Молекулярно-генетические аспекты гестационного сахарного диабета

© В.С. Пакин[1, 2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия; [2]ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время во всем мире растет частота гестационного сахарного диабета (ГСД). Актуальность исследований в области ГСД обусловлена прежде всего неблагоприятными перинатальными исходами для женщин, такими как гестоз, преждевременные роды, макросомия плода, а также отдаленными осложнениями – высокими рисками развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) и метаболического синдрома. Патогенетическое сходство ГСД с СД2 дает основание рассматривать ГСД как мультифакторное заболевание, на развитие которого оказывают влияние многочисленные генетические и экзогенные факторы. Рецессивные варианты генов предрасположенности и наличие повреждающих экзогенных факторов могут стать причиной развития заболевания. Приведены данные о наследственной предрасположенности к ГСД, обсуждается сложная генная сеть ГСД, которая представляет собой ассоциации десятков генов, общих с таковыми диабетов разного типа, преимущественно СД2, а также разные метаболические пути, нарушение которых провоцирует заболевание. Кратко рассмотрены уже известные биомаркеры — потенциальные мишени для дальнейших исследований молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов развития ГСД, анализ которых позволит более эффективно выявлять женщин групп высокого риска по развитию ГСД, будет способствовать выбору мер для его активной профилактики и оптимальной стратегии лечения.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, генетические маркеры, полногеномное секвенирование, полногеномный поиск ассоциаций.

Molecular genetic aspects of gestational diabetes

© Vladimir S. Pakin[1, 2]

[1]D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia; [2]St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

The incidence of gestational diabetes mellitus (GDM) is currently dramatically increasing throughout the world. The relevant studies of origin and pathogenesis of GDM are of great clinical and scientific value taking into account the intimate association of GDM with serious perinatal complications, including preeclampsia, preterm labor, fetal macrosomia, as well as long-term effects such as the high risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus (T2DM). The pathogenic mechanisms of GDM are rather similar to those of other diabetes, especially T2DM, thus suggesting that GDM is a common multifactorial disorder involving numerous genetic and provocative exogenous factors. The data in favor of inherited predisposition to GDM are briefly discussed and a short overview of the known GDM candidate genes is given. According to present knowledge, the gene network of GDM includes dozens of genes and is rather similar to that in GDM. The features of gene network associated with GDM and the ones known for other types of DM are outlined. Special attention is given to the known GDM biomarkers, which are especially important for understanding of the molecular genetic and epigenetic mechanisms of GDM development, its early predictive diagnosis, efficient prevention and personalized treatment.

Keywords: gestational diabetes mellitus, genetic markers, next-generation sequencing, genome-wide association studies.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета [1, 2]. Несмотря на то что этиология и патогенез ГСД схожи с таковыми при других типах сахарного диабета (СД), ряд исследований свидетельствует, что молекулярно-генетические механизмы этих заболеваний могут существенно различаться.

Эпидемиология

Согласно мировым данным, частота ГСД колеблется от 4 до 20% и имеет существенные популяционные различия [3, 4]. Так, у европейских женщин частота ГСД не превышает 3%, тогда как у азиатских достигает 5—10%. По данным отечественных авторов [5], в России частота ГСД варьирует в широких пределах – от 1 до 14% (в среднем около 7%) и существенно зависит от методов диагностики.

Наличие у женщины родственников, страдающих СД2, существенно увеличивает риск ГСД. Так, если СД2 диагностирован у братьев или сестер, то риск ГСД увеличивается в 4 раза. ГСД развивается в 2 раза чаще у женщин, матери которых болели СД. Однако наличие СД у обоих родителей обычно не приводит к дальнейшему увеличению риска ГСД. Зачастую ГСД встречается у женщин, имеющих мутации генов, приводящих к диабету зрелого возраста у молодых (MODY) [6].

