DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-74-79

# Метаболический синдром и беременность. Есть ли гастроэнтерологический след?

Иванюк Е.С.<sup>1</sup>, Саликова С.П.<sup>1</sup>, Иванюк Г.Ю.<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, дом 6)
- <sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница (614990, г. Пермь, ул. Пушкина, д. 85)

## Metabolic syndrome and pregnancy. Is there a gastroenterological trace?

E. S. Ivanyuk<sup>1</sup>, S. P. Salikova<sup>1</sup>, G. Y. Ivanyuk<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov (194044, St. Petersburg, Akademika Lebedev street, 6)
- <sup>2</sup> State budgetary healthcare institution of the Perm region "Order of the Badge of Honor" Perm regional clinical hospital (614990, Perm, Pushkin street, 85)

**Для цитирования**: Иванюк Е. С., Саликова С. П., Иванюк Г.Ю. Метаболический синдром и беременность. Есть ли гастроэнтерологический след? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11): 74–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-74-79

For citation: Ivanyuk E. S., Salikova S. P., Ivanyuk G. Y. Metabolic syndrome and pregnancy. Is there a gastroenterological trace? Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;183(11): 74–79. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-74-79

⊠ Corresponding author: **Иванюк Елена Сергеевна** Elena S. Ivanyuk gastroperm@gmail.com Иванюк Елена Сергеевна, к.м.н., преподаватель 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Саликова Светлана Петровна, д. м. н., доцент, доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

**Иванюк Галина Юрьевна**, заведующая женской консультацией Пермского краевого перинатального центра, врачакушер-гинеколог высшей квалификационной категории

Elena S. Ivanyuk, assistant Professor; ORCID: 0000-0002-2785-6699

Svetlana P. Salikova, doctor of medical Sciences, associate Professor 2 chair (therapy postgraduate doctors); ORCID: 0000-0003-4839-9578

**Galina Yu. Ivanyuk**, head of the women's consultation of the Perm regional perinatal center, obstetrician-gynecologist of the highest qualification category

### Резюме

В последние годы в патогенезе метаболического синдрома (МС) большое значение придается неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и нарушению микробно-тканевого комплекса кишечника. В настоящем обзоре обобщены современные данные о возможных патофизиологических механизмах, связывающих НАЖБП, нарушение микробно-тканевого комплекса кишечника и беременность. Анализируются клинические последствия влияния НАЖБП на беременность, развитие акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов.

**Ключевые слова**: метаболический синдром (МС), неалкогольная жировая болезнь печени, микробно-тканевой комплекс кишечника, беременность, перинатальные осложнения

#### Summary

In recent years, in the pathogenesis of metabolic syndrome (MS), great importance has been attached to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and violation of the intestinal microbial-tissue complex. This review summarizes current data on possible pathophysiological mechanisms that link NAFLD, pregnancy, and intestinal microbiota disorders. The clinical consequences of NAFLD influence on pregnancy and development of obstetric complications and adverse perinatal outcomes are analyzed.

Keywords: metabolic syndrome (MetS), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), intestinal microbial-tissue complex, pregnancy; adverse perinatal outcomes

Метаболический синдром (МС) представляет собой чрезвычайно важную социальную и медицинскую проблему. Несмотря на значительное число имеющихся научных исследований, заметные достижения в понимании патогенетических звеньев развития МС, до настоящего времени остается достаточно много нерешенных вопросов, касающихся причин его возникновения, прогрессирования, лечения и профилактики. Распространенность МС среди населения разных стран колеблется от 5 до 45% [1]. У женщин МС развивается в 2,4 раза чаще, чем у мужчин [2]. По данным разных авторов, встречаемость МС у женщин детородного возраста составляет 7,6–15,7%, увеличиваясь с возрастом [3, 4].

В последние годы отмечен неуклонный рост распространенности МС среди беременных женщин. Группой ученых из Бразилии на основании выборочного анализа более 27 научных статей за период с 1988 по 2015 гг установлено значительное увеличение числа беременных женщин с МС от 3% до 42% [5]. В связи с этим не вызывает сомнения, что МС занимает важное место в структуре экстрагенитальной, прежде всего кардиоваскулярной и эндокринной, патологии [6, 7, 8].

