

З.В. Забаровская

АДИПОНЕКТИН КАК ОДИН ИЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

*УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск,
Республика Беларусь*

Цель исследования. Оценить уровень адипонектина у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД).

Материал и методы. В исследование включено 36 беременных женщин с ГСД, класс ГСД: А0 – у 5, А1 – у 23, А2 – у 4, В1 – у 3, В2 – у 1 пациентки. В группы сравнения вошли 14 человек с прегестационным сахарным диабетом 1 типа (пСД 1 тип) [группа сравнения 1], класс пСД 1 типа: В – у 1, С – у 3, D – у 4, F – у 1, F/R – у 5) и 24 беременных без нарушения углеводного обмена [группа сравнения 2]. Группу контроля составили 9 небеременных женщин.

Адипонектин исследован у пациенток в 24–26 недель гестации, у женщин группы контроля — не ранее 12 месяцев после родов во вторую фазу менструального цикла.

Результаты. Сравнительный анализ по Краскелу–Уоллису ($N = 15$; $p = 0,002$) позволил выявить достоверный более высокий уровень адипонектина у беременных с пСД 1 типа [группа сравнения 1] по сравнению с беременными без нарушения углеводного обмена [группа сравнения 2] ($Q = 3,29$; $p = 0,006$) и с ГСД ($Q = 3,58$; $p = 0,002$). Результаты содержания уровня адипонектина в группах беременных пациенток с ГСД и без нарушений углеводного обмена, а также небеременных женщин значимо не различались. Корреляционный анализ адипонектина с традиционными факторами риска ГСД, параметрами углеводного обмена, инсулинорезистентности, липидного обмена, осложнениями и исходами беременности у беременных с ГСД не выявил статистически значимой силы связи ни с одним из них.

Заключение. Не установлена роль адипонектина в качестве патогенетического фактора ГСД. Уровень адипонектина достоверно выше у беременных женщин с пСД 1 типа по сравнению с пациентками с ГСД и беременными без нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: беременность, гестационный сахарный диабет, адипонектин.

В последние годы исследователи уделяют достаточно большое внимание роли биомаркеров в развитии гестационного сахарного диабета (ГСД), прежде всего эндокринным и метаболическим гормонам, цитокинам и хемокинам, суррогатным маркерам оксидативного стресса. Одним из объектов исследований является жировая ткань, которая рассматривается как гормональноактивный орган — адипоциты продуцируют и высвобождают протеины–адипокины, включая лептин и адипонектин, резистин, висфатин, цитокины TNF–а и IL–6, adipocyte fatty acid binding protein, обладающие биологической активностью. Отдельные адипокины, такие как адипонектин, TNF–а и IL–6, имеют потенциальное значение в регуляции метаболизма глюкозы и активности инсулина. Интерес к исследованию жировой ткани заметно возрос в последние

15 лет – ее дисфункция, характеризующаяся дисрегуляцией продукции и (или) секреции адипокинов, рассматривается в контексте патогенеза сахарного диабета (СД) 2 типа и обсуждается в качестве одного из возможных факторов развития ГСД [6].

Базовые данные об адипонектине

Адипонектин — новый уникальный адипоцит–секретируемый и адипоцит–специфический протеин, циркулирующий в сыворотке крови как гексамер, имеющий сравнительно низкий молекулярный вес (29–kd) и большую многомерную структуру [6, 22]. Адипонектин связывается специфическими рецепторами (ADIPOR1 и 2), контролируемые генами ADIPOR1 и ADIPOR2 [6].

Исследованиями физиологической роли адипонектина показано, что он контролирует активность инсулина, модифицирует чувствительность к инсулину в печени и скелетных мышцах, регулирует метаболизм глюкозы, имеет противовоспалительный и протективный эффект в отношении эндотелия сосудов. Эти свойства усиливать метаболическое и противовоспалительное действия и дают основание предполагать, что адипонектин играет протективную роль в рамках метаболического и кардиоваскулярного процессов, связанных с развитием инсулинорезистентности (ИР) и сахарного диабета (СД) [1, 9].

