

УДК: 616.379-008.64:618.2

## РОЛЬ МЕТФОРМИНА В ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ ПАЦИЕНТОК С ПРЕДИАБЕТОМ И С НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ГЛЮКОЗЕ

© Е. К. Комаров<sup>1</sup>, Т. А. Плужникова<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург;<sup>2</sup>СПбГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)», Санкт-Петербург

■ Задачи работы включали характеристику состояния инсулинорезистентности (ИР) и гормональных особенностей пациенток с предиабетом, а также оценку влияния диетотерапии или применения метформина при прегравидарной подготовке на течение беременности и развитие перинатальных осложнений. В исследование включена 61 женщина с невынашиванием в анамнезе. Наряду с общепринятым обследованием всем пациенткам проведен ПГТТ с 75 гр глюкозы, в ходе которого определяли содержание инсулина в крови натощак и через 2 часа после приема глюкозы, определяли коэффициент ИР. У 14 женщин ПГТТ и коэффициент ИР соответствовали нормальным (I, контрольная гр.). У 33 женщин при нормальном ПГТТ показатели ИР превышали контрольные — II гр. (наличие ИР), которая была рандомизирована на 2 подгруппы: II А из 22 женщин, получавших диетотерапию, и II Б из 11 женщин, получавших метформин на прегравидарном этапе. У 14 женщин наличие ИР установлено при НТГ (III гр., терапия метформином). Метформин назначали в дозе 1500 мг/с в течение 3–4 месяцев. Показано, что оценка индекса ИР не только натощак, но и после глюкозной нагрузки является достоверным методом характеристики нормальной и сниженной чувствительности к инсулину. Наличие ИР сопровождается повышенной продукцией свободного тестостерона при отсутствии нарушений секреции надпочечниковых и овариальных андрогенов, а также нарушениями секреторной трансформации эндометрия. Проведение диетотерапии или применение метформина достоверно не влияло на частоту акушерских осложнений, наблюдалась лишь тенденция к пониженной частоте угрозы выкидыша до 12 недель у женщин, получавших метформин. Развитие ГСД наблюдалось в 13,1 % случаев, причем только у лиц с наличием ИР. Применение метформина на прегравидарном этапе предотвращает развитие макросомии у потомства пациенток с предиабетом, вероятно, в результате формирования и закрепления на гипоталамическом уровне пищевого поведения.

■ **Ключевые слова:** предиабет; инсулинорезистентность; гиперандрогения; метформин; беременность; ГСД; макросомия.

## ROLE OF METFORMIN PREGRAVID PREPARATION PATIENTS WITH PREDIABETES IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE

© Е. К. Komarov<sup>1</sup>, Т. А. Pluzhnikova<sup>2</sup><sup>1</sup>D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup>Maternity hospital N 1, Saint Petersburg, Russia

■ Tasks of investigation were concluded the characterization of insulin resistance (IR) and hormonal features in patients with prediabetes and influence of diet or metformin on the course of pregnancy and perinatal complications. There were examined 61 womans. The OGTT, definition of insulin levels in plasma and index IR were performed in all patients. OGTT and index IR were normal in 14 womans (control group I). OGTT was normal but index IR was impaired in 33 womans (group IR — II). From this group 22 womans were treated with diet (II A group) and 11 womans treated with metformin (II B group). OGTT and index IR were abnormal in 14 womans (impaired OGTT — III group), they were treated with metformin. Dose of metformin was 1500 mg/d, treatment was continued for 3–4 months. **Conclusion:** Used indexes IR basal and two hour after glucose load were significant in definition of normal and decreased insulin sensitivity (IR). Presence of IR is accompanied by high level of free testosterone in blood without impaired secretion of ovarian and suprarenal androgens. There was impaired sensitivity of endometrium of secretory stage. The frequency of obstetric and perinatal complications in patients receiving diet not differ from patients treated with metformin. There was only a tendency to low frequency of threatening miscarriages before 12 weeks of gestations in patients receiving metformin. Development of GDM was observed in 13,1 % of patients only with presence of IR. The use of metformin in pregravidal stage preserved the development of macrosomia in offsprings of patients with prediabetes.

■ **Key words:** prediabetes; insulinoreistance; hyperandrogenia; metformin; pregnancy; GDM; macrosomia.

Распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире неуклонно растет, преимущественно за счет СД 2-го типа. В значительной степени это обусловлено реализацией генетической предрасположенности при избыточном воздействии

внутренних и внешних факторов, таких как возраст, переизбыток, употребление в пищу излишне калорийных продуктов, снижение физической активности, ведущих к развитию ожирения и снижению чувствительности к инсулину [1].

