Углеводный и жировой обмен при различном гестационном увеличении массы тела

К.м.н. В.Н. ПОКУСАЕВА[1]*, проф. Н.К. НИКИФОРОВСКИЙ[1], К.Б. ПОКУСАЕВА[1], М.О. ГАЛИЕВА[2], проф. Е.А. ТРОШИНА[3]

[1]ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России; [2] филиал №3 ГП №22 городской поликлиники №60, Москва; [3]ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Цель — выяснение характера связей между гестационным увеличением массы тела (ГУМТ) и состоянием углеводного и жирового обмена при беременности. Материал и методы. Проспективное когортное исследование, включавшее 85 беременных (15 — с недостаточным ГУМТ, 34 — с чрезмерным и 36 — с рекомендуемым) с одноплодной доношенной беременностью, без указаний на сахарный диабет и тяжелую соматическую патологию. Определение гестационного прироста массы, проведение теста толерантности к углеводам, исследование базальной и стимулированной секреции инсулина, липидограммы в I, II и III триместре. Результаты. По сравнению с женщинами, набравшими за беременность рекомендуемую массу тела, биохимический профиль пациенток с патологическим ГУМТ имеет следующие особенности. При чрезмерной прибавке в массе тела во II и III триместрах беременности отмечаются более высокие уровни базальной и стимулированной секреции инсулина, индекса HOMO-IR, концентрации ЛПНП ($p<0,05$). При недостаточной прибавке массы тела в I триместре регистрируется более высокий уровень глюкозы натощак, а в III триместре, наоборот, гликемия натощак, а также концентрация инсулина после стандартной углеводной нагрузки становятся ниже, чем в норме ($p<0,05$). Биохимические и гормональные показатели углеводного и жирового обмена изменяются вторично вслед за изменениями массы. Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что изменение чувствительности к инсулину с большой долей вероятности является следствием, а не причиной патологического увеличения массы тела.

Ключевые слова: гестационная прибавка массы тела, углеводный обмен, жировой обмен.

Carbohydrate and lipid metabolism in the patients differing in the degree of gestational body weight gain

V.N. POKUSAEVA, N.K. NIKIFOROVSKIY, K.B. POKUSAEVA, M.O. GALIEVA, E.A. TROSHINA

[1]Smolensk State Medical Academy, Russian Ministry of Health; [2]Municipal Polyclinic №60. Moscow filial branch №3 of Municipal Polyclinic №22; [3]Endocrinolgy Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aim. To elucidate the character of the relationship between gestational body weight gain (GBWG) and carbohydrate/lipid metabolism during pregnancy. Material and methods. This prospective cohort study enrolled 85 women with full-term sigleton pregnancy in the absence of signs of diabetes mellitus or severe somatic pathology including 15 ones with subnormal GBWG, 35 with excessive GBWG, and 36 with recommended GBWG. Detection of gestational body weight gain, carbohydrate tolerance test, measurement of baseline and stimulated insulin secreation, lipidograms obtained in the first, second, and third trimesters. Results. The biochemical profile in the patients with pathological GBWG has the following peculiarities in comparison with that of the women with recommended GBWG during pregnancy. The women with excessive GBWG in the second and third trimesters are characterized by enhanced levels of baseline and stimulated insulin secretion, high HOMO-IR index and LDLP concentration ($p<0.05$). The women with subnormal GBWG in the first trimester have a higher fasting blood glucose level whereas in the third trimester both fasting glycemia and insulin concentration in response to standard carbohydrate loading decrease to below the respective normal values ($p<0.05$). The biochemical and hormonal characteristics of carbohydrate and lipid metabolism undergo secondary changes following body mass variations. Conclusion. The results of this study show that changes in sensitivity to insulin are in all probability the consequence of pathological enhancement of body mass rather than its cause.

Key words: gestational body weight gain, carbohydrate metabolism, lipid metabolism.

Физиологическое течение беременности характеризуется прогрессивным увеличением массы тела. Основной вклад в гестационное увеличение массы тела (ГУМТ) вносят фетоплацентарный комплекс, растущие матка и молочные железы, накопление вне- и внутриклеточной жидкости, а также жировые отложения. Последний компонент является наиболее вариабельным, и, как правило, именно от него зависит адекватность прироста массы тела беременной. В норме в первой половине гестации жировая масса увеличивается на 3—4 кг, во второй — происходит липолиз с возвращением количества жира практически к исходным значениям [1]. Несоответствие между поступлением и расходованием энергии может нарушать физиологическое течение процессов образования и расходования жировых накоплений, что соответственно сопровождается недостаточным или чрезмерным увеличением массы

