

## БЕРЕМЕННОСТЬ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Дзугкоев С.Г., Тедтоева А.И., Дзугкоева Ф.С. Можаяева И.В., Маргиева О.И.

*Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН, Владикавказ, e-mail: patbiochem@mail.ru*

**В статье представлен анализ современных данных литературы, свидетельствующих о роли метаболических нарушений в развитии гестационного сахарного диабета (ГСД) у беременных и метаболического синдрома – предшественника сахарного диабета (СД) типа 2. Выявляется инсулинорезистентность (ИР), гипергликемия, повышение в сыворотке крови общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности - атерогенных липопротеинов (ЛП) и кетоновых тел. Нарушения углеводного, липидного и аминокислотного обменов в организме беременной играют патогенетическую роль в развитии гемодинамических изменений, фетопатии, патологии плода и новорожденного. Учитывая вышеизложенное, является весьма актуальным своевременное выявление факторов риска патологии матери и плода, что предполагает необходимость адекватного мониторингирования клинического состояния беременной и проведение исследований биохимических параметров крови. Все это необходимо учитывать в деятельности соответствующих ЛПУ.**

Ключевые слова: ГСД, беременность, инсулинорезистентность, метаболический синдром, фетопатия.

## PREGNANCY AND DIABETES

Dzugkoev S.G., Tedtoeva A.I., Dzugkoeva F.S., Mozhaeva I.V., Margieva O.I.

*Federal State Institution of Science Institute for Biomedical Research Vladikavkaz Scientific Center RAS, Vladikavkaz, e-mail: patbiochem@mail.ru*

**The article presents an analysis of the current literature data, showing the role of metabolic disorders in the development of gestational diabetes mellitus (GDM) in pregnant women and the metabolic syndrome - a precursor of diabetes mellitus (DM) type 2. Revealed insulin resistance (IR), hyperglycemia, increased serum total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol -aterogennyh lipoprotein (LP) and ketone bodies. Disturbances of carbohydrate, lipid and amino acid metabolism in the body of a pregnant play a pathogenetic role in the development of hemodynamic changes fetopathy, pathology of the fetus and newborn. Considering the above, it is a very topical early identification of risk factors for diseases of mother and fetus, which implies the need for adequate monitoring of the clinical condition of the pregnant woman and research biochemical blood parameters. All this must be taken into account in the work of appropriate health facilities.**

Keywords: GDM, pregnancy, insulin resistance, metabolic syndrome, fetopathy.

Ежегодно в мире из 200 млн беременных женщин благополучные роды отмечаются лишь в 20% случаев. Однако довольно часто беременность и роды протекают с осложнениями, связанными не только с акушерской патологией [24]. С учетом прогрессивного увеличения частоты хронических заболеваний среди молодого населения беременность в современном мире является неким детектором уровня здоровья у женщин детородного возраста. В свете современных данных беременность представляет собой физиологический стрессовый тест для  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и является для организма «диабетогенным фактором». Синтез плацентой стероидных гормонов (плацентарного лактогена, эстрогенов, прогестерона), а также повышение образования кортизола корой надпочечников при одновременном изменении метаболизма и тканевого эффекта инсулина, ускоренное его разрушение почками и активация инсулиназы плаценты приводят во время беременности к состоянию физиологической инсулинорезистентности