Представления об адипонектине подводят почву к ассоциации чувствительности к инсулину и ожирению: протеолитический фрагмент адипонектина стимулируют бета–окисление жирных кислот в мышцах, редуцируют концентрацию триглицеридов (ТГ) в плазме крови и тем самым приводит к повышению чувствительности к инсулину [1, 22]. Уровень сывороточного адипонектина коррелирует с системной чувствительностью к инсулину и рассматривается как агент с глубоким инсулин–сенситизирующим эффектом [22].

Хотя адипонектин продуцируется исключительно адипоцитами, концентрация циркулирующего адипонектина у лиц с ожирением, особенно абдоминальным, парадоксально низкая, и уровень адипонектина в плазме отрицательно коррелирует с ИМТ и массой жира. Низкий уровень адипонектина плазмы ассоциируется с ИР, является предиктором ИР и развития СД 2 типа. Так, в когортном 9-летнем исследовании 10 275 взрослых людей среднего возраста в США (The Atherosclerosis Risk in Communities — ARIC) было показано, что высокий уровень адипонектина ассоциируется с низкой частотой СД [4].

Результаты продемонстрировали протективную роль адипонектина в отношении СД 2 типа: адипонектин рассматривается как фактор, связывающий ИР и дисфункцию бета–клеток в патогенезе СД 2 типа.

Отмечается интерес к исследованию адипонектина при ГСД в связи с его известной ролью в развитии СД 2 типа. И хотя число исследований адипонектина непосредственно при ГСД невелико (к 01.07.2010 г. в базе данных PubMed содержится 88 публикаций). Основные изучаемые вопросы при ГСД: адипонектин как предиктор ГСД; адипонектин как скрининговый тест ГСД; адипонектин как предиктор будущего СД 2 типа у матери и ребенка (в таблице 1 приведены результаты клинических исследований адипонектина в крови у

беременных женщин; данные о концентрации адипонектина приведены в соответствии с данными авторов).

Таблица 1 — Содержание адипонектина в крови беременных женщин по данным разных авторов

		<ul style="list-style-type: none"> • При ГСД нарушена функция адипоцитов, т.к. низкий уровень адипонектина в I триместре приводит к развитию ГСД через 1 месяц
Soheilyk-hah S. [et al.], 2009 [18]	29 беременных женщин с ГСД и 27 здоровых беременных	<ul style="list-style-type: none"> • У женщин с ГСД определена отрицательная корреляция между ИМТ до беременности и уровнем адипонектина ($r = -0,53$, $p = 0,013$) • Уровень адипонектина у женщин с ГСД был ниже, чем у здоровых беременных ($p = 0,02$)
Low C.F. [et al.], 2010 [5]	26 беременных женщин с ГСД и 53 здоровых беременных	<ul style="list-style-type: none"> • Установлена достоверная связь между адипонектином SNP45TG и развитием ГСД ($\chi^2 = 4,038$; $p < 0,05$)
Paradizi G. [et al.], 2010 [17]	12 беременных женщин с ГСД и 38 здоровых беременных	<ul style="list-style-type: none"> • Уровень адипонектина снижается в процессе гестации • Адипонектин не является предиктором развития ГСД

Анализ результатов исследования адипонектина в крови матери показывает, что большинство авторов находят снижение его уровня при ГСД. Так, уже в одном из первых исследований Т. Ranheim и соавт. (2004) установили снижение уровня адипонектина у женщин при ГСД по сравнению с беременными без нарушений углеводного обмена [3]. Далее J. P. Thyfault и соавт. (2005) показали, что ГСД классов А2 и В ассоциируется с супрессией уровня адипонектина аналогично состоянию ИР (как при СД 2 типа и ожирении) [13]. R. Retnakaran и соавт. (2005) выявили независимую корреляцию адипонектина с функцией бета-клеток на позднем сроке беременности и высказали предположение, что адипонектин может играть ключевую роль посредника между ИР и дисфункцией бета-клеток [15]. Кажется парадоксальным выявление Е. Kajantie и соавт. (2005) повышенного уровня адипонектина у женщин с ГСД при развитии преэклампсии; предполагается, что это обстоятельство не связано с чувствительностью к инсулину [2].