© Коллектив авторов, 2014

* e-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru

doi: 10.14341/probl201460435-42

тела женщины. В свою очередь на регуляцию углеводно-жирового обмена существенное влияние оказывают гормоны фетоплацентарного комплекса. При этом происходящие изменения исследователи определяют как «физиологическую инсулинорезистентность» — обменные процессы обеспечивают сохранение энергии в форме жировых отложений для нужд развивающегося плода [2, 3]. Важно отметить, что направленность метаболизма определяется не только гормонами фетоплацентарного комплекса, но и в некоторой степени исходным статусом женщины. Существует мнение, что у беременных с нормальной массой чувствительность тканей к инсулину прогрессивно снижается, и это способствует накоплению необходимых жировых запасов. При исходной инсулинорезистентности в начале беременности процесс носит противоположное направление, что препятствует ненужному накоплению жира у полных женщин [4, 5]. Однако необходимо подчеркнуть, что адаптационные возможности организма женщины не в состоянии компенсировать нарушения, связанные с чрезмерным поступлением энергии при неправильном питании беременной. Вне зависимости от ее исходной массы неадекватный энергобаланс ведет к избыточному синтезу жиров, что в конечном счете негативно сказывается на общей гестационной прибавке массы тела.

Вместе с тем остается не до конца ясным, как уровень гестационной прибавки массы отражается на состоянии обменных процессов. И являются ли патологические изменения липидного обмена, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к углеводам причинами неадекватного увеличения массы тела или, наоборот, чрезмерная/недостаточная прибавка массы тела при диетических нарушениях приводит к патологическим изменениям углеводного и жирового обмена. Исследований, посвященных этому вопросу, в отечественных источниках нам найти не удалось, а сведения, приведенные в зарубежных, не дают полного представления о модели этих изменений.

Для выяснения характера связей между ГУМТ и состоянием углеводного и жирового обмена мы провели проспективное когортное исследование, включавшее 85 беременных с исходно нормальной массой тела. 15 из них имели недостаточное ГУМТ, 34 — чрезмерное и 36 — рекомендуемое. При анализе использованы абсолютные значения гестационной прибавки массы, а также ее категории согласно рекомендациям IOM (2009): увеличение массы тела на 11,5—16 кг считали нормой, отклонения в меньшую сторону расценивали как недостаточное, в большую — как чрезмерное увеличение массы тела [6].

Все пациентки состояли на диспансерном учете в женских консультациях Смоленска в 2010—2011 гг. Критерии включения: одноплодная беременность, возраст старше 18 лет, прегравидарный индекс массы тела 18,5—24,9 кг/м^2, отсутствие указания на сахарный диабет и тяжелую соматическую патологию, регулярное диспансерное наблюдение во время беременности. Критерии исключения: прерывание беременности до 37 нед, гестационный диабет. Средний возраст пациенток составил 27,2±4,8 года. 56 (66,7%) из них были первородящими, 28 (33,3%) — повторнородящими.

Помимо стандартных клинико-лабораторных обследований, предусмотренных нормативными документами при диспансерном наблюдении за беременными, в 8—12, 24—26 и 32—33 нед гестации дополнительно проводили гормональное и биохимическое исследование плазмы крови. Глюкозооксидазным методом определяли уровень гликемии при проведении стандартного глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (ГТТ). Колориметрическим методом исследовали липиды крови (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности), иммуноферментным методом — уровень базальной и стимулированной инсулинемии при проведении ГТТ с последующим расчетом индекса инсулинорезистентности HOMO-IR по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5.

Статистический анализ проводился по методикам, изложенным в руководствах по анализу медико-биологических данных [7, 8]. В зависимости от цели анализа использовались методы определения линейных корреляций Пирсона, метод ранговой корреляции Спирмена, U-критерий Манна—Уитни, точный критерий Фишера, критерий Стьюдента. Связанные выборки анализировались с помощью знакового рангового теста Вилкоксона. При построении графиков использовались средние величины. Уровень значимости при проведении статистического анализа $p<0,05$. Автоматизация вычислений производились с использованием программы Excel.

Результаты

При проведении корреляционного анализа между уровнем гестационной прибавки массы тела и показателями углеводного и жирового обмена получены интересные, с нашей точки зрения, результаты. Происходящие изменения проявляются как бы с запозданием, т.е. лабораторные показатели II триместра коррелируют с прибавками массы тела в I триместре, а последствия ГУМТ во II проявляют себя в III триместре **(см. таблицу)**. Это может свидетельствовать в пользу вторичных изменений эндокринных процессов в ответ на увеличение (в том числе неадекватное) массы за предшествующий период.

Проведенный анализ углеводного обмена показал, что при нормальной и чрезмерной прибавке

doi: 10.14341/probl201460435-42

Результаты корреляционного анализа между уровнем гестационного увеличения массы и лабораторными показателями углеводного и жирового обмена

Лабораторный показатель	Категория ГУМТ	ГУМТ		
		I триместр	II триместр	III триместр
I триместр				
Тощаковая гликемия	r=–0,27; p=0,017			
II триместр				
Постпрандиальная гликемия при проведении ГТТ		r=0,23; p=0,046		
Базальный уровень инсулина		r=0,32; p=0,010		
Индекс HOMO-IR		r=0,37; p=0,003		
III триместр				
Базальный уровень инсулина	r=0,48; p=0,000		r=0,44; p=0,001	
Индекс HOMO-IR	r=0,45; p=0,001		r=0,40; p=0,004	
ЛПВП	r=–0,35; p=0,022			

Примечание. r — коэффициент корреляции Пирсона; p — величина одностороннего точного критерия Фишера.

