



РОЛЬ ДИЕТОТЕРАПИИ И МЕТФОРМИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ GESTАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ПРЕДИАБЕТОМ

© Е.К. Комаров¹, Т.А. Плужникова², Е.В. Никологорская², Е.А. Алябьева²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

² Центр диагностики и лечения невынашивания беременности при СПбГБУЗ «Родильный дом № 1», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Комаров Е.К., Плужникова Т.А., Никологорская Е.В., Алябьева Е.А. Роль диетотерапии и метформина в профилактике развития гестационного сахарного диабета и его осложнений у женщин с предиабетом // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 4. — С. 13–18. doi: 10.17816/JOWD67413-18

Поступила в редакцию: 02.07.2018

Принята к печати: 20.08.2018

Цель работы заключалась в усовершенствовании метода диагностики состояния инсулинорезистентности (ИР), оценке влияния диетотерапии или диетотерапии в сочетании с метформином (МФ) на прегравидарном этапе на течение беременности, профилактике развития гестационного сахарного диабета (ГСД) и его осложнений у лиц с наличием ИР. На первом этапе исследования у 61 женщины содержание глюкозы определяли в капиллярной крови, на втором этапе у 60 лиц — в плазме венозной крови. Наряду с общепринятым обследованием всем пациенткам проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы, в ходе которого определяли содержание инсулина в крови натощак и через 2 часа после приема глюкозы. Коэффициент ИР измеряли не только натощак, но и дополнительно через 2 часа после глюкозной нагрузки. Наличие ИР установлено у 68 женщин. Все они получали диетотерапию, а 34 пациентки дополнительно МФ в дозе 1500 мг в сутки. Продолжительность терапии составляла 3–6 месяцев.

Установлено, что оценка дополнительного индекса ИР через 2 часа после приема 75 г глюкозы достоверно ($p < 0,05$) повышает частоту выявления состояния ИР, так как у 56,5 % женщин с наличием ИР показатель ИР натощак (НОМА-IR) соответствовал нормальным значениям. Применение МФ и диетотерапии с исключением легкоусвояемых углеводов на прегравидарном этапе у лиц с наличием ИР сопровождается более значимой потерей массы тела с достижением нормального индекса массы тела к началу беременности по сравнению с применением только диетотерапии. При беременности у женщин с наличием ИР после диетотерапии или приема МФ на прегравидарном этапе частота акушерских осложнений, а также частота развития ГСД была сопоставима с соответствующими показателями у женщин без ИР. Кроме того, применение МФ в сочетании с диетотерапией на прегравидарном этапе у женщин с ИР предотвращает избыточную прибавку веса у пациенток и развитие макросомии у потомства.

Ключевые слова: предиабет; инсулинорезистентность; гиперандрогенемия; метформин; беременность; ГСД; макросомия.

ROLE OF PREGRAVID DIET AND METFORMIN IN THE PROPHYLAXIS OF GESTATIONAL DIABETES AND ITS COMPLICATIONS

© Е.К. Комаров¹, Т.А. Плужникова², Е.В. Никологорская², Е.А. Алябьева²

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² The Center for Diagnosis, Prevention and Treatment of Miscarriage affiliated with Maternity Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia

For citation: Komarov EK, Pluzhnikova TA, Nikolgororskaya EV, Alyabyeva EA. Role of pregravid diet and metformin in the prophylaxis of gestational diabetes and its complications. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(4):13-18. doi: 10.17816/JOWD67413-18

Received: 02.07.2018

Accepted: 20.08.2018

The aim of this study was to improve the method for diagnosing insulin resistance (IR) and to assess the effect of pregravid diet alone or dietary supplementation in combination with metformin on the development of gestational diabetes mellitus (GDM) and its complications in patients with pre-diabetes. At the first stage of the study, glucose level was determined

in the capillary blood of 61 women and, in the second stage, in the venous blood plasma of 60 individuals. The 75 g oral glucose tolerance test was performed in all patients. Plasma insulin level and IR index were determined basal (HOMA-IR) and two hours after the glucose load. The presence of IR was found in 68 women. All of them were treated with a diet, with 34 patients additionally treated with metformin at a dose of 1500 mg per day. The duration of therapy was 3–6 months.