(ИР) с компенсаторной гиперинсулинемией. Последствием ИР и недостаточной секреции инсулина для ее преодоления является повышение концентрации в плазме крови глюкозы, свободных жирных кислот, некоторых аминокислот и кетонов. Каждый из этих показателей, в свою очередь, сопоставим с массой тела новорожденного и в некоторых случаях – с неблагоприятным исходом беременности. Кроме того, к факторам, определяющим развитие патологической ИР, относятся генетические дефекты, приводящие к изменению чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях (мутация генов субстрата инсулинового рецептора – СИР-1, гликогенсинтазы, гормончувствительной липазы,  $\beta$ -адренорецепторов, разобщающего протеина UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина – инсулин-рецепторная резистентность, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы – GLUT-4 – в мышечной ткани. У 1,6–38% беременных с ГСД выявляются специфические моноклональные антитела (АТ) – GAD к  $\beta$ -клеткам, инсулину и HLA DR3, DR4, которые обычно присущи людям с генетическим риском развития СД типа 1 (СД1). В развитии ИР определенная роль принадлежит также фактору некроза опухоли- $\alpha$  [33]. С точки зрения перспективы развития диабета при беременности сохранение толерантности к глюкозе зависит от присутствия достаточного запаса материнских бета-клеток и их реактивности. При нормальной беременности чувствительность к инсулину уменьшается вдвое, а выделение инсулина после приема пищи увеличивается [32; 34]. Первый случай гестационного сахарного диабета, закончившийся, кстати, смертью матери и плода, был описан в Берлине в 1823 г. Н. Vennewitz и определен как одно из нарушений, связанных с беременностью. Спустя 106 лет М. Дункан выступил перед Обществом акушеров в Лондоне с докладом о послеродовом диабете и сообщил о высокой смертности детей и матерей при этом осложнении. Однако сам термин «ГСД» появился в медицинской литературе лишь в 1961 г., и впервые его употребил J. O'Sullivan [2]. Гестационный сахарный диабет развивается при неспособности повысить секрецию инсулина до уровня, достаточного, чтобы противостоять этому физиологическому снижению чувствительности к инсулину и поддерживать эугликемию. Проявления сниженной функции бета-клеток могут сохраняться у некоторых беременных и в послеродовом периоде [26].

Физиологическое снижение толерантности к глюкозе и снижение чувствительности к инсулину приводит к мобилизации нейтрального жира (ТАГ), что и сопровождается увеличением содержания свободных жирных кислот [1]. Неполное окисление жирных кислот из-за нарушения цикла лимонной кислоты при дефиците утилизации глюкозы приводит к кетогенезу [21; 22]. Кетоновые тела выполняют энергозамещающую функцию. Таким образом, любая физиологическая беременность является фактором,

предрасполагающим к развитию сахарного диабета, характеризующимся нарушением углеводного и липидного обменов. В этих условиях выявляется снижение микроциркуляторной гемодинамики и нарушение транспортного механизма для гормона [11; 27]. Авторы предполагают, что в глюкозотранспортных молекулах подавляется нормальное фосфорилирование белков. Этот пострецепторный дефект может быть связан с ожирением, возникшим еще до беременности и в дальнейшем проявившимся в диабете беременных. Постепенный рост как инсулинорезистентности, так и изменение характера секреции инсулина проявляются гиперинсулинемией, приводящей к увеличению синтеза жира у матери и плода [15].

Из изложенного выше становится понятно, что среди эндокринных заболеваний у женщин наиболее неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию оказывает сахарный диабет (СД). Он осложняет течение беременности и родов, приводит к множественному повреждению органов развивающегося плода – диабетической фетопатии (ДФТ) и значительным нарушениям адаптации новорожденного в раннем постнатальном периоде. В последние годы отмечается рост заболеваемости СД, особенно среди детей и лиц юношеского возраста, которые составляют наиболее тяжёлый контингент в акушерской практике. По данным статистики, около 6% всех больных сахарным диабетом (СД) приходится на женщин репродуктивного возраста. Различными формами сахарного диабета страдает 14% от общего числа беременных ежегодно, и тенденции к снижению показателя не наблюдается [6]. Проблема сахарного диабета и беременности является актуальной не только для врачей-акушеров, но и эндокринологов и неонатологов. Развитие СД при беременности опасно большим числом акушерских осложнений [23]. Увеличение числа беременных с данной патологией связано с резким ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД) и улучшением качества диагностики [3; 36].