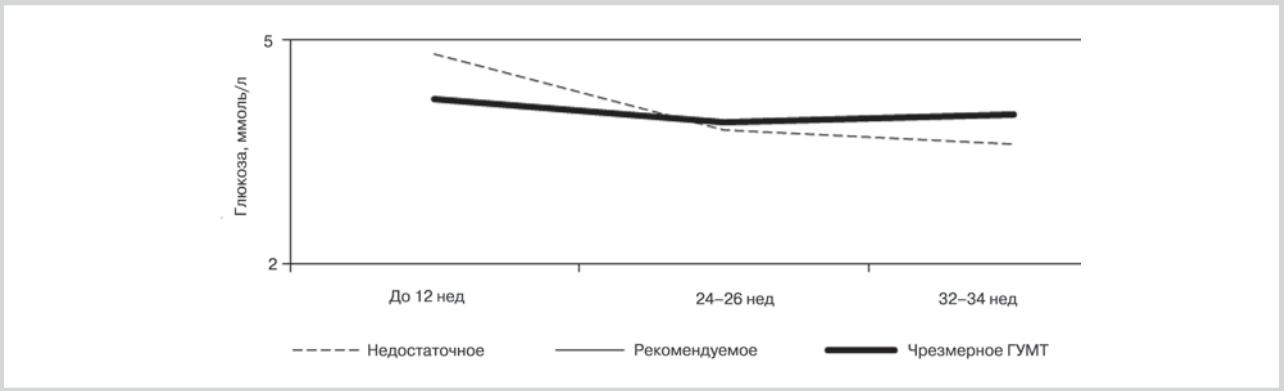


Рис. 1. **Гестационная динамика концентрации тощаковой глюкозы у пациенток с различным уровнем увеличения массы тела.**

массы тела уровни тощаковой гликемии идентичны на протяжении всей беременности **(рис. 1)**. У этих женщин отмечается небольшое снижение концентрации тощаковой глюкозы в первой половине гестации (p=0,025 в обеих группах) и незначимое повышение до исходного уровня (p=0,126) в конце беременности (на графике эти линии совпадают). Женщины с недостаточным увеличением массы тела в I триместре имели более высокий уровень тощаковой гликемии по сравнению с теми, кто набирает в пределах (p=0,005) или выше (p=0,036) рекомендуемой массы. Причем при исключении влияния прегравидарной массы женщины эта связь сохраняется, что подтверждается результатами многофакторного анализа (p=0,041). В процессе беременности концентрация глюкозы крови натощак прогрессивно снижалась в течение всей беременности (p=0,040) и к 32—34-м неделям они были не только достоверно ниже исходных (p=0,003), но и ниже показателей в группе с нормальным (p=0,034) и избыточным (p=0,048) ГУМТ.

Уровни постпрандиальной гликемии при проведении ГТТ в группах с различным ГУМТ не имели принципиальных отличий ни в одном триместре **(рис. 2)**. При нормальном и чрезмерном приросте веса отмечено прогрессивное увеличение уровня глюкозы после стандартной нагрузки на протяжении беременности (p=0,003 и p=0,007 соответственно в этих группах). Недостаточная прибавка сопровождалась некоторым снижением стимулированной гликемии в первой половине гестации, а затем, как и в других группах, наблюдалось ее повышение.

При сравнении уровней инсулинемии выявлена следующая закономерность: при недостаточной и нормальной прибавке базальная концентрация инсулина на протяжении беременности существенно не меняется **(рис. 3)**. При чрезмерном ГУМТ она равномерно увеличивается и к 32—34 неделям превышает исходные показатели (p=0,006). При сравнении между группами исходно разницы не выявлено. Однако во II (p=0,009) и III (p=0,032) триместрах появляются достоверные отличия между женщинами с рекомендуемым и избыточным ГУМТ, а в III — между рекомендуемым и недостаточным (p=0,003).

doi: 10.14341/probl201460435-42

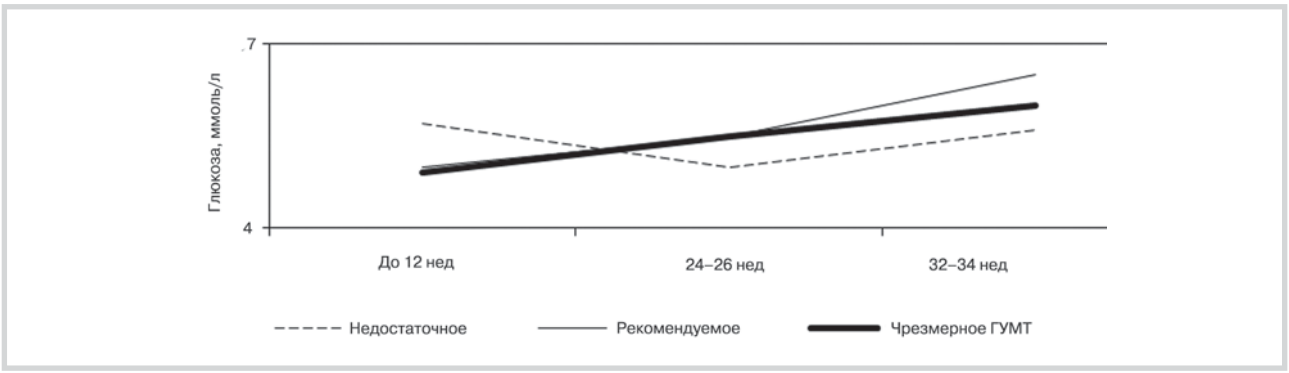


Рис. 2. **Гестационная динамика концентрации постпрандиальной глюкозы при проведении ГТТ у пациенток с различным уровнем увеличения массы тела.**