It has been shown that the evaluation of IR index two hours after the glucose load significantly ($p < 0.05$) increases the diagnosis of the IR status, as in 56.5% of women with IR, the fasting IR (HOMA-IR) values were normal. The use of metformin combined with diet therapy in patients with IR, with easily assimilated carbohydrates excluded at the pregravid stage, is accompanied by a more significant loss of body weight with the achievement of a normal body mass index for pregnancy, when compared to diet therapy alone. In patients with IR after pregravid treatment with diet or diet with metformin, the frequency of obstetric complications, as well as of gestational diabetes mellitus, is comparable with that in normal women. In addition, such pregravid treatment protects patients with IR from superfluous weight gain and fetal macrosomia.

■ **Keywords:** pre-diabetes; insulin resistance; hyperandrogenemia; metformin; pregnancy; gestational diabetes mellitus; macrosomia.

Распространенность гестационного сахарного диабета (ГСД), так же как и сахарного диабета 2-го типа (СД2), неуклонно растет во всем мире. В Европе распространенность ГСД в 2010 г. составила 20,7 %, а к 2030 г. прогнозируется ее рост до 49,3 % [1]. В общей популяции разных стран распространенность ГСД варьирует от 1 до 14 %, составляя в среднем 7 % [2]. Признано, что ГСД представляет собой серьезную медико-социальную проблему прежде всего потому, что ассоциирован с развитием акушерских и перинатальных осложнений. Доказана прямая связь между частотой неблагоприятных перинатальных исходов и уровнем материнской гликемии [3]. Кроме того, ГСД выступает фактором риска развития ожирения, СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний у матери и ее потомства в будущем [2]. Важнейшими факторами риска развития ГСД являются ожирение, наследственная предрасположенность, любые нарушения углеводного обмена в анамнезе, глюкозурия [2]. Мощным фактором риска служит метаболический синдром (МС) и инсулинорезистентность (ИР) [4]. Распространенность МС в общей популяции достигает 20–25 % в зависимости от региона и этнической принадлежности. Тяжесть МС прямо коррелирует со степенью ИР и количеством висцерального жира [5]. Наличие перечисленных факторов у женщин репродуктивного возраста при беременности, которая сама является состоянием физиологической ИР, сопровождается повышением частоты развития ГСД. В связи с перечисленной проблеме ГСД в последние годы уделяется повышенное внимание. В частности, в 2013 г. приняты новые критерии диагностики ГСД и его ведения [2]. Существенное внимание в этом документе уделено ранней диагностике этого состояния. Однако развитие ГСД предполагает, что на пре-

гравидарном этапе независимо от наличия или отсутствия факторов риска у этих лиц уже имелось недиагностированное состояние предиабета или ИР. Рекомендации по прегравидарной подготовке пациенток этой группы отсутствуют. Между тем установлено, что модификация образа жизни, включая диетотерапию, а также применение метформина (МФ), в 30 % случаев предотвращает развитие СД2 у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе или нарушенной гликемией натощак [6–8]. Задачи данной работы состояли в усовершенствовании метода диагностики состояния ИР, в оценке особенностей гормональной функции у женщин с предиабетом, а также влияния диетотерапии или применения МФ на прегравидарном этапе на развитие ГСД, акушерских и перинатальных осложнений.

Материалы и методы

Первый этап исследования проведен до 2015 г. В исследование была включена 61 пациентка с невынашиванием беременности в анамнезе с известным исходом беременности, который наступил после обследования и лечения. Все пациентки были в возрасте от 24 до 42 лет. У большинства из них (67,3 %) невынашивание было первичным. В анамнезе у 17 женщин были срочные и у 1 женщины преждевременные роды. Более чем у половины обследованных (63,9 %) наблюдалось привычное невынашивание беременности. Возраст менархе составлял в среднем 12,7 года. Раннее менархе в 11 лет было отмечено у 6 женщин, в возрасте 9 лет — у 2 женщин. У большинства обследованных менструальный цикл был овуляторным, у 11 женщин — с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ). У 6 женщин наблюдался вторичный поликистоз яичников. Бесплодие I степени отмечено у 3 женщин, бесплодие II степени —