Этиология

Данные семейного анализа свидетельствуют о схожести молекулярно-генетических механизмов

Copyright © 2017 by the MediaSphere
Licensee: CC BY-NC-ND
doi: 10.14341/probl2017633204-207

патогенеза ГСД и других типов СД. Известно, что усиление инсулинорезистентности и изменения углеводного обмена — нормальные физиологические сдвиги во время бер еменности [7]. Именно эти особенности углеводного метаболизма при беременности, являющейся, по мнению ряда авторов [8], «естественным стрессом», могут провоцировать развитие ГСД у женщин с генетической предрасположенностью к СД. В пользу патогенетической близости ГСД и других типов СД свидетельствует и тот факт, что в отдаленном периоде после родов (5—12 лет) 14,7% женщин с ГСД в анамнезе заболевают СД1 и более 20% — СД2 [9, 10]. По некоторым наблюдениям, частота СД2 у женщин, перенесших ГСД, в дальнейшем возрастает более чем в 7 раз. Исследования метаболома (спектра белков в сыворотке и разных тканях) у больных ГСД и другими формами СД выявили значительное сходство биохимических нарушений кардиоваскулярной, дыхательной и метаболической систем у таких больных [11]. Это сходство позволяет предполагать наличие общих генных сетей и молекулярных механизмов, провоцирующих развитие ГСД у женщин со скрытыми формами СД, которые могут быть выявлены только с помощью специальных лабораторных методов исследования. Очевидно, эндогенные и экзогенные факторы, провоцирующие развитие СД1 и СД2, одновременно выступают и как факторы предрасположенности к ГСД.

Принимая во внимание патогенетическое сходство ГСД с СД2, можно рассматривать ГСД как типичное мультифакторное заболевание, в развитии которого принимают участие многочисленные генетические и экзогенные факторы. Гены предрасположенности, индивидуальный повреждающий эффект которых не велик, при неблагоприятных сочетаниях нескольких функционально ослабленных (рецессивных) вариантов и повреждающих экзогенных факторов могут стать причиной развития заболевания. Рецессивные формы ГСД полиморфны. Согласно современным представлениям, с ними ассоциировано несколько десятков генов, многие (но не все) из которых тождественны генам—кандидатам СД2.

Выделяют следующие основные группы генов-кандидатов, ответственных за развитие ГСД:

— секреции инсулина (*KCNJ11, ABCC8, TCF7L2, ND1*);

— синтеза инсулина (*INS*) и ассоциированные с передачей инсулинового сигнала (*INSR, IGF2, IRS1*);

— регулирующие углеводный и липидный обмен (*PPARG, PPARGC1A, ADRB3, GLUT1, ADIPOQ, FOXC2*);

— ассоциированные с MODY (*HNF1A, GCK*);

— другие (*PAI-1*).

Участие этих генов в развитии ГСД подтверждается как методом функционального картирования (случай—контроль) единичных полиморфных сайтов у больных ГСД, так и при обобщенном анализе результатов таких исследований. В результате метаанализа 10 336 случаев ГСД и 17 445 случаев нормальной беременности была подтверждена неслучайная ассоциация с ГСД и СД2 семи генов: Т-клеточного транскрипционного фактора-7, кодирующего ядерный рецептор β-катенина, активатора Wnt—сигнального пути (*TCF7L2);* рецептора мелатонина 1B (*MTNR1B*); белка, связывающего мРНК инсулиноподобного фактора роста 2 (*IGFBP2*); белка Kir6.2, являющегося одной из двух субъединиц АТФ-зависимых калиевых каналов (*KCNJ11);* регуляторной субъединицы-1 циклинзависимой киназы типа 5 (*CDKAL1*); альфа-субъединицы калиевого канала (*KCNQ1*) и глюкокиназы (*GCK*) [12]. Вместе с тем не выявлено ассоциации с ГСД гена—рецептора пролифератора пероксисом гамма 2 (*PPARG2*), сцепленного с СД2, что свидетельствует о различиях молекулярных механизмов этих заболеваний [13].