Мощным фактором риска развития СД 2-го типа является метаболический синдром (МС), распространенность которого в общей популяции достигает 20–25% в зависимости от региона и этнической принадлежности. Тяжесть МС прямо коррелирует со степенью инсулинорезистентности (ИР) и количеством висцерального жира [19]. Наличие его более чем в 5 раз повышает риск развития СД 2-го типа [3].

Наличие перечисленных факторов у женщин репродуктивного возраста при беременности, которая сама является состоянием физиологической ИР, естественно сопровождается повышением частоты развития гестационного сахарного диабета (ГСД). Распространенность ГСД в общей популяции разных стран варьирует от 1 до 14%, составляя в среднем 7% [4]. В 2010 г. распространенность ГСД в Европе составила 20,7%, а к 2030 г. прогнозируется ее рост до 49,3% [2].

Хорошо известно, что ГСД ассоциирован с развитием акушерских и перинатальных осложнений, таких как преэклампсия, преждевременные роды, многоводие, макросомия и диабетическая фетопатия, повышение частоты кесарева сечения, неонатальная гипогликемия. Доказана прямая связь между частотой неблагоприятных перинатальных исходов и уровнем материнской гликемии [20]. В связи с этим актуальна ранняя диагностика заболевания и адекватная терапия, направленная на предотвращение этих осложнений.

В 2013 г. на основании нормативных документов, разработанных рабочей группой по результатам исследования НАРО, утверждены новые критерии диагностики ГСД и его ведения [4]. При наличии факторов высокого риска развития ГСД, если нет противопоказаний, рекомендовано проведение перорального глюкозо-толерантного теста (ПГТТ) на возможно раннем сроке беременности. К сожалению, в перечень факторов риска развития ГСД не включены такие признаки, как рождение крупных детей, детей с врожденными пороками развития, мертворождения в анамнезе, которые и раньше и в настоящее время рассматриваются как показатели предиабета [3]. Отсутствуют рекомендации по прегравидарной подготовке пациенток с предиабетом как способа профилактики развития ГСД и его акушерских и перинатальных осложнений. Между тем установлено, что применение метформина в 30% случаев предотвращает развитие СД 2-го типа у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе или нарушенной гликемией натощак [11, 12, 24].

Задачи работы состояли в характеристике состояния инсулинорезистентности и особенностей гормональной функции у женщин с невынашиванием беременности и наличием факторов ри-

ска ГСД, а также в оценке влияния диетотерапии или применения метформина на прегравидарном этапе на развитие акушерских и перинатальных осложнений.

### Материалы и методы исследования

В исследование включена 61 пациентка с невынашиванием беременности в анамнезе с известным исходом наступившей после обследования и лечения беременности. Все пациентки были в возрасте от 24 лет 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 лет. Раннее менархе в 11 лет наблюдалось у 6 женщин, в возрасте 9 лет — у 2 женщин. У большинства обследованных менструальный цикл был овуляторным, у 11 женщин — с НЛФ. У 6 женщин наблюдался вторичный поликистоз яичников. Бесплодие I отмечено у 3 женщин, бесплодие II — у 8 женщин.

У подавляющего числа обследованных (90%) наблюдались экстрагенитальные заболевания. Заболевания сердечно-сосудистой системы отмечены у 50,8% пациенток, в том числе артериальная гипертензия у 16 (26,2%), варикозная болезнь — у 10 (16,4%) женщин. У 49,2% обследованных наблюдались заболевания щитовидной железы — АИТ (31,2%), ДНЗ (8,2%) и УНЗ (9,8%). 8 пациенток получали заместительную терапию левотироксином в связи с субклиническим гипотиреозом. Вес тела обследованных находился в пределах 52–100 кг. Среди факторов риска СД 2-го типа наблюдалось ожирение I–II ст. у 25 (41%) и избыточная масса тела у 7 (11,5%) женщин. Наследственная отягощенность по СД 2-го типа отмечена у 18 (29,5%) женщин.

Проведено комплексное обследование пациенток с использованием бактериологического, иммунологического, генетического, гормонального, эхографического методов исследования. Гормональное исследование включало определение содержания в крови эстрадиола и прогестерона на 19–21 день цикла, а также 17а-ОН прогестерона (17 ОН-П), свободного тестостерона (св. Т), ДН-тестостерона (ДН-Т), ТТГ и а/т ТПО, а при необходимости — пролактина, ФСГ и ЛГ на 2–5 день менструального цикла. Всем пациенткам проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы. Определяли содержание инсулина в плазме крови натощак и через 2 часа после глюкозной нагрузки. Проведена оценка индекса инсулинорезистентности нато-

щак (ИР-1) и после глюкозной нагрузки (ИР-2) по описанной ранее модели НОМА-IR: глюкоза ммоль/л × инсулин мкМЕ/л/25 [10].