у 8 женщин. У подавляющего числа обследованных (90 %) были экстрагенитальные заболевания. Заболеваниями сердечно-сосудистой системы страдали 50,8 % пациенток, в том числе артериальной гипертензией — 16 (26,2 %), варикозной болезнью — 10 (16,4 %). У 49,2 % обследованных наблюдались заболевания щитовидной железы: аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (31,2 %), диффузный нетоксический зоб (8,2 %) и узловой нетоксический зоб (9,8 %). Восемь пациенток получали заместительную терапию левотироксином в связи с субклиническим гипотиреозом. Вес тела обследованных находился в пределах 52–100 кг. Факторы риска СД2 включали ожирение I–II степеней у 25 (41 %) и избыточную массу тела у 7 (11,5 %) женщин. Наследственная отягощенность по СД2 отмечена у 18 (29,5 %) пациенток. Всем пациенткам проведено комплексное обследование с использованием бактериологического, иммунологического, генетического, гормонального, эхографического методов исследования, а также выполнен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы. Содержание глюкозы определяли в капиллярной крови, тест оценивали по критериям ВОЗ. Также определяли содержание инсулина в плазме крови натощак и через 2 часа после глюкозной нагрузки. Вычисляли индекс ИР натощак и после глюкозной нагрузки по описанной ранее модели: глюкоза (ммоль/л) × инсулин (мкМЕ/л)/22,5 [9]. Известно, что содержание инсулина в крови натощак и после глюкозной нагрузки достоверно коррелирует с индексом НОМА-IR [9, 10].

Второй этап исследования проводился с 2015 г. в связи с введением новых диагностических критериев ГСД и скрининга ГСД. В отличие от первого этапа при проведении ПГТТ содержание глюкозы определяли в плазме венозной крови, что потребовало разработки новых критериев оценки ИР. Представлены результаты обследования 59 женщин с известными исходами беременности, наступившей после прегравидарной подготовки в центре диагностики и лечения невынашивания беременности. Все пациентки были в возрасте от 22 до 40 лет. У большинства менархе наблюдалось в возрасте 12–14 лет; менархе в возрасте 9–11 лет отмечено у 9 лиц, в возрасте 15–17 лет — у 10 женщин. У 15 женщин (25 %) была недостаточность яичников, в том числе НЛФ — у 9, поликистоз яичников — у 6. Наиболее частым заболеванием половой сферы явился хронический эндометрит, установлен-

ный у 68,9 % обследованных. Невынашивание беременности отмечено в 96,75 случая, в том числе привычное — в 58,3 %. Неразвивающаяся беременность наблюдалась у 44 женщин (73,3 %). Бесплодие I степени было у 2 женщин, бесплодие II степени — у 9. Срочные роды отмечены у 15 женщин, преждевременные — у 2, антенатальная гибель плода зафиксирована в 4 случаях. Экстрагенитальные заболевания отмечены у 58,3 % обследованных, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы — у 10, желудочно-кишечного тракта — у 11, мочевыделительной системы — у 9. Заболевания щитовидной железы встречались у 13 женщин, в том числе АИТ — у 10. Заместительную терапию левотироксином получали 6 женщин в связи с гипотиреозом. Наследственная тромбофилия выявлена у 70 % обследованных, в том числе высокого риска — у 2 женщин. Ожирение I степени отмечено у 5 женщин, избыточная масса тела — у 13.