Методом полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) подтверждено сцепление ГСД с рядом ранее изученных генетических локусов, а также идентифицированы новые гены предрасположенности к ГСД и СД2. Так, GWAS-исследование в Корее [14, 15], которое включало 468 беременных с ГСД и 1242 женщин с неосложненной беременностью, подтвердило наличие общих генов, ассоциированных как с СД2, так и ГСД. Таковыми являются гены *IGF2BP2, TCF7L2, GCK, KCNQ1,* рецептора инсулина (*INSR*), субстрата инсулинового рецептора-1 (*IRS1*), транскрипционного фактора Wnt-сигнального пути, регулирующего развитие поджелудочной железы в эмбриогенезе (*HHEX*). *О*собенно сильное сцепление с ГСД отмечено для генов *CDKAL1* и *MTNR1B*, которые, согласно более ранним данным, ассоциированы только с СД2 [15].

Наличие общих генов-кандидатов у СД2 и ГСД подтверждается не во всех исследованиях. Анализ работ, выполненных за 10-летний период (1990—2011) на разных популяциях, показал, что из 20 генов, сцепленных с СД2, только 3 ассоциированы с ГСД: *TCF7L2*, *KCNQ1* и C*DKAL1*, что доказывает большую вариабельность триггерных механизмов ГСД [16]. Причины этого до конца не выяснены. Не исключено, что в какой-то мере они отражают различия критериев подбора групп пациентов с ГСД и СД2 в разных исследованиях.

Моногенные варианты ГСД обусловлены мутациями в генах β-клеток поджелудочной железы и характерны для диабета подтипа MODY [17]. В настоящее время идентифицировано 13 мутаций подтипа MODY, что доказывает значительный вклад этих моногенных форм в развитие ГСД [11, 18, 19]. Наиболее частыми из них являются варианты, обусловленные мутациями в гене глюкокиназы (*GCK*) и в гене ядерного фактора гепатоцитов 1A (*HNF1A*),

DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl2017633204-207

которые соответствуют подтипам MODY2 и MODY3 соответственно. Остальные варианты MODY вызваны мутациями других генов, встречаются редко, и до настоящего времени мало изучены [19].

ГСД патогенетически близок не только к СД2, но и к СД1, при котором результатом действия эндогенных (генетических, иммунологических, гормональных) и экзогенных (инфекции, пищевые токсины) факторов являются нарушения функции или гибель β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. В ряде исследований была показана роль антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD), инсулину (IAA) и клеткам островков Лангерганса (ICA) как предикторов развития СД1 у женщин с ГСД [20, 21]. В пользу этого свидетельствует и наличие генетически доминантных форм при СД1 и ГСД.

Ведущая роль в гибели β-клеток отводится генам HLA класса II — DRB1, DQA1 и DQB (гаплотипы DR3 и DR4). HLA-комплекс состоит из генов, которые кодируют различные белки, вовлеченные в иммунный ответ. Имеются данные, что продукты генов HLA класса II запускают аутоиммунный процесс при СД1 [22]. Гены *HLA-DQA1, DQB1* и *DRB1* характеризуются выраженным полиморфизмом вследствие вариабельности нуклеотидной последовательности преимущественно во 2-м экзоне. Известно не менее 19 аллелей гена *DQA1*, 35 аллелей гена *DQB1* и более 32 аллелей гена *DRB1* [23].

Моногенные формы ГСД, ассоциированные с нарушениями чувствительности к инсулину, немногочисленны. К ним относятся несколько аллельных вариантов генов *INSR* и *PPARG2.* Распространенность других моногенных вариантов ГСД в настоящее времени изучается. Между тем известно, что выяснение точных причин ГСД может иметь важное практическое значение для оптимизации тактики ведения беременности в условиях ГСД и улучшения качества профилактики диабетической фетопатии.

Имеются данные, что ГСД может наследоваться не только по моногенному, но и по олигогенному типу, т.е. заболевание может быть результатом функционально неполноценных полиморфизмов не в одном, а в нескольких разных негомологичных генах. Поиск таких неблагоприятных сочетаний аллелей генов предрасположенности является одним из перспективных направлений в исследованиях генетики ГСД [24] .