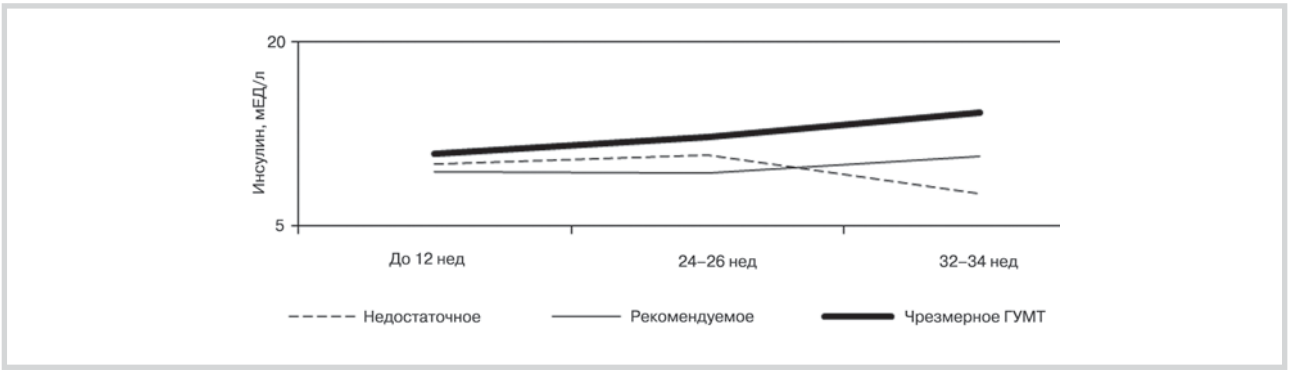


Рис. 3. **Гестационная динамика базальной концентрации инсулина у пациенток с различным уровнем увеличения массы тела.**

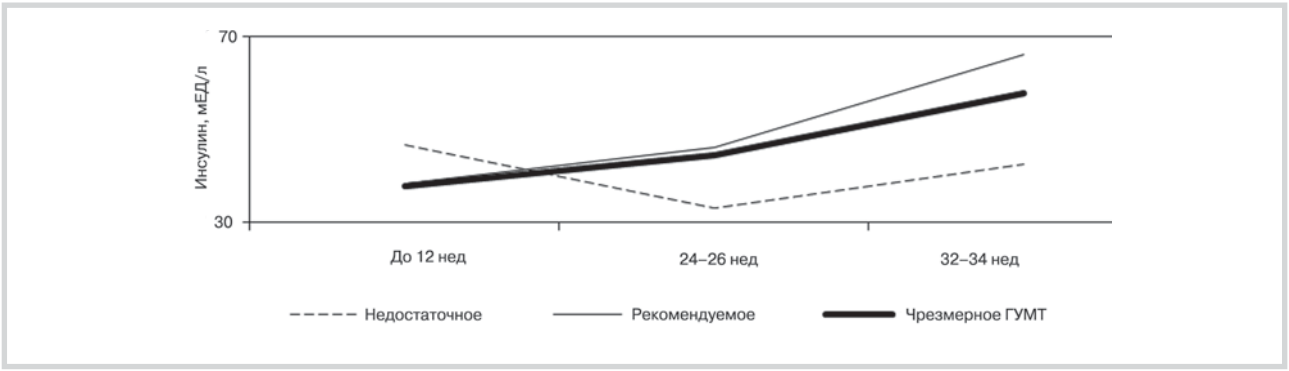


Рис. 4. **Гестационная динамика стимулированной концентрации инсулина у пациенток с различным уровнем увеличения массы тела.**

Концентрация инсулина после стандартной углеводной нагрузки исходно также не отличалась во всех группах **(рис. 4)**. При рекомендованном увеличении массы тела стимулированная инсулинемия постепенно возрастала, больше во второй половине беременности (p=0,000). При чрезмерном ГУМТ — прирост равномерный, и к концу гестации уровень инсулина после нагрузки был выше своих исходных значений (p=0,022). В отличие от женщин с рекомендуемым и чрезмерным ГУМТ при недостаточном увеличении массы тела, несмотря на некоторые колебания, концентрация инсулина практически не меняется. Поэтому к концу беременности ее уровень достоверно ниже, чем при физиологическом увеличении массы тела (p=0,045).