Результаты и их обсуждение

Результаты первого этапа опубликованы ранее [11]. Ниже приведены основные положения работы. В контрольную группу включены 14 женщин без наследственной предрасположенности к СД2 с индексом массы тела (ИМТ) $24,1 \pm 0,9$ кг/м², с нормальным ПГТТ. Показатели ИР составили: ИР1 — 2,04 (95 % ДИ 1,64–2,44), ИР2 — 5,66 (95 % ДИ 4,68–6,64), что соответствует полученным ранее данным у здоровых женщин. У 33 женщин (группа II) ПГТТ был нормальным, но показатели ИР1 ($3,22 \pm 0,31$) и ИР2 ($15,71 \pm 1,17$) достоверно ($p < 0,05$) превышали соответствующие показатели в контрольной группе (группа ИР). У 19 из них проведена диетотерапия с исключением легкоусвояемых углеводов (группа IIА), а у 9 женщин — диетотерапия в сочетании с МФ 1500 мг/с (группа IIБ). У 12 женщин ПГТТ был нарушен (нарушенная толерантность к глюкозе — НТГ), а показатели ИР1 ($4,20 \pm 0,73$) и ИР2 ($22,82 \pm 3,62$) достоверно ($p < 0,05$) превышали показатели в контрольной группе. Этим пациенткам проведена диетотерапия в сочетании с МФ 1500 мг/с (группа III). Продолжительность терапии МФ составила 3–6 мес. и была отменена при наступлении беременности. При исследовании андрогенной функции установлено, что у лиц с ИР содержание в крови надпочечниковых и овариальных андрогенов соответствовало показателям в контрольной группе. При этом содер-

жание свободного тестостерона у женщин с ИР ($8,1 + 1,7$ пмоль/л) и с НТГ ($21,0 + 3,2$ пмоль/л) достоверно ($p < 0,05$) превышало контрольные показатели ($2,7 + 0,7$ пмоль/л). Вероятно, это связано с угнетающим влиянием гиперинсулинемии на продукцию печенью глобулина, связывающего половые стероиды [12], а также со стимулирующим влиянием на активность цитохрома P450C17 — ключевого фермента стероидогенеза [13]. При исследовании гистологической структуры эндометрия у лиц с ИР в 45,2 % обнаружено отставание секреторных преобразований эндометрия, обусловленное ингибирующим влиянием ИР на экспрессию рецепторов прогестерона в эндометрии [14].

К моменту наступления беременности у лиц с ИР и нормальным ПГТТ независимо от проводимой терапии (группы ПА и ПБ) снижение массы тела составляло от 2 до 7 кг, однако у трети пациентов сохранялась прежняя масса тела. У лиц с НТГ (группа ПИ) снижение массы тела было более существенным — от 2 до 17 кг (в среднем на $5,0 + 0,3$ кг) с изменением ИМТ от $30,0 + 1,6$ до $24,1 + 1,4$ кг/м² к беременности. Частота основных осложнений беременности была сопоставимой в группах женщин с наличием и отсутствием ИР независимо от проводимой терапии. В частности, частота анемии составляла около 30 %, отеков — около 30 %, нарушений гемостаза 85,7 и 74,5 % соответственно. Только у лиц с наличием ИР наблюдались гестоз в четырех случаях, хроническая плацентарная недостаточность с задержкой внутриутробного развития плода — в трех случаях, многоводие — в четырех случаях. Частота угрожающего прерывания беременности разных сроков в целом у пациенток с наличием ИР составляла 57 % и соответствовала показателю в контрольной группе. Однако частота угрожающего выкидыша до 12 недель у лиц, получавших МФ, составляла 24 % с тенденцией к понижению по сравнению с контрольной группой (42,9 %) и группой женщин с наличием ИР на диетотерапии (50 %). Развитие ГСД наблюдалось у 4 из 33 лиц с наличием ИР (12,1 %) и не отмечено в контрольной группе, однако оценить частоту ГСД не представляется возможным, так как скрининг ГСД тогда не проводился. Ранее показано, что применение МФ не только до, но и во время беременности снижает частоту самопроизвольного прерывания беременности до 12 недель и развитие ГСД у женщин с синдромом поликистозных яичников [15, 16]. Подобный эффект МФ может быть обусловлен