Для точной диагностики моногенных и олигогенных форм ГСД разработан и широко используется метод целевого экзомного секвенирования, позволяющий анализировать первичную нуклеотидную структуру ДНК наиболее вероятных генов-кандидатов, контролирующих углеводный обмен [ген рецептора к сульфонилмочевине (*ABCC8*), ген фосфоинозитидзависимой серинтреонинкиназы (*AKT2*), ген В-лимфоциткиназы (*BLK*), ген карбоксилэтерлипазы (*CEL*), ген фактора инициации трансляции 2-альфакиназы (*EIF2AK3*), ген транскрипционного фактора с ДНК-связывающим доменом *P3* (*FOXP3*), ген глюкагона (*GCG*), ген рецептора глюкагона (*CGR*), *GCK,* ген семейства цинковых «пальцев» 3 (*GLIS3*), ген глутаматдегидрогеназы (*GLUD1*), *HNF1A*, ген ядерного фактора гепатоцитов 1-бета (*HNF1B*), ген ядерного фактора гепатоцитов 4-альфа (*HNF4A*), *INS, INSR, KCNJ11*, ген Kruppel-подобного фактора 11 (*KLF11*), ген фактора нейрогенной дифференцировки 1 (*NEUROD1*), ген транскрипционного парного фактора-4 (*PAX4*), ген транскрипционного фактора панкреатической детерминации и дифференцировки (*PDX1*), *PPARG*, ген специфичного для поджелудочной железы фактора транскрипции 1a (*PTF1A*), ген транскрипционного фактора X6 (*RFX6*), ген митохондриальной короткоцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы (*SCHAD*), ген нейротрансмиттерного переносчика монокарбоксилата (*SLC16A1*), ген вольфрамина (*WFS1*), ген цинковых «пальцев» ZFP57 (*ZFP57*)].

Анализ аллельных вариантов генов *CAPN10, MBL2, KCNJ11, ABCC8, ND1 TCF7L2, ADIPOQ* и *PAI-1* в сочетании с данными клинического и семейного анамнеза рассматриваются как перспективный подход для выявления женщин с высоким риском развития ГСД [25].

Заключение

Поиск генетических маркеров ГСД является перспективным для выявления беременных группы высокого риска развития ГСД на ранних сроках беременности. Решение этой проблемы позволит проводить эффективные профилактические мероприятия, а в случае ГСД давать объективную оценку прогрессирования заболевания, оптимизировать коррекцию нарушений углеводного обмена и исходы как для беременной, так и для новорожденного.

Совершенствование подходов молекулярно-генетического анализа и внедрение эффективных и достаточно экономичных методов полногеномного секвенирования открывает новые возможности для изучения молекулярных механизмов развития ГСД и выявления индивидуальных особенностей этиологии и патогенеза этого заболевания, что играет ключевую роль в разработке эффективных персонализированных методов профилактики и лечения этого частого осложнения беременности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №14-50-00069