Анализ показывает, что при ГУМТ в пределах рекомендуемого чувствительность к инсулину незначительно повышается в первой половине беременности (p>0,05) и более значимо снижается (p=0,024) — во второй. Результатом этого является

doi: 10.14341/probl201460435-42

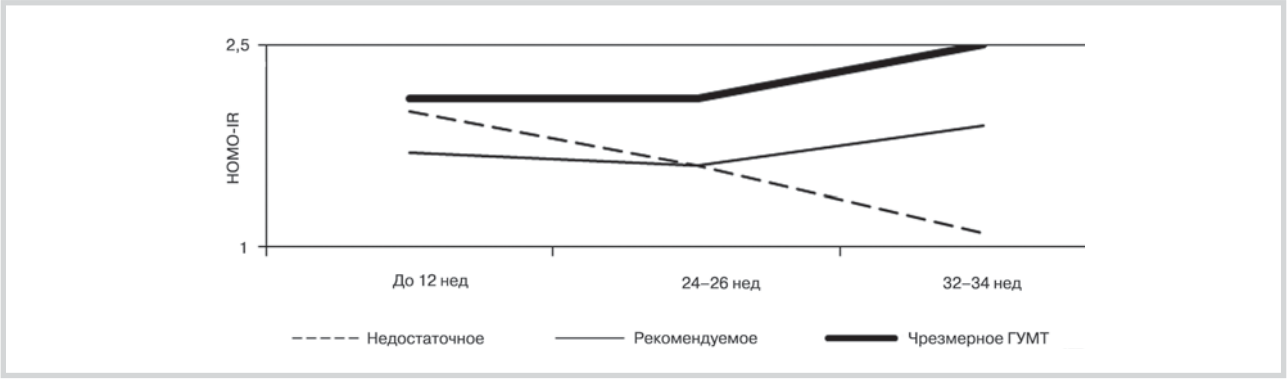


Рис. 5. **Гестационная динамика индекса инсулинорезистентности HOMO-IR у пациенток с различным уровнем увеличения массы тела.**

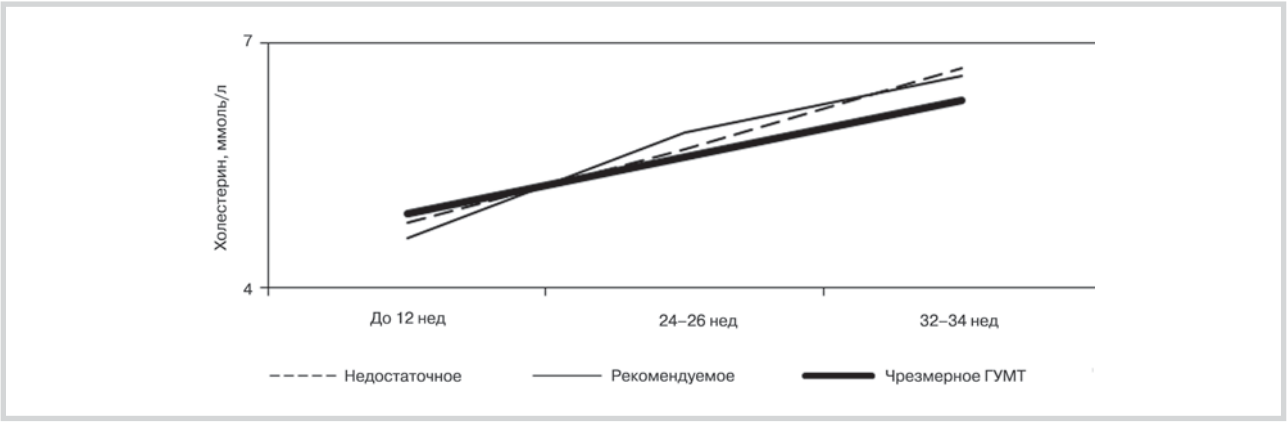


Рис. 6. **Гестационная динамика концентрации общего холестерина у пациенток с различным уровнем увеличения массы тела.**

отсутствие разницы величины индекса HOMO-IR в начале и в конце беременности **(рис. 5)**. Недостаточное увеличение массы тела сопровождается постепенным снижением индекса HOMO-IR почти в 2 раза на протяжении беременности (p=0,013). При чрезмерном увеличении массы происходит прогрессивное снижение чувствительности к инсулину на протяжении всей беременности (p=0,048). Подчеркнем, что при отсутствии исходных различий между группами во II триместре чувствительность к инсулину при чрезмерном ГУМТ значительно ниже, чем у имеющих рекомендуемый (p=0,036) и недостаточный прирост массы тела (p=0,023).