угнетением продукции свободных андрогенов [17], восстановлением функционального состояния эндометрия [18] и торможением продукции ИЛ-6 и активности воспаления [19]. Общая прибавка веса за беременность у лиц с наличием ИР при проведении диетотерапии или применении МФ составила от $11,9 + 1,4$ до $14,0 + 1,2$ кг и была достоверно ($p < 0,05$) более низкой по сравнению с контрольной группой ($17,8 + 1,9$ кг). Масса доношенных новорожденных оказалась наиболее высокой у лиц с наличием ИР, получавших на прегравидарном этапе диетотерапию ($3910,5 + 66,1$ г), а у женщин с ИР, получавших МФ, с нормальным ПГТТ ($3578,0 + 114,4$ г) и с НТГ ($3335,0 + 195,3$ г) соответствовала массе новорожденных в контрольной группе ($3537,5 + 114,0$ г). Ранее установлено, что применение МФ при беременности у женщин с ГСД достоверно снижает частоту развития макросомии и перинатальных осложнений [20, 21]. В группах женщин с наличием ИР, получавших МФ, наблюдалась тенденция к снижению частоты кесарева сечения при нормальном ПГТТ (44,5 %) и НТГ (33,3 %) по сравнению с показателем в контрольной группе (58,3 %). Известно, что применение МФ при беременности достоверно снижает частоту оперативного родоразрешения у женщин с ГСД [20].

На втором этапе работы при проведении ПГТТ с определением содержания глюкозы в венозной плазме у 37 женщин контрольной группы с отсутствием наследственной предрасположенности к СД2, с нормальным ИМТ (от 19,0 до 25,0 кг/м²) и нормальным ПГТТ показатели ИР составили: ИР1 натощак (НОМА-ИР) — 1,39 (95 % ДИ 1,11–1,67), ИР2 — 6,77 (95 % ДИ 5,70–9,76). У 23 женщин с показателями индекса, превышающими ДИ контрольных значений, установлено наличие ИР. У 13 из них показатель ИР натощак (НОМА-ИР) соответствовал нормальным значениям (от 0,57 до 1,67). При оценке встречаемости ИР в выборке только по показателю НОМА-ИР частота ИР составляла 21,7 %. При оценке состояния ИР по двум показателям частота ИР достигала 38,3 % (ОШ 2,247; 95 % ДИ 1,005–5,027). У 12 из 23 женщин с ИР проведена диетотерапия с исключением легкоусвояемых углеводов в сочетании с МФ в дозе 1500 мг/с, а у 11 женщин — только диетотерапия. В обеих группах с ИР отмечалась тенденция к снижению основных осложнений беременности по сравнению с контрольной группой. Так, в группах с ИР частота анемии составляла около 30 %, отеков — около 15 %, нарушений

гемостаза — около 50 %, а в контрольной группе — 54,8; 35,5; 70,9 соответственно. Частота угрожающего выкидыша, напротив, была высокой в группах с ИР: на МФ — 84,6 %, на диете — 90,0 %, а в контрольной группе — только 32,3 %. Тем не менее самопроизвольное прерывание беременности произошло лишь у 2 женщин (8,7 %) с наличием ИР (из группы диетотерапии) и у 4 женщин (11,1 %) контрольной группы (ОШ 0,762; 95 % ДИ 0,128–4,538). В обеих группах с ИР частота развития ГСД достоверно не отличалась от показателя в контрольной группе (18,8 %) и составляла в группе МФ 14,3 % (ОШ 0,722; 95 % ДИ 0,07–7,17), в группе диетотерапии — 16,7 % (ОШ 0,867; 95 % ДИ 0,085–8,848). Масса доношенных новорожденных в группе ИР на диете оказалась самой высокой (3782,9 + 180,4 г), но не отличалась от массы в контрольной группе (3644,2 + 84,9 г). В группе МФ масса новорожденных составила 3267,0 + 177,3 г и достоверно ($p < 0,05$) отличалась от показателей в контроле и у лиц с ИР на диете. Частота кесарева сечения в группе с ИР (21,7 %) была сопоставима с показателем в контрольной группе (18,8 %; ОШ 1,204; 95 % ДИ 0,318–4,553).