Актуальность проблемы МС у беременных и женщин фертильного возраста обусловлена его влиянием как на течение беременности и родов, так и на состояние здоровья женщин в последующем. В ряде исследований было показано, что у женщин с имеющимся в анамнезе МС или МС, появившимся во время беременности, чаще развиваются акушерские осложнения и неблагоприятные перинатальные исходы [9, 10]. В исследовании (SCOPE), проведенным с 2004 по 2011 гг. с участием более 5500 женщин, установлено, что протекание беременности на фоне МС приводит к таким осложнениям, как прерывание беременности, преэклампсия, преждевременные роды [11]. По данным ряда авторов, у беременных с МС чаще возникает необходимость в проведении операции кесарева сечения, нередко сопровождающейся послеоперационными осложнениями, такими как кровотечение, тромбоэмболии, присоединение инфекций. Кроме того, установлено, что у беременных с МС повышается риск развития макросомии плода, синдрома внезапной смерти плода, ряда врожденных аномалий плода [12].

Механизмы, объясняющие возникновение гестационных осложнений у женщин с МС, до конца не изучены. Имеются доказательства, свидетельствующие о значении в их развитии процессов инсулинорезистентности (ИР), хронического системного воспаления (ХСВ), эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, а также появление повышенной агрегации и адгезивной способности тромбоцитов и нарушений в системе коагуляции и фибринолиза [13].

Известно, что на фоне беременности происходят физиологические сдвиги, напоминающие МС. Эти метаболические изменения связаны с действием продуцируемых плацентой и поступающих в кровь женщины эстрогенов, прогестерона, пролактина и плацентарного лактогенного гормона [14]. Во время беременности в крови женщины наблюдается

также увеличение концентрации инсулина, достигающей своего максимума к 28–32 неделе. При этом к концу 2 триместра беременности отмечается почти двукратное уменьшение чувствительности к инсулину с последующим ее возвращением к норме в послеродовом периоде. Таким образом, при беременности всегда развивается физиологическая ИР. Однако необходимо знать об отсутствии четких границ между физиологической и патологической ИР и помнить, что возможна трансформация физиологической ИР в патологическую [15].

До настоящего времени нет однозначных ответов на многие вопросы, связанные с проблемой «МС и беременность». Почему у части женщин на фоне беременности индуцируется МС? Есть ли особенности в диагностике МС у беременных с учетом развития при беременности многих физиологических процессов (инсулинорезистентность, гиперлипидемия и др.)? Как вести беременность и роды у женщин с МС? Каковы принципы наблюдения за женщинами с МС в послеродовом периоде?

**Целью настоящего обзора** явилось освещение современных данных, касающихся гастроэнтерологических аспектов развития МС у беременных.

В последние годы получены доказательства, свидетельствующие, что изменение микробиоты кишечника и нарушение проницаемости кишки могут играть важную роль в развитии МС у женщин в перинатальный период. Однако в настоящее время имеются лишь единичные экспериментальные и клинические исследования, посвященные этой проблеме. На беременных свиноматках было показано резкое нарушение структурно-функционального гомеостаза микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК) на разных стадиях эксперимента. Продемонстрировано наиболее выраженное снижение количества бактерий и их альфа-форм на 3 день лактации. В этот же период установлено самое существенное разнообразие протеобактерий, фузобактерий и наиболее высокое содержание бактероидов, шигелл и фузобактерий на фоне достоверного уменьшения числа осциллоспир. У свиноматок на разных сроках эксперимента, особенно во вторую половину гестации и ранний лактационный период, выявлены значимые изменения фекального уровня короткоцепочечных жирных кислот (ацетата, бутирата), маркеров проницаемости кишки (зонулина), липокалина-2, а также плазменной концентрации эндотоксина, про- и противовоспалительных факторов (интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а), ИЛ-10), свидетельствующие о выраженных нарушениях МТКК, приводящих к метаболическим сдвигам, играющим важную роль в развитии МС [16].

Необходимо отметить, что изменения МТКК при беременности могут быть обусловлены не только метаболическими и гормональными сдвигами, но и другими факторами, в частности характером питания. В экспериментальном исследовании на беременных свиноматках, получавших высококалорийную диету, были выявлены значительные изменения в количественном и качественном составе микробиоты толстой кишки, а также в содержании микробиото-зависимых метаболитов

(короткоцепочечные жирные кислоты, NH3-N, индол, скатол, биоамины). Установлено, что преобладающими типами в просвете толстой кишки были в разной степени фирмикуты, бактероиды, протеобактерии, актинобактерии, спирохеты, тенерикуты. Среди родов просветной микробиоты у беременных свиноматок доминировали лактобактерии, трепонемы, руминококки, клостридии, превотеллы. Авторами обнаружено, что богатство и разнообразие бактерий в просвете толстой кишки экспериментальных животных уменьшались к 3 триместру беременности. Кроме того, в работе получены факты, свидетельствующие об увеличении в просвете толстой кишки беременных свиноматок, потребляющих высококалорийную диету, бактериальных метаболитов, ассоциированных с обменом азота [17].