Отражением особенностей жирового обмена при беременности является повышение концентрации атерогенных липопротеидов независимо от категории ГУМТ. Примечательно, что динамика этих изменений при рекомендуемой и чрезмерной прибавке массы тела однотипна. Концентрация холестерина достоверно увеличивается в первой половине беременности (p=0,000 и p=0,004 соответственно, при рекомендуемом и чрезмерном ГУМТ), а затем стабилизируется на более высоких, чем исходно, цифрах (p=0,000 и p=0,007 соответственно) **(рис. 6)**. Аналогично ведет себя концентрация ЛПНП: в первой половине растет (p=0,001 и p=0,012 соответственно, при норме и избытке ГУМТ), сохраняясь на более высоком уровне до конца беременности (p=0,000 и p=0,011 соответственно в этих группах) **(рис. 7)**. Принципиальное отличие возникает в конце беременности, когда, несмотря на однотипность изменений, уровень ЛПНП при чрезмерной прибавке массы тела значимо превышает таковой в норме (p=0,023). Это может свидетельствовать о дестабилизации липидного обмена с увеличением риска сосудистых осложнений, в том числе гестоза [9, 10]. При недостаточном увеличении массы тела концентрация холестерина также увеличивается в течение всей гестации (p=0,028 в первой половине, p=0,028 — во второй), в то время как концентрация ЛПНП остается стабильной.

Необходимость снабжения плода достаточным количеством свободных жирных кислот приводит к возрастанию триглицеридемии во всех группах как в 1-й (p=0,011, p=0,000, p=0,005 соответственно, при недостатке, норме и избытке ГУМТ), так и во второй половине гестации (p=0,028, p=0,000 и p=0,038 соответственно) **(рис. 8)**. Что касается фракции липидов

doi: 10.14341/probl201460435-42

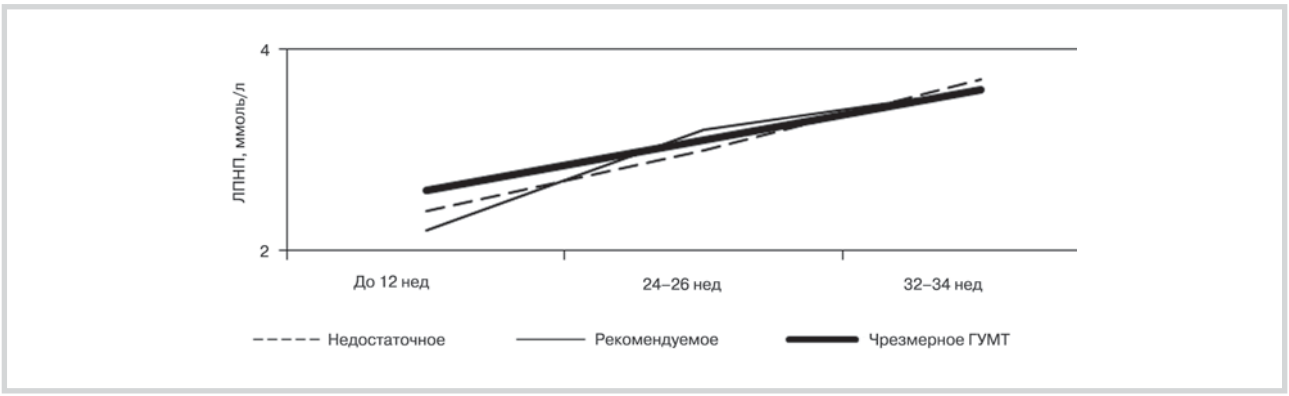


Рис. 7. **Гестационная динамика концентрации ЛПНП у пациенток с различным уровнем ГУМТ.**

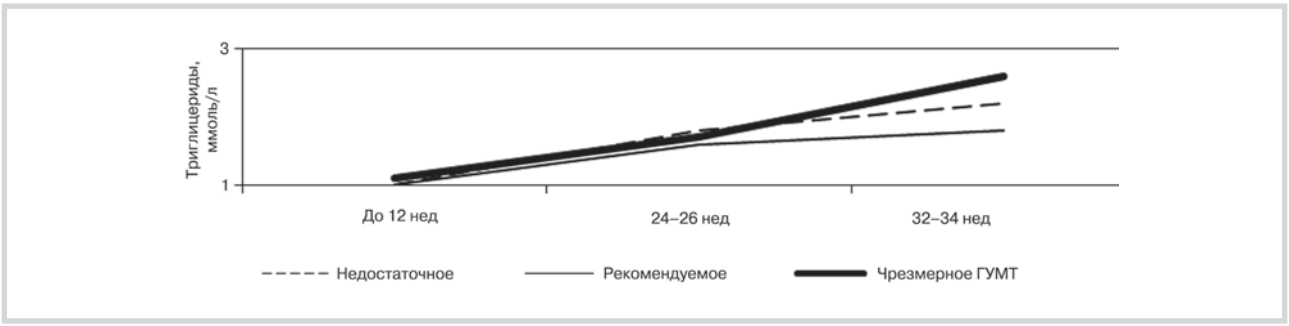


Рис. 8. **Гестационная динамика концентрации триглицеридов у пациенток с различным уровнем увеличения массы тела.**