У большинства женщин проведено гистологическое исследование эндометрия с оценкой его иммуногистологического состояния. Оценка генетической предрасположенности к тромбофилии проведена у 52 женщин. У всех пациенток проведена оценка уровня гомоцистеина и АФА в крови, а по показаниям — состояния гемостаза.

Полученные результаты представлены в виде средней арифметической (М) и ошибки средней ( $\pm m$ ). Статистическая обработка результатов проведена методами корреляционного анализа Пирсона и t-критерия Стьюдента, а качественных признаков применением критерия  $\chi^2$ . Гипотезу о равенстве средних значений в исследованных группах отвергали при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

В результате проведенного обследования наличие хронического аднексита установлено у 6,6%, хронического эндометрита — у 67,0% женщин, в том числе в 40,9% случаев с нарушением секреторной трансформации эндометрия. У 8 женщин установлена миома матки, у 12 — эрозия шейки матки. Колонизация цервикального канала условно патогенной микрофлорой наблюдалось в 66,7% случаев, в том числе уреаплазмой в 25%, коринебактериями в 21,7%, грибами рода *Candida* в 16,7%, энтерококками в 13,3% случаев. Установлена высокая частота персистенции вирусной инфекции: наличие G-антител к вирусу простого герпеса наблюдалось у 83,3%, к вирусу цитомегалии — у 70,0% женщин. Генетическая предрасположенность к тромбофилии установлена в 81,9% случа-

ев, в том числе высокого риска — у 3 женщин. У 34 (40%) лиц наблюдалась гипергомоцистеинемия, у 2 женщин — АФС.

При оценке ПГТТ у 14 из 61 женщины установлена нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) — гликемия натощак до 6,1 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки от 7,8 ммоль/л до 11,1 ммоль/л. У остальных 47 женщин ПГТТ был нормальным. Для оценки уровня ИР приняты критерии, установленные ранее у лиц с нормальным ПГТТ без ожирения и нарушений репродуктивной функции: базальная инсулинемия от 4,3 до 22 мкМЕ/мл при показателе ИР-1 от 0,8 до 3,2, уровень инсулина через 2 часа после нагрузки от 14,8 до 66 мкМЕ/мл при показателе ИР-2 от 3,0 до 7,2 [5]. Надо отметить, что полученные нами данные соответствуют полученным позднее результатам других авторов: показатели инсулинемии составляли натощак  $7,6 \pm 3,9$  мкМЕ/мл, через 2 часа после глюкозной нагрузки —  $38,3 \pm 24$  мкМЕ/мл [10]. Между содержанием инсулина в крови натощак и после глюкозной нагрузки установлена достоверная прямая связь с индексом НОМА-IR [7, 10]. Таким образом, использованные критерии оценки инсулинемии и ИР не только натощак, но и через 2 часа после глюкозной нагрузки соответствуют данным других авторов, с достоверностью характеризуют чувствительность к инсулину и могут использоваться для диагностики состояния инсулинорезистентности.

Из 47 пациенток с нормальным ПГТТ у 14 женщин установлены нормальные показатели ИР и эти пациентки составили контрольную (I) группу. У 33 женщин с нормальным ПГТТ показатели ИР превышали контрольные и эти пациентки составили группу ИР (II гр). У всех 14 пациенток с НТГ показатели ИР превышали контрольные — группа НТГ (III гр.). В таблице 1

Таблица 1

Индекс массы тела, содержание инсулина в плазме крови и показатели инсулинорезистентности (ИР) натощак (1) и через 2 часа после глюкозной нагрузки (2) у пациенток с предиабетом при проведении ПГТТ

№ гр.	Группы	ИМТ	Инсулин-1, мкМЕ/мл	ИР-1	Инсулин-2, мкМЕ/мл	ИР-2
I	Контроль (n=14)	24,1 $\pm$ 0,9	9,61 $\pm$ 0,91	2,04 $\pm$ 0,20	20,70 $\pm$ 1,80	5,66 $\pm$ 0,50
II	Инсулино- резистентность (нормальный ПГТТ) (n=33)	25,3 $\pm$ 0,7	14,60 $\pm$ 1,33 <sup>+</sup>	3,22 $\pm$ 0,31 <sup>+</sup>	51,98 $\pm$ 3,71*	15,71 $\pm$ 1,17*
III	Инсулино- резистентность (НТГ) (n=14)	30,0 $\pm$ 1,6 <sup>+</sup>	18,34 $\pm$ 3,03 <sup>+</sup>	4,20 $\pm$ 0,73 <sup>+</sup>	57,38 $\pm$ 10,11 <sup>+</sup>	22,82 $\pm$ 3,67 <sup>+</sup>

Достоверность различий по сравнению с контрольной группой: <sup>+</sup> —  $p < 0,05$ ; \* —  $p < 0,01$

представлены показатели индекса массы тела, уровня инсулина в плазме крови и показатели ИР у обследованных лиц.

