повышают в дальнейшем риск развития у женщин сердечно-сосудистых расстройств. Преэклампсия характеризуется ИР, дисфункцией эндотелия, вазоспазмом, АГ, патологией в системе коагуляции, системной воспалительной реакцией. Известно, что у молодых женщин имеет место низкий уровень ССЗ. Вместе с тем беременность, осложненная преэклампсией и хронической внутриутробной гипотрофией плода, приводит к 7-кратному повышению риска кардиоваскулярных расстройств. Таким образом, женщины, имеющие в анамнезе указанные осложнения беременности, являются группой риска развития в дальнейшем ССЗ, требуют пристального врачебного наблюдения и, возможно, медицинского вмешательства [57].

Микроэлементы и снижение ИЧ во время беременности

В настоящее время перед исследователями возникает вопрос: если снижение ИЧ во время беременности приводит к воздействию на мать и плод, может ли добавление микроэлементов в диетический рацион беременных улучшить их ИЧ?

Установлено, что обмен цинка, магния и хрома может быть изменен у женщин с ГД. Повышение экскреции с мочой и снижение уровня циркуляции этих нутриентов были отмечены у женщин с СД. Тем не менее, остается неясным, оказывают ли эти изменения влияние на рост плода или здоровье матери.

Цинк. Исследования истощения запасов цинка у экспериментальных животных продемонстрировали, что этот микроэлемент требуется для нормального метаболизма глюкозы; были показаны корреляции, существующие между содержанием цинка, степенью глюкозурии и концентрацией гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [58]. Недавние исследования, продемонстрировали механизм этих ограничений [59]. Цинк потенцировал инсулин-индуцированный транспорт глюкозы в клетки. Это может объяснить, почему потребление глюкозы сокращается, а липолиз увеличивается при дефиците цинка. Поскольку беременность создает состояние ИР и гипергликемии, матери, находящиеся в крайней степени дефицита цинка, могут являться группой риска развития ГД.

СД также способен менять обмен цинка. Экскреция цинка с мочой у пациенток с СД в сравнении с контрольной группой повышается [60,61]. Это повышение связано с потерями белка с мочой, хотя содержание цинка в моче не связано с экскрецией каких-либо аминокислот, мочевины или аммиака. Возможно, гликозилирование аминокислот или пептидов способствует повышению экскреции цинка с мочой [62]. Однако если пациентки тщательно контролировали уровень гликемии, то различия в сыровоточном содержании цинка между женщинами с инсулинозависимым СД и контрольной группой беременных отсутствовали [63].

Целью дальнейших исследований может стать установление влияния крайних значений уровня сыровоточного цинка на гомеостаз глюкозы у женщин во время беременности.

Магний. Снижение содержания магния в сыровотке и повышение экскреции магния с мочой были обнаружены при СД-I и ГД [63,64]. Это снижение сохранялось даже после достижения хорошего гликемического контроля. Концентрация магния в крови имела обратную взаимозависимость с концен-

трацией HbA_{1c} и глюкозурией. Уменьшение магния в сыровотке может рефлекторно снижать содержание магния в тканях, в т.ч. в мышцах [65]. Падение концентрации магния в сыровотке во время беременности как у здоровых, так и женщин с СД, можно, частично объяснить падением концентрации сыровоточного альбумина, поскольку 1/3 сыровоточного магния транспортируется альбумином. Повышение потерь с мочой могло быть связано с усилением фильтрации мочи в сочетании с ослаблением тубулярной реабсорбции.

Хром. Некоторые исследователи полагают, что хром играет значительную роль в реализации эффектов инсулина [15]. Добавление хрома восстанавливает нормальную ТЛГ у крыс, находящихся на низкохромовой диете [66]. Тем не менее, специфическая функция хрома в развитии ТЛГ не определена, и остается неясным, играет ли дефицит хрома какую-либо роль в патогенезе СД у людей. Некоторые исследователи сообщали, что содержание хрома в волосах падает во время беременности [66,67], особенно у женщин, которые имели повторные беременности в течение 4 лет [68]. С целью изучения эффекта добавления хрома на восстановление ТЛГ во время беременности методом случайного выбора добавляли хром в дозе 4 мг/кг массы в сутки 24 женщинам с ГД [66]. Пациентки, получавшие хром, имели более низкий уровень глюкозы в крови натощак и при ТТГ. Тем не менее, добавление хрома не снижало концентрацию глюкозы в крови у женщин с тяжелым НТГ.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что большинство исследований доказывают: метаболические расстройства и АГ во время беременности могут рассматриваться как независимый ФР ССЗ и СД. Ожирение, ГД и АГ во время беременности являются предикторами развития ИР в последующей жизни. Раннее выявление маркеров ИР важно для проведения своевременной профилактики СД-2 и сердечно-сосудистых расстройств у женщин и их детей. Пациентки с ожирением, метаболическими расстройствами и АГ в период беременности, а также их дети требуют пристального врачебного внимания после родов. Возможный путь дальнейших научных исследований — оценка роли микроэлементов в развитии ИР у женщин репродуктивного возраста.