Таким образом, показано, что оценка дополнительного индекса ИР через 2 часа после приема 75 г глюкозы достоверно ($p < 0,05$) повышает частоту выявления состояния ИР. Так, у 56,5 % женщин с наличием ИР показатель ИР натощак (НОМА-IR) соответствует нормальным значениям. Применение МФ и диетотерапии с исключением легкоусвояемых углеводов на прегравидарном этапе у лиц с наличием ИР сопровождается более значимой потерей массы тела с достижением нормального ИМТ к беременности по сравнению с применением только диетотерапии. При беременности у женщин с наличием ИР после проведения диетотерапии или применения МФ на прегравидарном этапе частота акушерских осложнений, а также частота развития ГСД сопоставимы с соответствующими показателями у женщин без ИР. Кроме того, применение МФ в сочетании с диетотерапией на прегравидарном этапе у женщин с ИР предотвращает избыточную прибавку веса у пациенток и развитие макросомии у потомства. По-видимому, такой эффект МФ обусловлен его основным метаболическим эффектом — повышением чувствительности к инсулину, что сопровождается снижением массы тела, уровней инсулинемии и ИР у лиц с ожирением и метаболическим синдро-

мом [22]. Анорексигенный эффект препарата, обусловленный повышением чувствительности гипоталамических центров к лептину [23], а также понижением продукции клетками желудка орексигенного гормона грелина [24], может способствовать формированию и закреплению на гипоталамическом уровне пищевого поведения с ограничением потребления легкоусвояемых углеводов. Не исключено, что с этим связан отсроченный эффект прегравидарного применения МФ на особенности течения беременности и состояние потомства женщин с предиабетом.

Литература

1. Болотская Л.Л., Есаян Р.М., Олейнин О.В. 6-й Международный симпозиум «Диабет и беременность», 23–26 марта 2011 г., Зальцбург, Австрия // Сахарный диабет. — 2011. — Т. 14. — № 2. — С. 131–132. [Bolotskaya LL, Esayan RM, Oleynik OV. The 6th International Symposium “Diabetes and Pregnancy”, 23–26 March 2011, Salzburg, Austria. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(2):131-132. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-5651.
2. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т., и др. Проект российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. — 2012. — Т. 15. — № 2. — С. 6–12. [Dedov II, Krasnopol'skiy VI, Sukhikh GT, et al. Project of Russian Consensus on gestational diabetes mellitus: diagnostics, treatment and postnatal care. *Diabetes Mellitus*. 2012;15(2):6-12. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-5511.
3. Metzger B, Oats J, Coustan D, Hod M. Results of the HAPO study: progress towards a new paradigm for detection and diagnosis of GDM. In: Proceedings of the 5th International symposium on Diabetes and pregnancy; 2009 Mar 26–28; Sorrento.
4. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2 // Сахарный диабет. — 2002. — Т. 5. — № 1. — С. 12–20. [Balabolkin MI. Insulinorezistentnost' i ee znachenie v patogeneze narusheniy uglevodnogo obmena i sakharnogo diabeta tipa 2. *Diabetes Mellitus*. 2002;5(1):12-20. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-5848.
5. Malin SK, Finnegan S, Fealy CE, et al. beta-Cell dysfunction is associated with metabolic syndrome severity in adults. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(2):79-85. doi: 10.1089/met.2013.0083.
6. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
7. Eriksson J, Lindström J, Valle T, et al. Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. *Diabetologia*. 1999;42(7):793-801. doi: 10.1007/s001250051229.