Из данных литературы следует, что гестационный сахарный диабет (ГСД) является одним из наиболее частых осложнений течения беременности, сопровождается нарушением углеводного и липидного обменов. Метаболические нарушения, происходящие при каждой физиологической беременности, могут в ряде случаев привести к нарушению выработки инсулина в ответ на инсулинорезистентность и к развитию ГСД [16]. Чаще всего гестационный сахарный диабет встречается у тучных женщин, при наличии диабета у родственников и отягощенном акушерском анамнезе. В развитии ГСД одним из этиологических факторов могут быть мутации одного или нескольких генов, и именно генетическая гетерогенность обуславливает генетический полиморфизм [13; 14; 17; 20; 29; 30; 35; 39].

Инсулинорезистентность – не единственная причина возникновения гестационного диабета. Постепенное снижение секреции инсулина, особенно на фоне нагрузки глюкозой, преобладание связанного инсулина играют значительную патогенетическую роль. Последствием инсулинорезистентности и сниженной секреции инсулина является нарушение метаболизма глюкозы, жирных кислот, некоторых аминокислот и образование кетоновых тел, окислительный стресс. Повышение уровня каждого из этих показателей, в свою очередь, коррелирует с весом новорожденного и в некоторых случаях с неблагоприятным исходом беременности.

Данными, полученными в нашей лаборатории, установлено, что на фоне нарушенного метаболизма глюкозы и повышения концентрации гликированного гемоглобина у больных СД типа 1 происходит нарушение аэробных процессов окисления, образование АФК, особенно супероксид анион радикала ( $O_2^-$ ) на уровне III компонента ЦПЭ и развитие системного окислительного стресса [7-10].

В последние годы увеличивается частота так называемых ятрогенных вариантов ГСД, обусловленных приемом беременными больших доз глюкокортикоидов в связи с системными коллагенозами, заболеваниями крови, аллергической реактивностью организма и бронхиальной астмой. Кроме того, J. Lipshitz и соавт. (1978) впервые был описан так называемый токолитический вариант ГСД, опосредованный способностью  $\beta$ -адреномиметиков усиливать мобилизацию гликогена в печени. Частота ГСД после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), по данным В. Краснопольского и соавт. [18], составляет 12,6%, что значительно выше общепопуляционных показателей по РФ. Вероятные причины более частого развития ГСД в этой группе, как традиционные факторы риска (ФР), следующие: возраст, ожирение, отягощенная по СД наследственность, гиперандрогения, многоплодие, применение препаратов эстрогенов и индукция овуляции (эндогенная гиперэстрогения) в программе ЭКО. А. Mayer и соавт. (2005) [38] рассматривают широкую распространенность ГСД при беременности, наступившей в результате ЭКО, как следствие применения агониста гонадотропного релизинг-гормона – трипторелина ацетата или диферилина.

Существуют три типа гестационного диабета с различной значимостью для беременности: нарушенная толерантность глюкозы, предшествующая беременности, но ранее не диагностированная; вызванная беременностью непереносимость глюкозы; и редко ранняя фаза инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) - фаза деструкции аутоимунными антителами бета-клеток. После родов у женщин с СД I типа сохраняется нарушенная переносимость глюкозы (НПГ) или инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗСД). У женщин с СД II типа может быть нормальная переносимость глюкозы, но высокий риск

ИНЗСД в будущем, а при III типе может развиться ИЗСД, как правило, в течение 2 лет [26]. Встречаются женщины с недиагностированным нарушением переносимости глюкозы или ИНЗСД и другие представители, у которых непереносимость глюкозы вызвана наступлением беременности. В каждой популяции беременных женщин баланс клинических проявлений зависит от преобладания НПП, ИНЗСД и демографических особенностей. В популяции с высоким преобладанием НПП и ИНЗСД гестационный сахарный диабет совместим с повышенной перинатальной смертностью и заболеваемостью, что может быть улучшено лечением [31]. Последующий диабет у матери возникает быстро, а у ребенка заболевание развивается еще чаще и в раннем возрасте [40]. В популяции с низким преобладанием НПП и ИНЗСД влияние гестационного сахарного диабета на исход беременности менее заметно, прогрессирование будущего диабета случается реже, и последствия для ребенка менее вероятны. Для первых важен скрининг и диагноз в первом триместре беременности; для последних необходим скрининг в конце второго триместра, чтобы установить непереносимость глюкозы, вызванной беременностью.