Ряд авторов в включают низкий уровень сывороточного адипонектина наряду с такими характеристиками как ИР и дисфункция бета-клеток в критерии ГСД (сводные данные R. Retnakaran и соавт., 2006; N. Vitoratos и соавт., 2008) [15, 21]. N. Vitoratos и соавт. приводят в качестве нижнего cut-off материнского адипонектина значение 52,53 нг/мл [21].

Исследователи выявляют низкий уровень адипонектина у плода при ГСД у матери и предполагают, что это может указывать на внутриутробную ИР и

возможное развитие в будущем ИР или СД 2 типа. Результаты экспрессии, секреции, содержания и функции адипонектина в плаценте при ГСД (3 исследования) дали дополнительную информацию. В частности показано, что, возможно, адипонектин играет роль в адаптации энергетического метаболизма при взаимодействии матери и плода [12].

Целью нашего исследования явилось оценка уровня адипонектина у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом.

Материал и методы

В исследование включено 36 беременных женщин с ГСД, класс ГСД: А0 – у 5, А1 – у 23, А2 – у 4, В1 – у 3, В2 – у 1 пациентки [основная группа]. В группы сравнения вошли 14 человек с прегестационным сахарным диабетом 1 типа (пСД 1 тип) [группа сравнения 1], класс пСД 1 типа: В – у 1, С – у 3, D – у 4, F – у 1, F/R – у 5) и 24 беременных без нарушения углеводного обмена [группа сравнения 2]. Группу контроля составили 9 небеременных женщин.

Пациентки наблюдались в «Республиканском центре по оказанию эндокринологической помощи беременным» и городском центре «Экстрагенитальная патология и беременность» [Учреждение здравоохранения «1-я городская клиническая больница», г. Минск (УЗ «1 ГКБ», г. Минск)].

Женщинам при установлении беременности (первая неделя наблюдения) и далее проводилось комплексное клиническое обследование, включающее оценку углеводного обмена. Концентрацию глюкозы в капиллярной и в плазме венозной крови из периферической вены определяли глюкозооксидазным методом при помощи набора реагентов Cormay (Польша). Диагноз ГСД выставлялся на основании рекомендаций Американской Диабетологической Ассоциации (2000) [16].

Гормональные исследования выполнялись на базе «Централизованной гормональной лаборатории с радиоиммунными методами исследования» (УЗ «10 ГКБ»), уровень ИРИ — радиоиммунным методом при помощи РИА-наборов ХОП «Института биоорганической химии Национальной академии наук Республики Беларусь» («рио-ИНС-ПГ- I125») и С-пептида наборами «Immunotech», Чехия («С-peptid-irma»), проинсулин — коммерческим набором фирмы DRG International, Inc. (Германия).

Адипонектин исследован у беременных пациенток в 24–26 недель гестации, у женщин группы контроля — не ранее 12 месяцев после родов во вторую фазу менструального цикла в гормональной лаборатории Государственного учреждения «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов фирмы DRG International, Inc. (США) – референтный интервал 19,0–39,4 нг/мл.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica 7.0 с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Шапиро–Уилка.

Распределение исследуемого признака считали нормальным при $p > 0,05$. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы и использовали U-критерий Манна–Уитни и ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису (H). Для

множественного сравнения использовали критерий Данна (Q). Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [P25; P75]. Связь адипонектина с изучаемыми параметрами определялась с помощью корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена – rs). За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациенток, у которых определен уровень адипонектина, представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Клиническая характеристика обследованных пациенток

Характеристики	ГСД (n = 36)	пСД 1 тип [группа сравнения 1] (n = 14)	Беременные без нарушений углеводного обмена [группа сравнения 2] (n = 24)	Группа контроля (n = 9)
Возраст, лет Me [P25; P75]	26 [22,5; 29,5]	24,5 [23,0; 31,0]	25,5 [21,0; 27,5]	24 [23,0; 24,0]
ИМТ, кг/м ² Me [P25; P75]	24,77 [22,87; 28,14]	22,40 [21,50; 24,30]	22,15 [20,80; 24,30]	21,50 [19,90; 22,50]
Избыточная масса тела, n (%)	9 (25)	2 (14)	3 (13)	2 (22)
Ожирение 1 ст., n (%)	5 (14)	0	1 (4)	0
Ожирение 2 ст., n (%)	0	0	0	0
Ожирение 3 ст., n (%)	0	0	0	0
Распределение подкожно-жировой клетчатки андроидное/геноидное распределение, n	7/8	1/1	1/3	1/1
Инсулинотерапия, n (%)	4 (11)	14 (100)	–	–
Прегестационное высокое нормальное артериальное давление, n (%)	5 (14)	4 (29)	1 (4)	–
Прегестационная артериальная гипертензия, n (%)	2 (6)	2 (14)	2 (8)	–