Литература

1. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва «Медиа Медика» 2004; 168 с.
2. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996; 334(15): 952-7.
3. Richard PD, Trevor JO. Hyperinsulinemia and resistance: associations with cardiovascular disease. Cardiovasc risk factors 1993; 1: 12-8.
4. Davis BR, Cutler JD, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid—Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Am J Hypertens 1996; 9: 342-60.
5. Lembo G, Rendina V. Acute noradrenergic activation induces insulin resistance in human skeletal muscle. Am J Physiol 1994; 266: E242-7.
6. Hone J, Accili D, Al-Gazali LI, et al. Homozygosity for a new mutation (Ile — Met) in the insulin receptor gene in five sibs with familial insulin resistance. J Med Genet 1994; 31: 715-6.
7. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Increased insulin concentration in nondiabetic offspring of diabetic parents. N Engl J Med 1988; 319: 1297-301.

8. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(4): 183-7.
9. Williams D. Pregnancy: a stress test for life. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15(6): 465-71.
10. Coustan DR. Gestational diabetes. In: *Diabetes in America* (Harris M. I., Cowie C.C., Stern M.P., Boyko E.J., Reiber G., Bennett P.H., eds.). 2nd Edition Publication 1995; 703-17.
11. Betscher NA, Wein P, Sheedy MT, Steffer B. Identification and treatment of women with hyperglycemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *N Z J Obstet Gynecol* 1996; 36: 239-47.
12. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. *Diabetes* 1998; 21(Suppl. 2): 142-9.
13. Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, et al. Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 1993; 16: 310-4.
14. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl. 2): B161-7.
15. Catalano PM, Kirwan JP, Mouzon SH, King J. Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long-Term Implications for Mother and Fetus. *J Nutr* 2003; 133: 1674S-83.
16. Xiang AH, Peters RH, Trigo E, et al. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 848-54.
17. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 903-16.
18. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264: E60-70.
19. Catalano PM, Bernstein IM, Wolfe RR, et al. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1255-63.
20. Duggleby SL, Jackson AA. Protein, amino acid and nitrogen metabolism during pregnancy: How might the mother meet the needs of her fetus? *Curr Opin Clin Nutr Metab* 2002; 5(5): 503-9.
21. Kalhan SC, Rossi KQ, Gruca LL, et al. Relation between transamination of branched-chain amino acids and urea synthesis: Evidence from human pregnancy. *Am J Physiol* 1998; 275: E423-31.
22. Duggleby SC, Jackson AA. Relationship of maternal protein turnover and lean body mass during pregnancy and birth weight. *Clin Sci* 2001; 101: 65-72.
23. Darmady JM, Postle AD. Lipid metabolism in Pregnancy. *BJOG* 1982; 89: 211-5.
24. Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PW, Walden CE. Relationships of infant birth size to maternal lipoproteins, apoproteins, fuels, hormones, clinical chemistries, and body weight at 36 weeks gestation. *Diabetes* 1985; 34(Suppl. 2): 71-7.
25. Ogburn PL, Goldstein M, Walker J, Stonestreet BS. Prolonged hyperinsulinemia reduces plasma fatty acid levels in the major lipid groups in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 728-32.
26. Kliegman R, Gross T, Morton S, Dunnington R. Intrauterine growth and postnatal fasting metabolism in infants of obese mothers. *J Pediatr* 1984; 104: 601-7.
27. Knopp RH, Chapman M, Bergelin RO, et al. Relationship of lipoprotein lipids to mild fasting hyperglycemia and diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 1980; 3: 416-20.
28. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, et al. Down regulation of IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: Relationship to free fatty acids during pregnancy. *Am J Perinatol* 2002; 282: E522-33.
29. Eastman NJ, Jackson E. Weight relationships in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1968; 23: 1003-25.
30. Humphreys RC. An analysis of the maternal and fetal weight factors in normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1954; 61: 764-71.
31. Abrams BF, Laros RK. Prepregnancy weight, weight gain, and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 503-9.
32. Kliegman R, Gross T, Morton S, Dunnington R. Intrauterine growth and postnatal fasting metabolism in infants of obese mothers. *J Pediatr* 1984; 104: 601-7.
33. Bo S, Menato G, Gallo ML, et al. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(4): 335-40.
34. Catalano PM, Thomas A, Drago NM, Amini SB. Body composition and fat distribution in infants of women with normal and abnormal glucose tolerance. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 302.
35. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Diabetes trends in the U.S. 1990-1998. *Diabetes Care* 2000; 23: 1278-83.
36. American Diabetes Association. Consensus statement: type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381-99.
37. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with morbid obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802-10.
38. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. *Diabetes* 1998; 21(Suppl. 2): 142-9.
39. Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, et al. Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 1993; 16: 310-14.
40. Bjornholt JV, Erikssen G, Liestol K, et al. Type 2 diabetes and maternal family history. *Diabetes Care* 2000; 23: 1255-9.
41. Caruso A, Paradisi G, Ferrazzani S, et al. Effect of maternal carbohydrate metabolism in fetal growth. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 8-12.
42. Ozanne SE, Hales CN. Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(9): 368-73.
43. Hales CN, Ozanne SE. For debate: Fetal and early postnatal growth restriction lead to diabetes, the metabolic syndrome and renal failure. *Diabetologia* 2003; 46(7): 1013-9.
44. Bertram CE, Hanson MA. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction* 2002; 124(4): 459-67.
45. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019-22.
46. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(Suppl 3): U131-9.
47. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982; 248: 949-52.
48. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3227-35.
49. Bo S, Monge L, Macchetta C, et al. Prior gestational hyperglycemia: a long-term predictor of the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(7): 629-35.
50. Stein Z, Susser M. The Dutch famine, 1944-45, and the reproductive process. I. Effects on six indices at birth. *Pediatr Res* 1975; 9: 70-6.
51. Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Bleker OP, et al. Body size of newborn babies after prenatal exposure to the Dutch famine of 1944-45. In: *Prenatal exposure to the Dutch famine and glucose*