Физиологическая беременность характеризуется двумя главными изменениями в гомеостазе глюкозы. Первое — это непрерывная передача глюкозы к эмбриону, плоду и плаценте. Трансплацентарный транспорт глюкозы осуществляется транспортерами глюкозы (ГЛЮТ), главным образом ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-3. Из-за утилизации глюкозы плодом и плацентой для матери беременность можно охарактеризовать как состояние «ускоренного голодания» в результате более быстрого снижения уровня глюкозы. В этом периоде липолиз и кетогенез активированы [5; 28; 33]. Второе — это отмечаемое со II триместра беременности снижение чувствительности тканей к инсулину, или инсулинорезистентность. При этом инсулинорезистентность во время беременности отражается на метаболизме как глюкозы, так и липидов. В метаболизме глюкозы отмечается резистентность к стимулирующему влиянию инсулина на утилизацию глюкозы скелетной мускулатурой и жировой тканью, а также к подавляющему влиянию инсулина на продукцию эндогенной глюкозы печенью. Вышеуказанные изменения происходят как у женщин с нормальной массой тела, так и у беременных пациенток с индексом массы тела (ИМТ) более 29,9 кг/м<sup>2</sup>.

Во время беременности, по мере созревания плаценты, постепенно нарастает инсулинорезистентность. Основную роль в этом процессе играют фетоплацентарные гормоны (плацентарный лактоген и прогестерон) и гормоны матери (кортизол, эстрогены, пролактин), концентрация которых в крови также возрастает с увеличением сроков беременности. Этот процесс компенсируется повышением продукции и снижением клиренса эндогенного инсулина матери. Инсулинорезистентность усугубляется увеличением калорийности принимаемой матерью пищи, снижением физической активности и прибавкой

веса. При наличии эндогенных факторов, таких как наследственная предрасположенность к СД I типа, ожирение и т.д., секреция инсулина, скорее всего свободного, становится недостаточной для преодоления инсулинорезистентности, что и приводит к появлению гипергликемии. Фактором риска развития ГСД является и метаболический синдром (МС), который представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит ИР и компенсаторная гиперинсулинемия [12]. Частота развития ГСД на фоне МС, по данным литературы, составляет 1-14%. Известно, что наличие ожирения и избыточной массы тела увеличивает риск перехода физиологической ИР в патологическую, повышает частоту выявления дислипидемических изменений и нарушений углеводного обмена во время беременности. Интересен тот факт, что более чем у половины повторнородящих женщин отмечается связь возникновения или прогрессирования ожирения с предыдущими беременностями. Существует мнение, что при ГСД подавляется нормальное фосфорилирование белков, которое происходит в глюкозотранспортных молекулах. Этот пострецепторный дефект может быть связан с ожирением, возникшим еще до беременности и в дальнейшем проявившимся в виде ГСД [16]. В настоящее время до конца не выяснена роль пролактина в регуляции энергетического баланса, жирового и углеводного обменов [4]. Гиперпролактинемия, в том числе и фармакологическая, может приводить к нарастанию содержания глюкозы опосредованно через лептин [25; 37]. Участие лептина в регуляции обмена глюкозы интенсивно изучается. В норме лептин регулирует чувство насыщения. Однако при МС, несмотря на повышение его содержания в крови, утрачивается чувствительность гипоталамических центров к нему и развивается относительная лептинорезистентность. Лептин, подобно инсулину, влияет на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и симпатическую нейрогуморальные системы. Было обнаружено, что лептин может оказывать тормозящее действие на фосфорилирование тирозина в составе тирозинкиназы - субстрата инсулинового рецептора (IRS-1) в мышечной ткани. В жировой ткани лептин может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы (аутокринное действие) [19; 25]. Кроме того, гиперпролактинемия, ведущая к гипоэстрогении, может вызывать изменения липидного спектра, аналогичные нарушениям у здоровых женщин в период менопаузы: увеличение содержания общего холестерина сыворотки крови, повышение концентрации ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) с одновременным снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Перечисленные нарушения способствуют повышению атерогенности плазмы крови, увеличивают риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ожирения и СД.