В группе пациенток с ГСД было больше женщин с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с группами беременных с пСД 1 типа [группа сравнения 1] и без нарушений углеводного обмена [группа сравнения 2], что отражает популяционные особенности беременных данных групп. Результаты уровня адипонектина у обследованных пациенток представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты исследования адипонектина в сыворотке крови

Группа	n	Me, нг/мл	Min, нг/мл	Max, нг/мл	P25, нг/мл	P75, нг/мл	Число пациенток с измененным уровнем, n (%)	
							< N	> N
Беременные женщины с ГСД а	36	18,40	7,40	41,50	14,39	24,46	18 (50,0)	1 (2,8)
Беременные женщины с пСД 1 типа [группа сравнения 1] б	14	38,01	13,31	65,87	22,56	42,52	3 (21,4)	6 (42,9)
Беременные женщины без нарушений углеводного обмена [группа сравнения 2] в	24	18,86	10,46	37,50	13,68	23,76	12 (50,0)	0
Здоровые не беременные женщины [группа контроля] г	9	21,86	13,85	34,39	16,65	31,27	2 (22,2)	0
H = 15 (p = 0,002) Q а-б = 3,58 (p = 0,002) ; Q а-в = 0,08 (p = 1,00) Q а-г = 1,44 (p = 0,91); Q б-в = 3,29 (p = 0,006) Q б-г = 1,39 (p = 1,00); Q в-г = 1,32 (p = 1,00)								

Примечание: N – нормальные значения

Сравнительный анализ по Краскелу-Уоллису (H) позволил выявить достоверные различия за счет более высокого уровня адипонектина у беременных с пСД 1 типа [группа сравнения 1] по сравнению с беременными как с ГСД (Q = 3,58; p = 0,002), так и без нарушений углеводного обмена [группа сравнения 2] (Q = 3,29; p = 0,006). Таким образом, наиболее высокий уровень адипонектина оказался у женщин с пСД 1 типа. Результаты содержания уровня адипонектина у женщин с ГСД и без нарушений углеводного обмена из группы сравнения, а также у небеременных женщин значимо не различались.

Представляли интерес связи адипонектина с характеристиками пациенток с ГСД и, прежде всего, параметрами углеводного обмена и ИР. По данным некоторых исследователей у беременных с ГСД адипонектин коррелировал с уровнем глюкозы в плазме крови и результатами перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) [9]. Представляем характеристику уровня глюкозы в плазме венозной крови, определенной утром натощак, а также в капиллярной крови при проведении ПТТГ с 75 глюкозы в разные trimestры гестации у пациенток с ГСД. В плазме венозной крови в группе ГСД отмечалась тенденция увеличения уровня глюкозы в процессе гестации (Me в I триместре 4,35 мМ/л, во II – 5,60 мМ/л, в III – 5,87 мМ/л). В группе без нарушений углеводного обмена отмечалась аналогичная динамика, но в пределах референтных значений (соответственно – 3,66, 4,27 и 4,92 мМ/л).

При проведении ПТТГ с 75 г глюкозы (рисунок) исходный уровень гликемии в цельной капиллярной крови в I триместре гестации максимально повышался через 1 и 2 часа (Me 9,70 и 9,35 мМ/л), во II и III триместрах – исходно (5,49 и 4,90 мМ/л), что согласуется с данными литературы [8, 9, 11].