Патогенетические механизмы, связывающие МС и беременность у человека, начали исследоваться относительно недавно [18, 19]. Установлено, что у беременных с увеличением срока гестации наблюдаются повышение массы висцеральной жировой ткани, уровня лептина, инсулина, липидов, гликированного гемоглобина, ИР [20]. Показано, что состав и разнообразие микробиоты кишечника в ранние сроки беременности практически не отличаются от небеременных женщин. Однако по мере развития беременности почти у 70% женщин регистрируется рост числа условно-патогенных микроорганизмов. Наиболее выраженные изменения касаются ключевых бактерий - фирмикутов и бактероидов [21]. Результаты ряда исследований указывают, что на поздних сроках беременности отмечается увеличение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-2, ФНО-а) в сыворотке крови, жировой ткани, плаценте, а также в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, свидетельствующее об активации ХСВ [22]. Насколько выявленные изменения в МТКК являются физиологическими до конца не известно. Существует предположение, что их можно рассматривать в качестве адаптационных механизмов, обеспечивающих накопление липидов для обеспечения адекватного запаса энергии в период беременности и лактации [19, 22, 23].

В настоящее время развитие МС у беременных рассматривается с позиций оценки роли неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), являющейся конечной точкой сложного сочетания дисфункции жировой ткани с повышенным липолизом и ИР, дефектами печеночного клиренса липидов, de novo печеночным липогенезом, липотоксичностью с окислительным стрессом и митохондриальной дисфункцией [24].

Распространенность НАЖБП в развитых странах увеличивается с каждым годом и достигает примерно 20% у женщин детородного возраста [25]. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что НАЖБП диагностируется у 10–15% беременных женщин [26], что объясняется увеличением числа женщин старшей возрастной группы, а также женщин с ожирением [27].

На современном этапе нет прямых доказательств, что беременность может повышать риск возникновения НАЖБП [28, 29]. Однако имеются указания,

что в патогенезе НАЖБП при беременности играют роль физиологические и патологические колебания эстрогенов и быстрое изменение веса женщин [24]. Предполагают также, что развитие НАЖБП у беременных может быть связано с ИР, обусловленной как самой беременностью, так и изначально существующим избыточным весом, и ожирением [30].

Установлено, что в основе ИР у беременных с ожирением лежат провоспалительные процессы и субклиническое воспаление [31, 32]. Механизмы ассоциации НАЖБП, ожирения, ИР и беременности до конца неясны. Существуют факты, доказывающие ее зависимость от расы и этнической принадлежности [3]. Выявлено, что лица монголоидной расы с НАЖБП имеют более низкий индекс массы тела (ИМТ), по сравнению с жителями западных стран [33]. В настоящее время связь НАЖБП, ожирения, ИР и беременности рассматривается через призму ХСВ вследствие повышенной продукции провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6) и адипокинов клетками жировой ткани и плаценты [34, 35]. Отмечено трехкратное увеличение в плаценте женщин с ожирением числа CD14+ и CD68+ макрофагов по сравнению с беременными, имеющими нормальный вес [36]. Ramsay J E. et al., в сыворотке крови беременных с ожирением [37] обнаружили более высокие концентрации лептина, С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ-6, уровень которых коррелировал с содержанием ФНО-а и ИЛ-6-мРНК, синтезируемых периферическими мононуклеарными клетками [36].

Тяжелая ИР, системное и плацентарное воспаление у беременных с ожирением приводят к изменениям эндокринной и иммунной функций. В последние годы эти изменения объясняют активацией врожденного иммунитета эндотоксинами, представляющими собой липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий. Показано, что у беременных женщин с ожирением выявляется двукратное повышение уровня эндотоксинов в сыворотке крови, коррелирующее со значительным увеличением концентрации СРБ и ИЛ-6, свидетельствующим об активации системного воспаления. Имеются также данные, что системное воспаление у беременных с ожирением сопровожлается развитием воспаления в клетках жировой ткани, характеризующимся накоплением CD68+ макрофагов с трехкратным повышением экспрессии генов макрофагальных маркеров CD68, EMR1 и CD14. Кроме того, в стромальных клетках сосудов отмечено увеличение экспрессии генов IL-6, TNF-α, IL-8 и моноцитарного хемотаксического белка-1 (МСР1), а также ЛПС-чувствительного CD14, толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и транслоцирующего цепи-ассоциированного мембранного белка 2 [38].