Таким образом, беременность является фактором риска развития нарушений углеводного, липидного и аминокислотного обменов, в результате которых выявляется снижение утилизации глюкозы тканями - инсулинорезистентность, повышение в крови глюкозы, атерогенных липопротеинов и кетоновых тел. Эти изменения характерны для ГСД и метаболического синдрома, сопровождающихся патологией развивающегося плода. В связи с этим весьма актуальным является тщательное наблюдение и проведение клинико-лабораторных исследований у беременных с целью более раннего выявления факторов риска внутриутробного развития плода.

### Список литературы

1. Бороян Р.Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов. - 3-е изд. - М., 2008. - С. 39-43.
2. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты // Врач. - 2012. - № 9. - С. 2-5.
3. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра // Терапевтический архив. - 2014. - Т. 86, № 10. - С. 109-115.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. - Тверь : Триада, 2004. - 67с.
5. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. и др. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. - 2012. - № 4. - С. 4-10.
6. Джобава Э.М., Аминтаева Л.А., Алиева Д.Н. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных высокого риска. Современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты // Проблемы репродукции. - 2010. - № 6. - С. 98-103.
7. Дзгоева Ф.С., Гагагонова Т.М., Дзугкоева Ф.С., Кочисова З.Х., Кадзаева З.К., Хамицаева О.В. Роль свободнорадикального окисления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при хронической почечной недостаточности // Терапевтический архив. - 2010. - Т. 82, № 1. - С. 51-56.
8. Дзугкоев С.Г., Метельская В.А., Можяева И.В., Дзугкоева Ф.С. Влияние комплексного гомеопатического препарата, содержащего коэнзим Q, на показатели окислительного стресса и гемодинамики при экспериментальном сахарном диабете // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2010. - Т. 6, № 3. - С. 376-380.
9. Дзугкоев С.Г., Можяева И.В., Гиголаева Л.В., Тедгоева А.И., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Системный окислительный стресс и биохимические маркеры

повреждения внутренних органов // *Фундаментальные исследования*. - 2014. - № 7-3. - С. 478-481.

10. Дзугкоева Ф.С., Дзугкоев С.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в нарушении функции висцеральных органов и патогенетически обоснованный способ коррекции // *Фундаментальные исследования*. - 2010. - № 11-1. - С. 42-46.

11. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С. Некоторые механизмы корригирующего влияния эндогенных антиоксидантов на метаболические и гемодинамические нарушения при экспериментальном сахарном диабете // *Фундаментальные исследования*. - 2011. - № 11-3. - С. 499-502.

12. Диденко В.А. Метаболический синдром X: История вопроса и этиопатогенез // *Лабораторная медицина*. – 1999. – № 2. – С. 49-57.

13. Земляникина Л.И. Диагностическое и прогностическое значение определения белковых и стероидных гормонов при гипотрофии и крупном плоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 1986. - 24 с.

14. Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г., Болтовская М.Н. Гибридомы и моноклональные антитела в биотехнологии и медицине // *Итоги науки и техники ВИНТИ. Биотехнология*. - 1989. - Т. 20. - С. 3-126.

15. Караченцев Ю.И. Гестагенный сахарный диабет (обзор) // *Терапевтический архив*. – 2001. – Т. 8, № 10. – С. 201–208.

16. Костенко И.В. и др. Структура развития факторов риска, распространенность, диагностика и методы лечения гестационного сахарного диабета (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. - 2011. – Т. 7, № 2. – С. 534-541.

17. Кошелева Н.Г. Особенности течения и ведения беременности при сахарном диабете // *Сахарный диабет и беременность : материалы симпозиума*. - СПб., 1991. - С. 57-61.

18. Краснопольский В.И. Гестационный сахарный диабет – новый взгляд на старую проблему / под ред. В.И. Краснопольского, В.А. Петрухина, Ф.Ф. Бурумкуловой // *Акушерство и гинекология*. – 2010. - № 2. – С. 3–6.

19. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. - М., 2007. – 33 с.