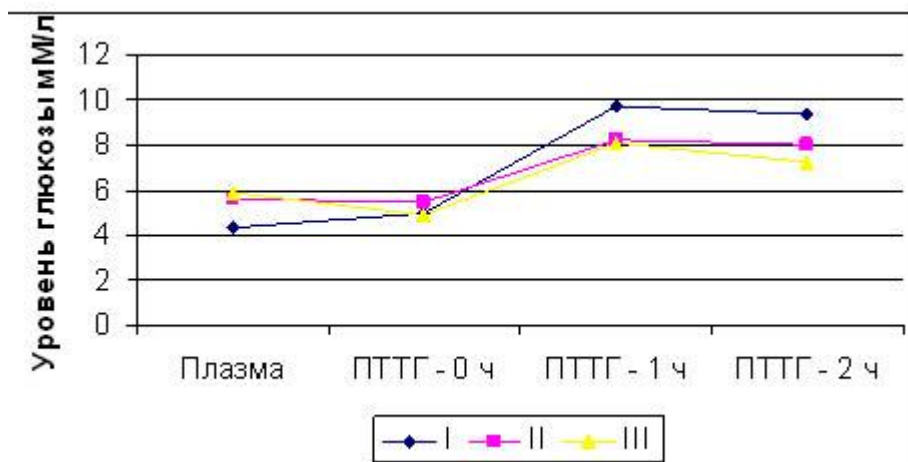


Рисунок – Медиана уровня глюкозы в плазме и при проведении перорального теста толерантности к глюкозе в ходе гестации у беременных с гестационным сахарным диабетом

В группе сравнения 1 колебания гликемии в цельной капиллярной крови при проведении ПТТГ не выходили за пределы референтного интервала, хотя Me уровня глюкозы через 1 час была выше в I триместре (6,52 мМ/л), через 2 часа – в III (5,53 мМ/л).

Проведенный корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена – rs) адипонектина с параметрами гликемии в группе беременных с ГСД не выявил статистически значимой силы связи ни с одним из них.

Ряд исследователей выявили связь адипонектина и ИР [2, 10, 18]. Для подтверждения данного положения проведен корреляционный анализ адипонектина с параметрами, характеризующими ИР в группах ГСД и без нарушений углеводного обмена [группа сравнения 2] — наряду с постпрандиальной гипергликемией с типом ожирения, уровнем триглицеридов и ИРИ, индексами ИР, которые рассчитаны с помощью метода математического моделирования гомеостаза глюкозы НОМА (The Homeostatic Model Assessment) — НОМА–IR, НОМА–ISI, ISI Bel и эмпирического индекса Caro [14, 23, 25]. Анализ (rs) не позволил выявить статистически значимой достаточной силы связи концентрации адипонектина ни с одним из упомянутых параметров. Обращало на себя внимание то обстоятельство, что в группах ГСД и без нарушений углеводного обмена [группа сравнения 2] при нормальных медианах (18,40 и 18,86 пм/мл) значения адипонектина, тем не менее в половине случаев были низкими и не достигали нижнего референтного значения, причем при ГСД в трех случаях в диапазоне 7,40–10,14 нг/мл. Превышение верхнего референтного уровня было отмечено у 1 женщины с ГСД (41,50 нг/мл). Проанализированы селективные подгруппы со сниженными и нормальными уровнями адипонектина в каждой из групп. Сравнительный анализ (U–критерий Манна–Уитни) по 165 параметрам между подгруппами со сниженными и нормальными уровнями адипонектина как у беременных с ГСД, так и без нарушений углеводного обмена [группа сравнения 1] не выявил достоверных различий ни по одному из параметров, в том числе уровням гликемии, индексам ИР, показателям липидного обмена, исходам гестации. Следует отметить, что наряду с традиционной ролью адипонектина при ГСД у беременных в отношении детей адипонектину придается иное значение. Адипонектин известен как регулятор роста и возможный кандидат на роль регулятора внутриутробного развития плода [7]. Так, J.M. Ategbro и соавт. (2006) было показано, что при ГСД уровень адипонектина обратно коррелировал с неонатальной массой тела плода [19]. В нашем исследовании при пСД 1 типа отмечено 6 случаев превышения значений адипонектина верхнего референтного интервала (39,40 нг/мл). Анализ данных случаев и исходов беременности показал, что масса тела новорожденных не отличалась по сравнению с новорожденными от женщин с нормальным уровнем адипонектина (U = 18; p = 0,44).