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. — 2012. — Т. 15. — №4. — С. 4–10. [Dedov II, Krasnopol'skiy VI, Sukhikh GT. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. *Diabetes mellitus*. 2012;15(4):4-10. (In Russ)]. doi: 10.14341/2072-0351-5531
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 1):S13-S22.
3. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015;6(6):850-867. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.850
4. Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes*. 2005;23(1):17-24. doi./10.2337/diaclin.23.1.17
5. Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. — 2014. — Т. 1. — №1. — С. 48—51. [Petrukhin VA, Burumkulova FF. Gestation diabetes mellitus. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. VF Snegireva*. 2014;1(1):48-51. (In Russ.)].
6. Kleinwechter H, Demandt N. Diabetes in Pregnancy — Type 1/ Type 2 Diabetes Mellitus and Gestational Diabetes Mellitus. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016;141(18):1296-1303. doi: 10.1055/s-0042-110555
7. Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. LV. — №1. – С. 85–90. [Poteen VV, Borovik NV, Tiselko AV. Diabetes mellitus and female reproductive system. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2006;55(1).85-90. (In Russ.)].
8. Powe CE, Tobias DK, Michels KB, et al. History of gestational diabetes mellitus and risk of incident invasive breast cancer among parous women in the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(3):321-327. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0601
9. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862-1868.
10. Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R. Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16(12):1598-1605.
11. Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, et al. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. *Diabetes*. 2015;64(2):327-334. doi: 10.2337/db14-0877
12. Wu L, Cui L, Tam WH, et al. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a metaanalysis and subgroup analysis. *Sci Rep*. 2016;6:30539. doi: 10.1038/srep30539
13. Mao Q, Guo H, Gao L, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism and breast cancer susceptibility: a metaanalysis. *Mol Med Rep*. 2013;8(6):1773-1778. doi: 10.3892/mmr.2013.1735
14. Kwak SH, Jang HC, Park KS. Finding genetic risk factors of gestational diabetes. *Genomics Inform*. 2012;10(4):239-243. doi: 10.5808/GI.2012.10.4.239
15. Kwak SH, Kim SH, Cho YM, et al. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women. *Diabetes*. 2012;61(2):531-541. doi: 10.2337/db11-1034
16. Wung SF, Lin PC. Shared genomics of type 2 and gestational diabetes mellitus. *Annu Rev Nurs Res*. 2011;29:227-260.
17. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета // Сахарный диабет. — 2011. — Т. 14. — №1.— С. 20—27. [Kuraeva TL, Zil'berman LI, Titovich EV, Peterkova VA. Genetics of monegenic forms of diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):20-27. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-6246
18. Murphy R. Monogenic diabetes and pregnancy. *Obstet Med*. 2015;8(3):114-120. doi: 10.1177/1753495X15590713
19. Colom C, Corcoy R. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(4):605-615. doi: 10.1016/j.beem.2010.05.008
20. Kinalski M, Kretowski A, Telejko B, et al. Prevalence of ICA antibodies, anti-GAD and antylA-2 in women with gestational diabetes treated with diet. *Przegl Lek*. 1999;56(5):342-346.
21. Lapolla A, Fedele D, Pedini B, et al. Low frequency of autoantibodies to islet cell, glutamic acid decarboxylase, and second-islet antigen in patients with gestational diabetes mellitus: a follow-up study. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;958:263-266. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02983.x
22. Undlien DE, Thorsby E. HLA associations in type 1 diabetes: merging genetics and immunology. *Trends Immunol*. 2001;22(9):467-469.
23. Pociot F, McDermott MF. Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes Immun*. 2002;3(5):235-249. doi: 10.1038/sj.gene.6363875
24. Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus. *Curr Med Chem*. 2007;14(5):569-583. doi: 10.2174/092986707780059643
25. Robitaille J, Grant AM. The genetics of gestational diabetes mellitus: evidence for relationship with type 2 diabetes mellitus. *Genet Med*. 2008;10(4):240-250. doi: 10.1097/GIM.0b013e31816b8710

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Пакин Владимир Степанович, аспирант отделения патологии беременности №1 [Vladimir S. Pakin, MD]; адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3 [address: 3 Mendeleyevskaya line, Saint-Petersburg, Russia, 199034]; тел.: +7(812)325-32-20; факс: +7(812)328-23-61; e-mail: pakins@list.ru; eLibrary SPIN: 4138-9973; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4358-8399

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 14.11.2016. Одобрена к публикации: 16.02.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Пакин В.С. Молекулярно-генетические аспекты гестационного сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №3. — С. 204—207.
doi: 10.14341/probl2017633204-207

TO CITE THIS ARTICLE:

Pakin VS. Molecular genetic aspects of gestational diabetes. *Problems of endocrinology*. 2017;63(3):204-207.
doi: 10.14341/probl2017633204-207