Из таблицы 1 видно, что у пациенток II и III групп показатели ИР-2 после нагрузки достоверно превышают контрольный уровень, что позволяет характеризовать их как лиц с предиабетом. У лиц с НТГ наблюдался повышенный индекс массы тела по сравнению с пациентками I и II групп с нормальным ПГТТ. Кроме того, среди пациенток с НТГ преобладали лица в возрасте более 30 лет (78,5%), тогда как у женщин с нормальным ПГТТ этот показатель составлял 42,4%. Известно, что возраст более 30 лет и ожирение являются независимыми факторами риска СД 2-го типа и ГСД.

Гиперинсулинемия и/или инсулинорезистентность сопровождаются повышением продукции печенью глобулина, связывающего половые стероиды [23]. Следствием этого может быть увеличение содержания в крови свободных форм половых стероидов. Кроме того имеются данные о том, что инсулин оказывает стимулирующее влияние на активность цитохрома P450 C17 — ключевого фермента синтеза стероидов надпочечниками и яичниками [25]. В связи с этим проведена оценка содержания андрогенов в крови у обследованных лиц, результаты которой представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что показатели основных андрогенов надпочечникового и овариального стероидогенеза 17 ОН-Р и А4, а также биологически активной формы тестостерона (ДН-тестостерона) в крови у пациенток с наличием и отсутствием ИР не различались между собой. При этом содержание свободного тестостерона (св. Т) в крови у лиц с наличием ИР (II и III гр.) достоверно превышало показатель контрольной группы, что отражает периферическую продукцию св. Т под влиянием ИР.

У 40 пациенток произведена биопсия эндометрия, в том числе у 31 женщины с наличием ИР. При оценке гистологической структуры у 14 пациенток с ИР (45,2%) наблюдалось от-

ставание секреторной трансформации эндометрия, причем содержание прогестерона в крови у них соответствовало показателю овуляторного менструального цикла (от 23,9 до 67,7 нмоль/л). Ранее показано, что нарушение секреторных преобразований эндометрия при нормальной концентрации прогестерона в крови обусловлено ингибирующим влиянием ИР на экспрессию рецепторов прогестерона в секреторном эндометрии [5]. Кроме того, нарушение чувствительности эндометрия к прогестерону может быть связано с хроническим эндометритом, установленным у 8 пациенток этой группы при иммуногистологическом исследовании.

При подготовке к беременности всем пациенткам проведено этиотропное лечение. При наличии бактериальной инфекции проводилась антибактериальная терапия с учетом чувствительности к антибиотикам. Лечение хронического эндометрита было комплексным с учетом состояния локального и системного иммунитета и включало применение иммуномодуляторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, энзимов, физиотерапевтических методов. Для коррекции гипергомоцистеинемии применяли препараты фолиевой кислоты, витамины группы В (фолацин, ангиовит). Пациентки с наличием НЛФ получали терапию гестагенами в лютеиновую фазу цикла.

Всем лицам с наличием ИР проведена специфическая терапия. Пациентки с НТГ (III гр.) получали диетотерапию с исключением быстроусвояемых углеводов в сочетании с метформином в дозе 1500 мг/с в течение 3–4 месяцев. Пациентки с наличием ИР и нормальным ПГТТ были рандомизированы на 2 подгруппы: 11 из них (II Б гр.) получали комбинированную терапию диетой и метформином, аналогичную проводимой у лиц с НТГ; у 22 женщин (II А гр.) проведена только диетотерапия. К моменту наступления беременности у пациенток с ИР и нормальным ПГТТ независимо от проводимой терапии (II А и II Б гр.) динамика веса была неоднозначной: снижение веса

Таблица 2

Содержание андрогенов в крови у обследованных пациенток в группах с наличием и отсутствием инсулинорезистентности (ИР)

№ п/п	Группы	17 ОН-Р, нмоль/л	ДН-тестостерон, пг/мл	Св. тестостерон, пмоль/л	А 4, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
I	Контрольная группа (ИР отсутствует)	2,6±0,4	308,9±34,7	2,7±0,7	9,7±1,4	45,1±2,3
II	Группа с ИР (нормальный ПГТТ)	2,6±0,3	413,0±60,8	8,1±1,7 *	7,4±1,0	34,6±5,0
III	Группа с ИР (НТГ)	2,5±0,5	315,1±56,7	21,0±3,2 *	8,6±2,1	37,9±6,1