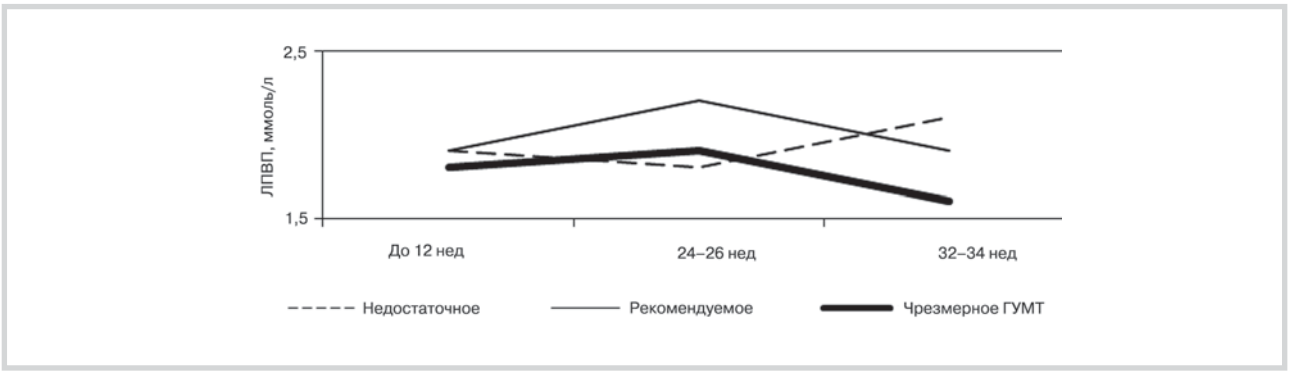


Рис. 9. **Гестационная динамика концентрации ЛПВП у пациенток с различным уровнем увеличения массы тела.**

высокой плотности, то достоверных изменений их концентрации внутри групп не выявлено. Однако на рисунке прослеживается позитивная тенденция к повышению при недостаточной прибавке массы и выраженная негативная к снижению — при чрезмерном увеличении массы тела **(рис. 9)**.

Обсуждение

Гестационные изменения углеводного и жирового обмена, согласно данным литературы [9], проходят две фазы. Повышение уровня половых стероидов, сопровождающее беременность, уже с первых дней модифицирует чувствительность к инсулину. В результате усиливается синтез жиров, происходит гипертрофия жировых клеток, снижение липолиза, что в совокупности проявляется увеличением жирового депо, а соответственно и массы тела беременной женщины [4, 11, 12]. Обеспечение энергетических затрат матери и плода в это время идет в основном за счет поступающей глюкозы. Поэтому с целью достижения нормального гомеостаза глюкозы даже физиологически протекающая беременность характеризуется соответствующей компенсаторной

doi: 10.14341/probl201460435-42

активацией панкреатических β-клеток. На более поздних сроках беременности и во время лактации потребление энергии резко возрастает, и ее экзогенное поступление с пищей в адекватном режиме уже не может покрыть энергозатраты. Бесперебойность энергообеспечения во второй половине гестации поддерживается за счет распада накопившихся жиров под действием плацентарного лактогена. Это, с одной стороны, позволяет сохранить поступающую с пищей глюкозу и аминокислоты для потребностей растущего плода, а с другой — ведет к повышению уровня свободных жирных кислот и кетонов в крови матери [4, 9].

Результаты нашего исследования подтверждают истинность этих положений для пациенток с физиологическим увеличением массы тела. Действительно, для них характерна двухфазность углеводного и жирового обмена. Первая половина гестации сопровождается снижением гликемии натощак с увеличением до исходного уровня в конце беременности. Концентрация атерогенных липидов прогрессивно возрастает на протяжении беременности без существенных изменений уровня ЛПВП. Эти изменения отражают особенности энергоснабжения плода — сначала за счет глюкозы материнской крови, затем — в основном за счет жирных кислот, образующихся при адекватном липолизе. Нужно отметить, что несмотря на стабильность базальной секреции инсулина на протяжении беременности, чувствительность к инсулину незначительно повышается в первой ее половине (p>0,05) и более значимо снижается (p=0,024) — во второй. С нашей точки зрения, прогрессивное увеличение концентрации постпрандиальной гликемии при проведении ГТТ параллельно с ростом стимулированной инсулинемии свидетельствует о компенсаторной активации панкреатического аппарата. В более поздние сроки гестации она усугубляется тканевой инсулинорезистентностью, что приводит к повышению индекса HOMO-IR. В исследованиях, проведенных ранее E. Sivan и соавт. [13], снижение чувствительности периферических тканей к инсулину авторы связывали с нарастающим уровнем свободных жирных.

Полученные данные демонстрируют существенный вклад патологического ГУМТ в усугубление инсулинорезистентности, определяемой в норме действием гормонов фетоплацентарного комплекса. Результаты показывают, что исходные параметры углеводного и жирового обмена практически не отличались в группах. За исключением уровня тощаковой гликемии, которая была выше у пациенток с недостаточным увеличением массы тела, все остальные показатели не имели существенных отличий. Относительно высокий уровень тощаковой гликемии в I триместре у пациенток с недостаточным общим увеличением массы тела, вероятно, обусловлен биохимическими сдвигами, происходящими при потере массы тела — практически все пациентки имели потерю или отсутствие прибавки массы тела за этот период наблюдения. В данной клинической ситуации на уровень сахара натощак могли влиять контринсулярные стрессорные гормоны, вырабатываемые, в том числе, в ответ на рвоту. Повышение чувствительности к инсулину в конце беременности, сопровождающееся снижением его базальной концентрации, может быть следствием недостаточного экзогенного поступления энергии у этих женщин.