- tolerance and obesity at age 50. University of Amsterdam 1999; 5: 51-62.
52. Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Osmond C, et al. Obesity after prenatal exposure to famine in men and women at the age of 50. In: Prenatal exposure to the Dutch Famine and glucose tolerance and obesity at age 50. University of Amsterdam 1999; 5: 75-87.
53. Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, et al. Gestational diabetes mellitus: The prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 93-8.
54. Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R. Prepregnancy weight and insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1993; 16: 1598-1605.
55. Tenhola S, Rahiala E, Martikainen A, et al. Blood pressure, serum lipids, fasting insulin, and adrenal hormones in 12-year-old children born with maternal preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(3): 1217-22.
56. Pouta A, Hartikainen AL, Sovio U, et al. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. Hypertension 2004; 43(4): 825-31.
57. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? Atherosclerosis 2004; 175(2): 189-202.
58. Havivi E, On HB, Reshef A, et al. Vitamins and trace metals status in non insulin dependent diabetes mellitus. Int J Vitam Nutr Res 1991; 61: 328-33.
59. Tang X, Shay NF. Zinc has an insulin-like effect on glucose transport mediated by phosphoinositol-3-kinase and Akt in 3T3-L1 fibroblasts and adipocytes. J Nutr 2001; 131: 1414-20.
60. Canfield WK, Hambidge KM, Johnson LK. Zinc nutriture in type I diabetes mellitus: relationship to growth measures and metabolic control. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1984; 3: 577-84.
61. Heise CC, King JC, Costa FM, Kitzmiller JL. Hyperzincuria in IDDM women. Relationship to measures of glycemic control, renal function, and tissue catabolism. Diabetes Care 1988; 11: 780-6.
62. McNair P, Kiilerich S, Christiansen C, et al. Hyperzincuria in insulin treated diabetes mellitus—its relation to glucose homeostasis and insulin administration. Clin Chim Acta 1981; 112: 343-8.
63. Wibell L, Gebre-Medhin M, Lindmark G. Magnesium and zinc in diabetic pregnancy. Acta Paediatr Scand 1985; 320: 100-6.
64. Smith RG, Heise CC, King JC, et al. Serum and urinary magnesium, calcium and copper levels in insulin-dependent diabetic women. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1988; 2: 239-43.
65. Sjogren A, Floren C-H, Nillsson A. Magnesium deficiency in IDDM related to level of glycosylated hemoglobin. Diabetes 1986; 35: 459-63.
66. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Vitamin and mineral deficiencies which may predispose to glucose intolerance of pregnancy. J Am Coll Nutr 1996; 15: 14-20.
67. Aharoni A, Tesler B, Paltieli Y, et al. Hair chromium content of women with gestational diabetes compared with nondiabetic pregnant women. Am J Clin Nutr 1992; 55: 104-7.
68. Mahalko JR, Bennion M. The effect of parity and time between pregnancies on maternal hair chromium concentrations. Am J Clin Nutr 1976; 55: 104-7.

Поступила 24/11-2005