\* — различия по сравнению с контрольной группой <0,01

Таблица 3

**Встречаемость операции кесарева сечения (КС), прибавка массы тела за беременность (ОПВ) и масса доношенных новорожденных от матерей без гестационного сахарного диабета в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности при планировании беременности**

Показатели	Контрольная группа (I) n=12	Группа с наличием инсулинорезистентности с нормальным ПГТТ (II)		Группа с наличием инсулинорезистентности с НТГ (III) n=12
		Группа II А Диетотерапия n=19	Группа II Б Метформин n=9	
ОПВ	17,8±1,9	12,8±0,9*	14,0±1,2	11,9 ± 1,4 *
Масса новорожденных	3537,5±114,9	3910,5±66,1*	3578,0±114,4^	3335,0 ± 195,3^
Встречаемость КС	7 (58,3%)	11 (57,9%)	4 (44,5%)	4 (33,3%)

\* — p<0,05 различия по сравнению с контрольной группой (I); ^ — p<0,05 различия по сравнению с группой II А

составляло от 2 до 7 кг не у всех лиц, и у трети масса тела оставалась неизменной или даже превышала начальную на 2–5 кг. Вероятно, это связано с нормальным ИМТ у пациенток этих групп и поэтому с невысокой приверженностью к диетотерапии. У женщин с НТГ наблюдалось более устойчивое снижение массы тела от 2 до 17 кг (в среднем на 5,0±2,3 кг) и лишь у 2 женщин вес тела на 2–4 кг превышал исходный.

Течение беременности у подавляющего числа обследованных (93,4%) сопровождалось различными осложнениями, причем по частоте большинства из них группы женщин с наличием и отсутствием ИР не различались между собой. В частности, частота анемии в группах составляла около 30%, отеки беременных около 30%, нарушения гемостаза в 74,5 и 85,7% случаев соответственно. Только у женщин с наличием ИР наблюдались: гестоз в 4 случаях, многоводие в 4 случаях, хроническая плацентарная недостаточность с задержкой внутриутробного развития плода в 3 случаях. Частота угрожающего выкидыша разных сроков у пациенток с наличием ИР составляла 57,4% и соответствовала показателю в контрольной группе 57,4%. Однако частота угрозы выкидыша до 12 недель беременности у пациенток, получавших метформин (II Б и III гр.), составляла 24% с тенденцией к более низким значениям, чем у женщин контрольной группы (42,9%) и у пациенток с ИР на диете (50%). Снижение частоты самопроизвольного прерывания беременности до 12 недель под влиянием метформина ранее установлено у женщин с СПЯ [21]. Подобный эффект метформина может быть обусловлен угнетением продукции свободных андрогенов [16], восстановлением функционального состояния эндометрия с повышением его рецептивности [22], а также с торможением

продукции IL-6 и активности хронического воспаления [27]. Развитие ГСД наблюдалось у четырех из 33 пациенток с наличием ИР (12,1%), в том числе у 2 женщин на диетотерапии и у 2 женщин, получавших метформин. Однако полученные данные не позволяют судить о частоте ГСД, т.к. работа проводилась в период до введения скрининга ГСД. Между тем применение метформина не только до, но и во время беременности снижает частоту развития ГСД у женщин с СПЯ [15].

У 56 (91,8%) женщин беременность закончилась срочными, у 3 женщин — преждевременными родами. У двух пациенток с истмикоцервикальной недостаточностью беременность прервалась в 19–20 недель. Операцией кесарева сечения родоразрешены 27 (45,8%) женщин, в том числе одна при преждевременных родах. В таблице 3 приведены показатели встречаемости кесарева сечения, общей прибавки массы тела и массы доношенных новорожденных от матерей без ГСД.

Из таблицы 3 видно, что достоверных различий между встречаемостью кесарева сечения в группах женщин с отсутствием и наличием ИР независимо от проводимой терапии не наблюдалось. Между тем известно, что применение метформина при беременности достоверно снижает частоту оперативного родоразрешения у женщин с ГСД [13]. Из таблицы 3 также видно, что масса доношенных новорожденных от матерей с ИР на диетотерапии достоверно превышает показатель в контрольной группе. В то же время масса новорожденных от матерей с ИР, получавших метформин (II Б и III гр.), была достоверно ниже, чем у беременных с ИР на диетотерапии, и не отличалась от показателя контрольной группы. При корреляционном анализе не установлено достоверных связей показателей ИР-1 и ИР-2 с мас-

сой новорожденных в группах пациенток с отсутствием и наличием инсулинорезистентности независимо от проведения диетотерапии или применения метформина на прегравидарном этапе. Ранее показано, что применение метформина при беременности у женщин с ГСД с достоверностью понижает частоту развития макросомии и перинатальных осложнений [13, 17]. Полученные нами данные впервые показывают, что предотвращение развития макросомии у пациенток с предиабетом может быть достигнуто применением метформина на этапе прегравидарной подготовки.