В то же время увеличение массы тела, превышающее нормальные показатели, провоцирует усугубление инсулинорезистентности и способствует развитию более выраженной, чем в норме, гиперлипидемии.

Выводы

Уровень инсулинорезистентности, возникающей при беременности под воздействием гормонов фетоплацентарного комплекса, в определенной степени может модифицироваться гестационной прибавкой массы тела. Полученные результаты свидетельствуют, что изменение чувствительности к инсулину в большей степени является следствием, а не причиной патологического увеличения веса. Избыточное поступление энергии при неадекватном питании приводит к чрезмерному накоплению жировой массы с усугублением инсулинорезистентности и развитием гиперлипидемии, играющих важную роль в генезе многих гестационных осложнений.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Н.К. Никифоровский, В.Н. Покусаева

Сбор и обработка материала — В.Н. Покусаева, К.Б. Покусаева

Статистическая обработка данных — В.Н. Покусаева, М.О. Галиева.

Написание текста — В.Н. Покусаева, Н.К. Никифоровский

Редактирование — Е.А. Трошина

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности, связанных с рукописью.

doi: 10.14341/probl201460435-42

ЛИТЕРАТУРА

1. Gunderson EP, Sternfeld B, Wellons MF, Whitmer RA, Chiang V, Quesenberry Jr CP, et al. Childbearing May Increase Visceral Adipose Tissue Independent of Overall Increase in Body Fat. Obesity (Silver Spring). 2008;16(5):1078-1084. doi: 10.1038/oby.2008.40
2. Нетребенко О.К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2012;11(6):58-65. [Netrebenko OK. Metabolic programming in the antenatal period. Problems of gynecology, obstetrics, and perinatology. 2012;11(6):58-65.]
3. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Издание пятое, переработанное и дополненное. – М., «Триада-Х», 2011:896. [Shekhtman MM. Rukovodstvo po ekstragenital'noy patologii u beremennykh. Fifth edition, revised and enlarged. Moscow: «Triada-X»; 2011.]
4. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Ерченко Е.Н. Дисметаболический синдром и гормональный статус фетоплацентарной системы у беременных с ожирением. / Матер. VII Междун. научно-практ. конф. «Здоровье и Образование в XXI веке», 23-26 ноября 2006 г., Москва: 65-66. [Belotserkovtseva LD., Kovalenko LV., Erchenko EN. Dismetabolicheskiy sindrom i gormonal'nyy status fetoplatsentarnoy sistemy u beremennykh s ozhireniem. Proceedings of the VII International Scientific and Practical Conference "Health and Education in the XXI Century", November 23-26, 2006, Moscow: 65-66.]
5. Okereke NC, Huston-Presley L, Amini SB, Kalhan S, Catalano PM. Longitudinal changes in energy expenditure and body composition in obese women with normal and impaired glucose tolerance. AJP: Endocrinology and Metabolism. 2004 Sep;287(3):E472-E479. doi: 10.1152/ajpendo.00589.2003
6. IOM (Institute of Medicine) and NRC (National Research Council). Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington, DC: The National Academies Press. 2009:854. Available at: http://iom.edu/Reports/2009/Weight-Gain-During-Pregnancy-Reexamining-the-Guidelines.aspx
7. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. Учебное пособие. М.: МИА; 2007. 480 с. [Gerasimov AN. Medical statistics. Textbook. Moscow: MIA; 2007.]
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. / Пер. с англ. – М.: Практика; 1998. 459 с. [Glantz S. Biomedical Statistics. Translated from English. Moscow: Praktika; 1998.]
9. Ткачева О.Н., Прохорович Е.А., Майчук Е.Ю. Галлутдинова А.Ю. Дислипедемия у женщин. – М.: Медицинская книга, 2007. 136 с. [Tkacheva ON, Prokhorovich EA, Maychuk EY. Gallutdinova AY. Dislipedemiya in women. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2007.]
10. Kim YJ, Williamson RA, Chen K, Smith JL, Murray JC, Merrill DC. Lipoprotein Lipase Gene Mutations and the Genetic Susceptibility of Preeclampsia. Hypertension. 2001;38(5):992-996. doi: 10.1161/hy1101.093105
11. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006;194(6):1537-1545. doi: 10.1016/j.ajog.2005.06.064
12. Hodson K, Dalla Man C, Smith F, Thelwall P, Cobelli C, Robson S, et al. Mechanism of Insulin Resistance in Normal Pregnancy. Hormone and Metabolic Research. 2013;45(08):567-571. doi: 10.1055/s-0033-1337988
13. Sivan E, Homko CJ, Whittaker PG, Reece EA, Chen X, Boden G. Free Fatty Acids and Insulin Resistance during Pregnancy1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998;83(7):2338-2342. doi: 10.1210/jcem.83.7.4927

doi: 10.14341/probl201460435-42