20. Нельсон Д.Н. Диабет и беременность. - М. : Медицина, 1989. - С. 215-263.

21. Северин Е.С. Биохимия. - М. : ГЕОТАР-МЕД, 2003. – С. 428-432.

22. Страйер Л. Биохимия. - М. : Мир, 1985. - Т. 3. - С. 304-324.

23. Таджиева В.Д., Тетерина Н.Г., Измайлова Ф.А. и др. Роль скрытых форм сахарного диабета (СД) в невынашивании беременности // *Материалы I Регионального научного форума «Мать и Дитя»*. – Казань, 2007. – С. 152.



24. Шехтман М.М. Материнская заболеваемость и смертность при экстрагенитальной патологии // Акуш. и гинек. - 1996. - № 7. - С. 54–56.
25. Ben-Jonathan N. Focus on prolactin as a metabolic hormone / N. Ben-Jonathan, E.R. Hugo, T.D. Brandebourg // Trends Endocrinol. Metab.— 2006. – № 17 (3). – P. 110–116.
26. Domhorst A., Bailey P.C., Anyaoku V. et al. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. // Q J Med. - 1990. - № 284 (New Series 77). – P. 1219-28.
27. Dzugkoev S.G., Kaloeva M.B., Dzugkoeva F.S. Effect of Combination Therapy with Coenzyme Q10 on Functional and Metabolic Parameters in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2012. - Т. 152, № 3. - P. 364-366.
28. Garamvölgyi Z., Prohászka Z., Rigó Jr. J. [et al.] Increased circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) levels in gestational diabetes mellitus: a pilot study // Cell Stress and Chaperones. – 2015. – Vol. 20, № 4. - P. 257-281.
29. Haesler M.C.H., Hofman H.M.H., Kainer F. et al. Non-diabetic factor influencing the oral glucose tolerance test // Abstracts second international Graz-symposium on gestational diabetes. – Graz, 1992. - P. 30.
30. Hare J.W., Kahn C.R., Weir G.C. et al. Diabetes and pregnancy in Joslin Diabetes Mellitus. // Lea&Febiger, 1994. - P. 889- 899.
31. Huddle K., England M. & Nagar A. Outcome of pregnancy in diabetic women in Soweto, South Africa // Diabetic Med. - 1993. - № 10. - P. 290-294.
32. Kiihl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management // Diabetes. – 1991. - № 40 (Suppl 2). – P. 18-24.
33. Kirwan J. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy / J. Kirwan, S. Hauguel-De Mouzon, J. Lepercq et al. // Diabetes. – 2002. - № 51 (7). – P. 2207–13.
34. Kjos A. Gestational diabetes mellitus / A. Kjos, T. Buchanan // N Engl J Med. - 1999. - Vol. 341. - P. 1749-1756.
35. Kurishita M., Nakashima K., Kozu H. A retrospective study of glucose metabolism in mother of large babies // Diabetes Care. - 1994. - Vol. 17. - № 7. - P. 649-652.
36. Landon M. Obstetric management of pregnancies complicated by diabetes mellitus // Clin. Obstet. Gynecol. - 2000. - Vol. 43. - № 1. - P. 65-74.
37. Matsuda M., Mori T., Sassa S. et al. Chronic effect of hyperprolactinemia on blood glucose and lipid levels in mice // Life Science. – 1996. - № 58. – P. 1171–1177.
38. Mayer A., Lunenfeld E., Wiznitzer A. et al Increased prevalence of gestational diabetes mellitus in in vitro fertilization pregnancies inadvertently conceived during treatment with long-acting triptorelin acetate // Fertil. Steril. – 2005. - № 84 (3). – P. 789–92.

39. Montelongo A., Lasuncion A., Pallardo L.F., Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women // Diabetes. - 1992. - Vol. 41. - P. 1651-1659.
40. Pettitt D., Aleck K., Baird H., Carraher M., Bennett B. & Knowler W. Congenital susceptibility to NIDDM: Role of intrauterine environment // Diabetes. - 1988. - № 37. – P. 622-8.