Известно, что на массу новорожденных влияет целый ряд факторов, в том числе исходная масса тела и общая прибавка массы за беременность у матери [26]. У обследованных нами пациенток взаимосвязи между этими показателями не наблюдалось: как следует из таблиц 2 и 3, у пациенток III группы с нормальной массой новорожденных наблюдалась наиболее высокая исходная масса тела, а у пациенток II А группы несмотря на достоверно более низкую прибавку массы тела по сравнению с контрольной группой, масса новорожденных оказалась наиболее высокой.

Возможно предположение, что влияние метформина на массу новорожденных обусловлено его основным метаболическим эффектом — повышением чувствительности к инсулину, что проявляется снижением не только массы тела, но также уровней инсулинемии и индекса ИР у лиц с ожирением и метаболическим синдромом [6, 9]. Однако маловероятно, что подобное действие препарата может сохраняться длительно после его отмены при наступлении беременности, хотя исследований в этом направлении не проводилось. Важнейшим механизмом действия метформина является снижение аппетита и потребления пищи. Экспериментально установлено, что анорексигенный эффект препарата обусловлен повышением чувствительности гипоталамических центров к лептину [8, 18], а также понижением продукции клетками желудка орексигенного гормона грелина [14]. Не исключено, что закрепление пищевого поведения на гипоталамическом уровне и формирование приверженности к ограничению легкоусвояемых углеводов под влиянием метформина у пациенток с наличием ИР или НТГ может снижать частоту эпизодов постпрандиальной гипергликемии и таким образом предотвращать развитие макросомии у потомства.

На основании полученных результатов, хотя не все они достоверны вследствие недостаточного объема выборки, можно сделать следующие выводы:

- определение содержания инсулина и оценка индекса ИР не только натощак, но и через

2 часа после пероральной нагрузки 75 г глюкозы при проведении ПГТТ является достоверным методом выявления нормальной чувствительности к инсулину и диагностики состояния ИР;

- наличие ИР у пациенток как с нормальным ПГТТ, так и с НТГ сопровождается избыточной периферической продукцией свободного тестостерона без нарушения секреции овариальных и надпочечниковых андрогенов, а также нарушением секреторной трансформации эндометрия;
- проведение диетотерапии или применение метформина на прегравидарном этапе у женщин с предиабетом достоверно не влияет на частоту акушерских осложнений; наблюдается лишь тенденция к понижению частоты угрожающего выкидыша до 12 недель беременности у лиц с наличием ИР при применении метформина;
- развитие ГСД наблюдалось в 12,1% случаев и только у пациенток с наличием ИР, что указывает на необходимость обследования лиц с факторами риска развития ГСД при подготовке к беременности;
- применение метформина на прегравидарном этапе у женщин с предиабетом предотвращает развитие макросомии у потомства, вероятно, в результате формирования и закрепления пищевого поведения на гипоталамическом уровне.

Статья представлена В. В. Потиним,  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,  
Санкт-Петербург

## Литература

1. Балаболкин М. И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2. Сахарный диабет. 2002; 1: 12–20.
2. 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; 2: 131–2.
3. Виноградова О. К. Противоречия и консенсусы метаболического синдрома. По материалам IV Международного конгресса «Предиабет и метаболический синдром». 6–9 апреля 2011 г., Мадрид. Сахарный диабет. 2011; 2: 127–30.
4. Дедов И. И., Краснопольский В. И., Сухих Г. Т. Проект Российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Сахарный диабет. 2012; 2: 6–12.
5. Комаров Е. К., Михнина Е. А., Великанова Л. И. Роль инсулинорезистентности в патогенезе гиперандрогемии у женщин с нарушением репродуктивной функции. Проблемы репродукции. 2005; 5: 25–30.