8. Petersen JL, McGuire DK. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose — a review of diagnosis, clinical implications and management. *Diab Vasc Dis Res*. 2005;2(1):9-15. doi: 10.3132/dvdr.2005.007.
9. da Silva RC, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Insulin resistance, beta-cell function, and glucose tolerance in Brazilian adolescents with obesity or risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2007;21(2):84-92. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.11.006.
10. Arancibia C, Galgani J, Valderas JP, et al. Evaluation of serum insulin levels after an oral glucose load for the diagnosis of insulin resistance. *Rev Med Chil*. 2014;142(9):1106-1112. doi: 10.4067/S0034-98872014000900003.
11. Комаров Е.К., Плужникова Т.А. Роль метформина в прегравидарной подготовке пациенток с предиабетом и с нарушенной толерантностью к глюкозе // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — Т. 64. — № 3. — С. 18–25. [Komarov EK, Pluzhnikova TA. Role of metformin pregravid preparation patients with prediabetes impaired glucose toletance. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(3):18-25. (In Russ.)]
12. Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(2):273-274. doi: 10.1210/jcem.76.2.8432767.
13. Qin K-n, Rosenfield RL. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1998;145(1-2):111-121. doi: 10.1016/s0303-7207(98)00177-4.
14. Комаров Е.К., Михнина Е.Л., Великанова Л.И., и др. Роль инсулинорезистентности в патогенезе гиперандрогемии у женщин с нарушением репродуктивной функции // Проблемы репродукции. — 2005. — Т. 11. — № 5. — С. 25–30. [Komarov EK, Mikhkina EL, Velikanova LI, et al. The role of insulin resistance in hyperandrogenism pathogenesis in women with reproductive disorders. *Modern Reproductive Technologies*. 2005;11(5):25-30. (In Russ.)]
15. Khattab S, Mohsen IA, Aboul Foutouh I, et al. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(10):789-793. doi: 10.3109/09513590.2010.540600.
16. Glueck CJ, Wang P. Metformin before and during pregnancy and lactation in polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(2):191-198. doi: 10.1517/14740338.6.2.191.
17. Kurzthaler D, Hadziomerovic-Pekic D, Wildt L, Seeber BE. Metformin induces a prompt decrease in LH-stimulated testosterone response in women with PCOS independent of its insulin-sensitizing effects. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:98. doi: 10.1186/1477-7827-12-98.
18. Mohsen IA, Elkattan E, Nabil H, Khattab S. Effect of metformin treatment on endometrial vascular indices in anovulatory obese/overweight women with polycystic ovarian syndrome using three-dimensional power doppler ultrasonography. *J Clin Ultrasound*. 2013;41(5):275-282. doi: 10.1002/jcu.22006.
19. Xu X, Du C, Zheng Q, et al. Effect of metformin on serum interleukin-6 levels in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *BMC Womens Health*. 2014;14:93. doi: 10.1186/1472-6874-14-93.
20. Gandhi P, Bustani R, Madhuvrata P, Farrell T. Introduction of metformin for gestational diabetes mellitus in clinical practice: Has it had an impact? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;160(2):147-150. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.11.018.
21. Ijas H, Vaarasmaki M, Morin-Papunen L, et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG*. 2011;118(7):880-885. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02763.x.
22. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):323-329. doi: 10.1097/MED.0000000000000095.
23. Aubert G, Mansuy V, Voirol MJ, et al. The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression. *Metabolism*. 2011;60(3):327-334. doi: 10.1016/j.metabol.2010.02.007.
24. Gagnon J, Sheppard E, Anini Y. Metformin directly inhibits ghrelin secretion through AMP-activated protein kinase in rat primary gastric cells. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(3):276-279. doi: 10.1111/dom.12021.

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Евгений Константинович Комаров — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** evg_komarov@mail.ru.

Тамара Александровна Плужникова — канд. мед. наук, заведующая Центром профилактики и лечения невынашивания беременности при СПбГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** plutam@mail.ru.

Елена Валерьевна Никологорская — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог Центра профилактики и лечения невынашивания беременности при СПбГБУЗ «Родильный дом № 1», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** plutam@mail.ru.

Екатерина Анатольевна Алябьева — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог Центра профилактики и лечения невынашивания беременности при СПбГБУЗ «Родильный дом № 1», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** plutam@mail.ru.

Evgeny K. Komarov — MD, PhD, DSci (Medicine), Leading Research Scientist. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** evg_komarov@mail.ru.

Tamara A. Pluzhnicova — MD, PhD, the Head of the Center for Diagnosis, Prevention and Treatment of Miscarriage affiliated with Maternity Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** plutam@mail.ru.

Elena V. Nicologorskaya — MD, PhD. The Center for Diagnosis, Prevention and Treatment of Miscarriage affiliated with Maternity Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** plutam@mail.ru.

Ekaterina A. Alabieva — MD, PhD. The Center for Diagnosis, Prevention and Treatment of Miscarriage affiliated with Maternity Hospital No 1, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** plutam@mail.ru.