Установлено, что во время беременности может наступить клиническая манифестация ранее асимптомно протекающей НАЖБП [39].

Выявлено, что беременные с НАЖБП имеют более высокий риск развития гестозов, гестационного сахарного диабета (33% vs 10%), артериальной гипертензии (16% vs 4%) и различных акушерских осложнений: преэклампсии (25% vs 14%), преждевременных родов (9% vs 5–7%), послеродовых кровотечений (6% vs 3%), нарушений

маточно-плацентарного кровотока с задержкой роста плода (9% vs 4%). У женщин с НАЖБП чаще возникают показания к проведению операции кесарева сечения [39, 40].

Патофизиологические механизмы влияния НАЖБП на перинатальное состояние матери и плода четко не определены. Считают, что ассоциированная с НАЖБП инсулинорезистентность, приводя к активации симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, дисфункции эндотелия со снижением синтеза NO и ухудшением сосудистой релаксации, может способствовать развитию гипертонии и гипертензивных осложнений [41]. Патогенез преэклампсии у беременных в настоящее время рассматривается с позиций оценки гормонов жировой ткани. Развитие преэклампсии некоторые авторы связывают с дисбалансом лептина и других адипокинов [42, 43]. Установлено, что у женщин с тяжелым ожирением низкая концентрация в сыворотке крови адипонектина и лептина в І триместре беременности является предиктором развития преэклампсии [44].

В ряде исследований было показано, что у беременных с НАЖБП отмечается повышенный риск преждевременных родов [45]. Недавно полученные факты свидетельствуют о связи этого риска с увеличением в сыворотке крови беременных с НАЖБП уровня желчных кислот, которые в большей степени, по сравнению с концентрацией аспартатаминотрансферазы, могут выступать в качестве прогностических маркеров преждевременных родов и состояния плода. В эксперименте на мышах было обнаружено, что восстановление гомеостаза желчных кислот путем активации фарнезоидного X-рецептора (FXR) значимо снижает риск возникновения преждевременных родов и улучшает показатели выживаемости новорожденных животных [46].

НАЖБП является одним из основных факторов риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД), являющегося наиболее распространенной патологией у беременных [47, 48]. Необходимо отметить, что в настоящее время накоплены факты, позволяющие говорить о существовании двунаправленной взаимосвязи между НАЖБП и ГСД.

С одной стороны, было показано, что у женщин с НАЖБП, диагностированной в первом триместре беременности, во 2 триместре более часто выявляется дисгликемия и ГСД [49]. С другой стороны, установлено, что наличие в анамнезе женщин ГСД повышает впоследствии риск развития НАЖБП [50]. Патофизиологические механизмы ассоциации ГСД и НАЖБП до конца не определены. По мнению ряда авторов, эта связь может быть обусловлена адипокин- и гепатокин-опосредованным ответом. Результаты, полученные Lee SM et al., свидетельствуют, что низкая концентрация адипонектина и высокий уровень селенопротеина-р у беременных являются независимыми предикторами тяжести НАЖБП и возникновения в поздние сроки беременности ГСД [49, 51].

В ряде исследований продемонстрировано, что ГСД у беременных с НАЖБП связан с повышенным риском развития неблагоприятных акушерских исходов: преэклампсии, кесарева сечения, преждевременных родов и низкого веса при рождении [45].

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать заключение о важной роли нарушений МТКК и НАЖБП в развитии МС у беременных, остающегося до настоящего времени актуальной медицинской проблемой, значимость которой обусловлена влиянием МС на течение беременности и исходы родов. Кроме того, и после родов МС является основополагающим фактором, определяющим состояние здоровья женщины. Патофизиологические звенья двунаправленной связи «МС и беременность» до конца неясны. Однако анализ имеющихся на данный момент времени научных данных, позволяет нам заключить, что как в развитии МС у беременных, так и в патогенезе акушерских осложнений у женщин с МС, ключевую роль играют нарушения МТКК и структурно-функциональные изменения печени, требующие своевременной адекватной коррекции. Женщинам репродуктивного возраста с МС должно до планируемой беременности осуществляться тщательное обследование и консультирование с последующим составлением индивидуальной лечебно-профилактической программы, направленной на оптимизацию метаболического злоровья.