Заключение

Не установлена роль адипонектина в качестве патогенетического фактора ГСД. Уровень адипонектина достоверно выше у беременных женщин с пСД 1 типа по сравнению с беременными с ГСД и беременными без нарушений углеводного обмена.

Литература

1. Adiponectin and the development of type 2 diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities study / B. B. Duncan [et al.] // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. P. 2473–2478.
2. Adiponectin concentrations in maternal serum: elevated in preeclampsia but unrelated to insulin sensitivity / E. Kajantie [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2005. Vol. 12. P. 433–439.
3. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women / T. Ranheim [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2004. Vol. 83. P. 341–347.
4. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth / S. Cianfarani [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 1346–1351.
5. Adiponectin SNP45TG is associated with gestational diabetes mellitus / C.F. Low [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010. Jun. 16 [Epub ahead of print].
6. Arner, P. Resistin: yet another adipokine tells us that men are not mice / P. Arner // *Diabetologia*. 2005. Vol. 48. P. 2203–2205.
7. Body fat at birth and cord blood levels of insulin, adiponectin, leptin, and insulin-like growth factor-I in small-for-gestational-age infants / C. Martinez-Cordero [et al.] // *Arch. Med. Res.* 2006. Vol. 37. P. 490–494.
8. Can adiponectin predict gestational diabetes / S. Weerakiet [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* 2006. Vol. 22. P. 362–368.
9. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus / C. Worda [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. P. 2120–2124.
10. Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy / K. A. McLachlan [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2006. Vol. 22. P. 131–138.
11. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy / K. Y. Lain [et al.] // *Clin. Endocrinol.* 2008. Vol. 69 (3). P. 407–411.
12. Gao X. L. Variations of tumor necrosis factor-alpha, leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus / X. L. Gao, H. X. Yang, Y. Zhao // *Chin. Med. J.* 2008. Vol. 121. P. 701–705.
13. Gestational diabetes is associated with depressed adiponectin levels / J. P. Thyfault [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2005. Vol. 12. P. 41–45.
14. Homeostasis model assessment (HOMA): insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews [et al.] // *Diabetology*. 1985. Vol. 28. P. 412–419.
15. Impaired glucose tolerance of pregnancy is a heterogeneous metabolic disorder as defined by the glycemic response to the oral glucose tolerance test / R. Retnakaran [et al.] // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 57–62.
16. Jovanovic, L. Optimization of insulin therapy in patients with gestational Diabetes / L. Jovanovic // *Endocr. Pract.* 2000. Vol. 6, № 1. P. 98–100.
17. Longitudinal changes of adiponectin, carbohydrate and lipid metabolism in pregnant women at high risk for gestational diabetes / G. Paradisi [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* 2010. Vol. 26 (7). P. 539–545.

18. Maternal serum adiponectin concentration in gestational diabetes / S. Soheilykhah [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* 2009. Vol. 25 (9). P. 593–596.
19. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia / J. M. Ategbo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 18. P. 56–70.
20. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus / M. A. Williams [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2306–23011.
21. Serum adiponectin during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes and normal controls / N. Vitoratus [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* 2008. Vol. 24. P. 614–619.
22. Sharma, A. M. Regulating adiponectin: of flax and flux / A. M. Sharma, M. A. Tarnopolsky // *Diabetologia.* 2005. Vol. 48. P. 1035–1037.
23. Thomas–Dobersen, D. Nutritional management of gestational diabetes and nutritional management of women with a history of gestational diabetes: two different therapies or the some / D. Thomas–Dobersen // *Clin. Diab.* 1999. Vol. 17 (Suppl. 2). P. 1007–1012.
24. Tumor necrosis factor alpha system and plasma adiponectin concentration in women with gestational diabetes / M. Kinalski [et al.] // *Horm. Metab. Res.* 2005. Vol. 37. P. 450–454.
25. Utility of fetal measurements in the management of gestational diabetes mellitus / T. A. Buchanan [et al.] // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21 (Suppl. 2). P. 99–106.