6. Мкртумян А. М., Маркова Т. Н., Кичигин В. А. Эффективность метформина при абдоминальном ожирении. Терапевтический архив. 2014; 8: 80–4.
7. Arancibia C., Galgani Y., Valderas J. P., Morales M., Santos J. L., Pollak F. Evaluation of serum insulin levels after an oral glucose load for the diagnosis of insulin resistance. *Rev. Med. Chil.* 2014; 142 (9): 1106–12.
8. Aubert G., Mansuy V., Voirol M. J., Pellerin L., Pralong F. P. The anorexigenic effects of metformin involve increase in hypothalamic leptin expression. *Metabolism.* 2011; 60 (3): 327–34.
9. Bonza C., Lopez-Cuadrado T., Gutierrez-Torres L. F., Amate J. Efficacy and safety of metformin for treatment of overweight and obesity in adolescents: an updated systematic review and meta-analysis. *Obes. Facts.* 2012; 5 (5): 753–65.
10. da Silva R. C., Miranda W. L., Chacra A. R., Dib S. A. 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): 84–2.
11. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346 (6): 393–403.
12. Eriksson J., Lindstrom J., Valle T. Prevention of type 2 diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. *Diabetologia.* 1999; 42: 793–801.
13. 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): 147–50.
14. Gaqnon 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): 276–9.
15. Khattab S., Mohsen I. A., Aboul Foutouh I., Ashmawi H. S., Mohsen M. N., vanWely M., van der Veen F., Youssef M. A. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. *Gynecol. Endocrinol.* 2011; 27 (10): 789–93.
16. Kurzthaler D., Hadziomerovic-Pekic D., Wildt L., Seeber B. E. 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 (1): 98.
17. Ijaz H., Vaarasmaki M., Morin-Papunen L., Keravuo R., Ebeling T. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: A prospective randomized study. *BJOG.* 2011; 118: 882–5.
18. Mallin S. K., Kashyap S. R. Effect of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2014; 21 (5): 323–9.
19. Mallin S. K., Finnegan S., Filion J., Rocco M. B., Kirwan J. P. B-cell dysfunction is associated with metabolic syndrome severity in adults. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2014; 12 (2): 79–85.
20. Metzger B., Oats J., Coustan D., Hod M. Results of the HAPO study: progress towards a new paradigm for detection and diagnosis of GDM. 5th International symposium on Diabetes and pregnancy. Sorrento; 2009: 640.
21. Metformin before and during pregnancy and lactation in polycystic ovary syndrome. *Expert. Opin. Drug. Saf.* 2007; 6 (2): 191–8.
22. Mohsen I. A., 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): 275–82.
23. Nestler J. E. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76: 273–4.
24. Petersen J. L., McGuire D. K. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose — a review of diagnosis, clinical implication and management. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2005; 2 (1): 9–15.
25. Qin K. N., Rosenfield R. L. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Mol. Cell Endocrinol.* 1998; 145(1–2): 111–21.
26. Walsh J. M., Murphy D. J. Weight and pregnancy. *BMJ.* 2007; 335: 169.
27. Xinghua Xu, Chigany Du, Qingmei Zheny, Lina Peng, Yuyan Sun. Effect of metformin on serum Interleikin-6 levels in polycystic ovary syndrome: a systemic review. *BMC Womens Health.* 2014; 14: 93.

## References

1. Balabolkin M. I. Insulinorezistentnost' i ejo znachenie v patogeneze narushenij uglevodnogo obmena i saharnogo diabeta tipa 2 [Insulin resistance and its importance in the pathogenesis of disorders of carbohydrate metabolism and type 2 diabetes mellitus.]. *Saharnyj diabet.* 2002; 1: 12–20. (in Russian).
2. Bolotskaja L. L., Esajan R. M., Olejnin O. V. 6-j Mezhdunarodnyj simpozium "Diabet i beremennost'", 23–26 marta 2011g., Zal'cburg, Avstrija [6th International Symposium «Diabetes and Pregnancy», March 23–26, 2011., Salzburg, Austria]. *Saharnyj diabet.* 2011; 2: 131–2. (in Russian).
3. Vinogradova O. K. Protivorechija i konsensusy metabolicheskogo sindroma. Po materialam IV Mezhdunarodnogo kongressa "Prediabet i metabolicheskij sindrom". 6–9 aprelja 2011g., Madrid [Contradictions and consensus of the metabolic syndrome. According to the materials of the IV International Congress of «pre-diabetes and metabolic syndrome». April 6–9, 2011., Madrid.]. *Saharnyj diabet.* 2011; 2: 127–30. (in Russian).
4. Dedov I. I., Krasnopol'skij V. I., Suhij G. T. Proekt Rossijskogo konsensusa «Gestacionnyj saharnyj diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nabljudenie» [Project of the Russian consensus «Gestational diabetes: diagnosis, treatment, postnatal care»]. *Saharnyj diabet.* 2012; 2: 6–12. (in Russian).
5. Komarov E. K., Mihlina E. A., Velikanova L. I. Rol' insulinorezistentnosti v patogeneze giperandrogenemii u zhenshin s narusheniem reproduktivnoj funkcii [Role of insulin resistance in the pathogenesis of hyperandrogenism in women with reproductive dysfunction]. *Problemy reprodukcii.* 2005; 5: 25–30. (in Russian).