### Литература | References

- Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. Curr Hypertens Rep. 2018; 20(2):12.
- 2. Lee C, Tsenkova VK, Boylan JM, et al. Gender differences in the pathways from childhood disadvantage to metabolic syndrome in adulthood: An examination of health lifestyles. SSM Popul Health. 2018;4: 216–224.
- 3. Ramos RG, Olden K. The prevalence of metabolic syndrome among US women of childbearing age. Am J Public Health. 2008; 98(6):1122–1127.
- Szostak-Węgierek D, Waśkiewicz A, Piotrowski W, et al. Metabolic syndrome and its components in Polish women of childbearing age: a nationwide study [published correction appears in BMC Public Health. 2017 Sep 22;17 (1):736]. BMC Public Health. 2017;18(1):15.
- 5. Tavares HP, Arantes MA, Tavares SB, et al. Metabolic Syndrome and Pregnancy, Its Prevalence, Obstetrical and

- Newborns Complications. Open Journal of Obstetrics and Gynecology 2015; 5(11) 618–625.
- Dorobantu M, Onciul S, Tautu OF, et al. Hypertension and Ischemic Heart Disease in Women. Curr Pharm Des. 2016; 22(25):3885–3892.
- Саликова С. П. Аритмии у беременных: клиника, диагностика, лечение: автореферат дис. . . . кандидата медицинских наук. Оренбург, 1996. 15 с.
   Salikova S. P. Arrhythmias in pregnancy: clinical features, diagnosis, treatment: author's abstract of dis. . . . . candidate of medical Sciences. Orenburg, 1996. 15 p.
- 8. Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. Toxicol Sci. 2018;162(1):36–42.
- Santangeli L, Sattar N, Huda SS. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015; 29(3):438–448.

- Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stöckl Y, et al. Gestations diabetes (GDM) (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(Suppl 1):91–102.
- Grieger JA, Bianco-Miotto T, Grzeskowiak LE, et al. Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. PLoS Med. 2018;15(12): e1002710.
- 12. *Хромылев А. В.* Метаболический синдром и беременность. Ожирение и метаболизм. 2014;(2): 3–7. *Khromylev A. V.* Metabolic syndrome and pregnancy. Obesity and metabolism. 2014;(2): 3–7.
- Хромылев А. В., Макацария А. Д. Патогенетические механизмы тромбоэмболических осложнений метаболического синдрома у беременных. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014;1:68–73.
  - Khromylev A. V., Makatsaria A. D. Pathogenetic mechanisms of thromboembolic complications of metabolic syndrome in pregnant women. Obstetrics, gynecology and reproduction. 2014;1:68–73.
- Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, et al. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. Front Physiol. 2018; 9:1091.
- Шварц В. Я. Воспаление жировой ткани (часть 5).
   Взаимосвязь с физиологической инсулинорезистентностью. Проблемы эндокринологии. 2011;6, 64–70.
  - *Shvartz V. Ya.* Inflammation of adipose tissue (part 5). Relationship with physiological insulin resistance. Problems of endocrinology. 2011;6: 64–70.
- Cheng C, Wei H, Yu H, et al. Metabolic Syndrome During Perinatal Period in Sows and the Link With Gut Microbiota and Metabolites. Front Microbiol. 2018;9:1989.
- 17. Kong XF, Ji YJ, Li HW, et al. Colonic luminal microbiota and bacterial metabolite composition in pregnant Huanjiang mini-pigs: effects of food composition at different times of pregnancy. Sci Rep. 2016;6:37224.
- Salzer L, Tenenbaum-Gavish K, Hod M. Metabolic disorder of pregnancy (understanding pathophysiology of diabetes and preeclampsia). Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29(3):328–338.
- 19. *Chassaing B, Gewirtz AT.* Gut microbiota, low-grade inflammation, and metabolic syndrome. Toxicologic Pathology. 2014; 42:49–53.
- Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. American Journal of Clinical Nutrition. 2008; 88:894–899.
- Santacruz A, Collado MC, Garcia-Valdes L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. The British Journal of Nutrition. 2010; 104:83–92.
- 22. Cani PD, Osto M, Geurts L, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. Gut microbes. 2012; 3:279–288.
- Edwards SM, Cunningham SA, Dunlop AL, Corwin EJ.
   The Maternal Gut Microbiome During Pregnancy. MCN Am J Matern Child Nurs. 2017;42(6):310–317.
- Hershman M, Mei R, Kushner T. Implications of nonalcoholic fatty liver disease on pregnancy and maternal and child outcomes. Gastroenterol Hepatol (NY). 2019; 15:221–8.
- 25. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver

- disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64:73–84.
- 26. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2:901–10.
- 27. Azzaroli F, Mazzella G, Marchesini G, et al. Fatty liver in pregnancy: a narrative review of two distinct conditions. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;14(2):127–135.
- 28. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. J Hepatol. 2016;64:933–45.
- Garcia-Romero CS, Guzman C, Cervantes A, et al. Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. Ann Hepatol. 2019; 18:553–62.
- Stupin JH, Arabin B. Overweight and Obesity before, during and after Pregnancy: Part 1: Pathophysiology, Molecular Biology and Epigenetic Consequences. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014;74(7):639–645.
- 31. Reynolds RM, Allan KM, Raja EA et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardio-vascular event in adult off spring: follow-up of 1323275 person years. BMJ 2013; 347: f4539.
- 32. Salem SY, Kessous R, Pariente G et al. Obesity in pregnancy: whats next? Long-term cardiovascular morbidity in a follow-up period of more than a decade. Am J Obstet Gynecol 2014; 210 (1. Suppl.): S45, S68.
- 33. Herath RP, Siriwardana SR, Ekanayake CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and pregnancy complications among Sri Lankan women: A cross sectional analytical study. PLoS One. 2019;14(4): e0215326.
- 34. *Martino J, Sebert S, Segura MT, et al.* Maternal Body Weight and Gestational Diabetes Differentially Influence Placental and Pregnancy Outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(1):59–68.
- 35. Pantham P, Aye IL, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. Placenta. 2015;36(7):709–715.
- 36. Challier JC, Basu S, Bintein T, et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. Placenta. 2008;29(3):274–281.
- 37. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, et al. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(9):4231–4237.
- 38. Basu S, Haghiac M, Surace P, et al. Pregravid obesity associates with increased maternal endotoxemia and metabolic inflammation. Obesity (Silver Spring). 2011;19(3):476–482.
- Sarkar M, Grab J, Dodge JL, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. J Hepatol. 2020; S0168–8278(20)30215–4.
- 40. Макаров И.О., Боровкова Е. И., Казаков Р. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у беременных с ожирением «Акушерство, гинекология, репродукция», 2012, т. 6, № 4. с. 18–21 Макагоv І. О., Borovkova Е. І., Kazakov R. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in obese pregnant women "Obstetrics, gynecology, reproduction", 2012, vol. 6, no. 4, pp. 18–21.
- 41. Zhou M-S, Schulman IH, Zeng Q. Link between the reninangiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease. Vasc Med 2012;17(5):330–341.
- 42. Park MJ, Lee DH, Joo BS, et al. Leptin, leptin receptors and hypoxia-induced factor-1α expression in the placental bed of patients with and without preeclampsia during pregnancy. Mol Med Rep. 2018;17(4):5292–5299.

- 43. Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. J Cell Mol Med. 2018;22(2):716–727.
- 44. Thagaard IN, Hedley PL, Holm JC, et al. Leptin and Adiponectin as markers for preeclampsia in obese pregnant women, a cohort study. Pregnancy Hypertens. 2019;15:78–83.
- 45. *Hagström H*, *Höijer J*, *Ludvigsson JF*, *et al*. Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2016;36(2):268–274.
- You S, Cui AM, Hashmi SF, et al. Dysregulation of bile acids increases the risk for preterm birth in pregnant women. Nat Commun. 2020;11(1):2111.
- Lavery JA, Friedman AM, Keyes KM, et al. Gestational diabetes in the United States: temporal changes in prevalence rates between 1979 and 2010. BJOG. 2017;124(5):804–813.

- 48. Law KP, Zhang H. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China. Clin Chim Acta. 2017;468:60–70.
- Lee SM, Kwak SH, Koo JN, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2019;62(2):238–248.
- 50. Ajmera VH, Gunderson EP, VanWagner LB, Lewis CE, Carr JJ, Terrault NA. Gestational diabetes mellitus is strongly associated with non-alcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol. 2016;111(5):658–664.
- Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. Metabolism. 2015;64(6):756-764.