6. Mkrumjan A.M., Markova T.N., Kichigin V.A. Jefferktivnost' metformina pri abdominal'nom ozhirenii [The effectiveness of metformin in abdominal obesity]. *Terapevticheskij arhiv*. 2014; 8: 80–4. (in Russian).
7. Arancibia C., Galgani Y., Valderas J.P., Morales M., Santos J.L., Pollak F. Evaluation of serum insulin levels after an oral glucose load for the diagnosis of insulin resistance. *Rev. Med. Chil*. 2014; 142 (9): 1106–12.
8. Aubert G., Mansuy V., Voirol M.J., Pellerin L, Pralong F.P. The anorexigenic effects of metformin involve increase in hypothalamic leptin expression. *Metabolism*. 2011; 60 (3): 327–34.
9. Bonza C., Lopez-Cuadrado T., Gutierrez-Torres L.F., Amate J. Efficacy and safety of metformin for treatment of overweight and obesity in adolescents: an updated systematic review and meta-analysis. *Obes. Facts*. 2012; 5 (5): 753–65.
10. da Silva R.C., Miranda W.L., Chacra A.R., Dib S.A. 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): 84–2.
11. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346 (6): 393–403.
12. Eriksson J., Lindstrom J., Valle T. Prevention of type 2 diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. *Diabetologia*. 1999; 42: 793–801.
13. 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): 147–50.
14. Gaqnon 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): 276–9.
15. Khattab S., Mohsen I.A., Aboul Foutuoh I., Ashmawi H.S., Mohsen M.N., vanWely M., vanderVeen F., Youssef M.A. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. *Gynecol. Endocrinol*. 2011; 27 (10): 789–93.
16. Kurzthaler D., Hadziomerovic-Pekic D., Wildt L., Seeber B.E. 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 (1): 98.
17. Ijaz H., Vaarasmaki M., Morin-Papunen L., Keravuo R., Ebeling T. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: A prospective randomized study. *BJOG*. 2011; 118: 882–5.
18. Mallin S.K., Kashyap S.R. Effect of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes*. 2014; 21 (5): 323–9.
19. Mallin S.K., Finnegan S., Filion J., Rocco M.B., Kirwan J.P. B —cell dysfunction is associated with metabolic syndrome severity in adults. *Metab. Syndr. Relat. Disord*. 2014; 12 (2): 79–85.
20. Metzger B., Oats J., Coustan D., Hod M. Results of the HAPO study: progress towards a new paradigm for detection and diagnosis of GDM. 5th International symposium on Diabetes and pregnancy. Sorrento; 2009: 640.
21. Metformin before and during pregnancy and lactation in polycystic ovary syndrome. *Expert. Opin. Drug. Saf*. 2007; 6 (2): 191–8.
22. Mohsen I.A., 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): 275–82.
23. Nestler J.E. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1993; 76: 273–4.
24. Petersen J.L., McGuire D.K. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose — a review of diagnosis, clinical implication and management. *Diab. Vasc. Dis. Res*. 2005; 2 (1): 9–15.
25. Qin K.N., Rosenfield R.L. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Mol. Cell Endocrinol*. 1998; 145 (1–2): 111–21.
26. Walsh J.M., Murphy D.J. Weight and pregnancy. *BMJ*. 2007; 335: 169.
27. Xinghua Xu, Chigany Du, Qingmei Zheny, Lina Peng, Yuyan Sun. Effect of metformin on serum Interleukin-6 levels in polycystic ovary syndrome: a systemic review. *BMC Womens Health*. 2014; 14: 93.

#### ■ Адреса авторов для переписки

*Комаров Евгений Константинович* — д. м. н., ведущий научный сотрудник. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Komarov Evgeniy Konstantinovich* — Ph.D., senior staff scientist. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Плужникова Тамара Александровна* — к. м. н., заведующая «Центром профилактики и лечения невынашивания беременности». СПбГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)». 192283, Россия, Санкт-Петербург, В,О.,12 линия, д. 39. **E-mail:** plutam@mail.ru.

*Pluzhnikova Tamara Aleksandrovna* — chief of “Center of prophylaxis and treatment of miscarriage”. SPbSBI “Maternity hospital N 1”. 192283, St. Petersburg, Vasilyevskiy Ostrov, 12 liniya, 39, Russia. **E-mail:** plutam@mail.ru.