

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕНЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

*Белорусский государственный медицинский университет, Республиканский центр по оказанию эндокринологической помощи беременным в Республике Беларусь*

При физиологически протекающей беременности в организме женщины осуществляется ряд приспособительных реакций, направленных на обеспечение оптимального развития плода и сохранение нормального функционирования органов и систем беременной. Одной из важнейших областей данных изменений является нарушение углеводного обмена. В случае дисфункции компенсаторных трансформаций при беременности происходит развитие патологических состояний в организме как женщины, так и развивающегося плода. Одним из таких состояний является гестационный сахарный диабет – нарушение углеводного обмена, приводящее к гипергликемии различной степени выраженности, впервые выявленное или возникшее во время настоящей беременности. Рассмотрены основные особенности углеводного обмена в организме беременной женщины, этиопатогенетические аспекты гестационного сахарного диабета.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, беременность, углеводный обмен, патогенез

There are many adaptive modifications in female body during normal pregnancy, which are needed for the optimal fetus growth and normal maternal organs functioning. One of the most important fields is a carbohydrate metabolism modification. If the adaptive modifications fail, the pathology in female organism and in fetus will be observed. One of such problems is gestational diabetes mellitus. Here we described carbohydrate metabolism modifications during normal pregnancy and pathogenesis of the gestational diabetes mellitus. Key words: gestational diabetes mellitus, pregnancy, carbohydrate metabolism, pathogenesis

При физиологически протекающей беременности в организме женщины осуществляется ряд приспособительных реакций, направленных на обеспечение оптимального развития плода и сохранение нормального функционирования органов и систем беременной. Одной из важнейших областей данных изменений является нарушение углеводного обмена. В случае дисфункции компенсаторных трансформаций при беременности происходит развитие патологических состояний в организме как женщины, так и развивающегося плода.

Одним из таких состояний является гестационный сахарный диабет (ГСД) – нарушение углеводного обмена, приводящее к гипергликемии различной степени выраженности, впервые выявленное или возникшее во время настоящей беременности [16,17,19]. ГСД развивается на фоне физиологических изменений в организме беременной женщины и является их крайним, патологическим проявлением. Распространенность ГСД составляет от 1,5 до 12,3 случаев на 1000 беременных женщин [2,8,9]. В большинстве случаев толерантность к углеводам нормализуется после завершения беременности, однако вероятность развития сахарного диабета (СД)

2 типа у женщин с ГСД в течение последующих 3-10 лет составляет 30 -50% [1,3,5,10-14].

Открытие эндокринной функции плаценты Halban's (1905г.) положило начало активному изучению эндокринных изменений в организме женщины во время беременности. Можно отметить также открытие человеческого плацентарного лактогена (чПЛ) Josimovich и MacLaren (1962г.) – белка, подобного человеческому гипофизарному гормону роста и пролактину. Этот протеин вносит значительный вклад в развитие инсулинорезистентности во время беременности.

Во время нормально протекающей беременности в организме женщины появляются новые органы и ткани, выполняющие гормональные функции (синтез, секреция и регуляция активности гормонов): синтициобласт, цитотрофобласт, децидуальная ткань, плацента [1,3,5,21]. Изменяется активность других эндокринных органов – увеличивается секреция пролактина, меланоцитстимулирующего гормона, соматотропного гормона (СТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ); подавляется секреция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (ФСГ и ЛГ). Активизируется секреторная деятельность всех других эндокринных желез, что приводит к повышению уровня эстрогенов, прогестерона, человеческого хорионического гонадотропина (чХГ), чПЛ, тестостерона, кортизола, тиреоидных гормонов (в первой половине беременности) [1,3,5,21].

Таким образом, физиологически протекающая беременность - сложное метаболическое состояние, характеризующееся резкими изменениями в секреции гормонов, возрастанием запросов по утилизации богатых энергией соединений, необходимых для нормального развития плода (рис. 1).

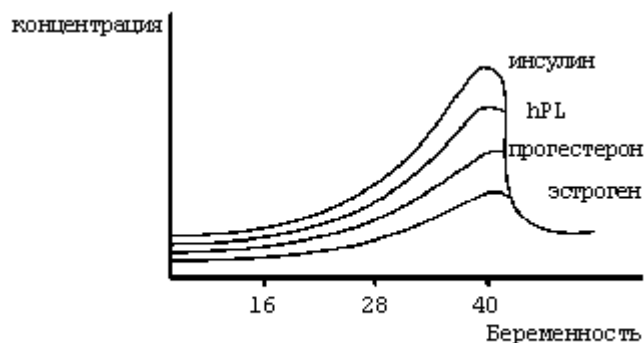


Рис. 1. Гормональные изменения при нормальной беременности. (Besser GI et al., 1990)

Важную роль в развитии гормональных изменений во время беременности играет специфический орган беременной женщины – плацента. Плацента (от греч. plakous - пирог) сформирована за счет ассоциации между эндометрием со стороны матки и хорионом, наиболее удаленной оболочкой зародыша [1,5,10,11]. Плацента - это место, где кровеносные сосуды плода и матери находятся в тесном контакте, хотя остаются физически разделенными. Физиологическая роль плаценты у человека заключается в:

- транспорте питательных веществ, газов и конечных продуктов обмена между матерью и плодом;
- синтезе и секреции белковых (чХГ и чПЛ) и стероидных (эстрогены, прогестерон) гормонов;
- поддержании иммунологического барьера (через действие тестостерона, глюкокортикоидов, чПЛ и др.);
- регуляции гомеостатических механизмов организма матери и плода;

- участия в процессах белкового синтеза (обеспечении роста плода) и антитоксических процессах;

- регуляции перекисного окисления липидов и свертываемости крови (процессы коагуляции на уровне клетки) [9,10].

Плацента играет важную роль в регуляции передачи питательных веществ к зародышу. Энергетическим материалом во время беременности является: глюкоза, аминокислоты, липиды (триглицериды, холестерин, свободные жирные кислоты частично проникают через плаценту), гормоны плаценты (эстрогены, прогестерон, чПЛ), обеспечивающие энергетическую потребность фетоплацентарной системы [7,10]. Глюкоза – основное вещество, используемое плодом для синтеза белков и жиров, – переносится через плаценту с помощью переносчика облегченной диффузией. Уровень глюкозы в крови плода прямо пропорционален концентрации глюкозы в плазме материнской крови. В состоянии голодания матери происходит активный транспорт некоторых аминокислот через плаценту к зародышу, что вносит вклад в снижение концентрации аминокислот в материнской крови.

Таким образом, обеспечивается непрерывное поступление питательных веществ к плоду, даже при наличии периодов нерегулярного питания. Однако при недостаточном поступлении пищи в организм матери возникает не только гипогликемия и снижение концентрации аминокислот в крови (в частности, гипоаланинемия) из-за увеличенного транспорта их через плаценту, но и гиперкетонемия в результате увеличенного липолиза [5,21]. При гестозе, особенно в I триместре беременности, во время голодания матери кетоновые тела, проникающие через плаценту, также могут стать энергетическим субстратом для зародыша, но в то же время они обладают выраженным токсическим действием на плод (рис.2).

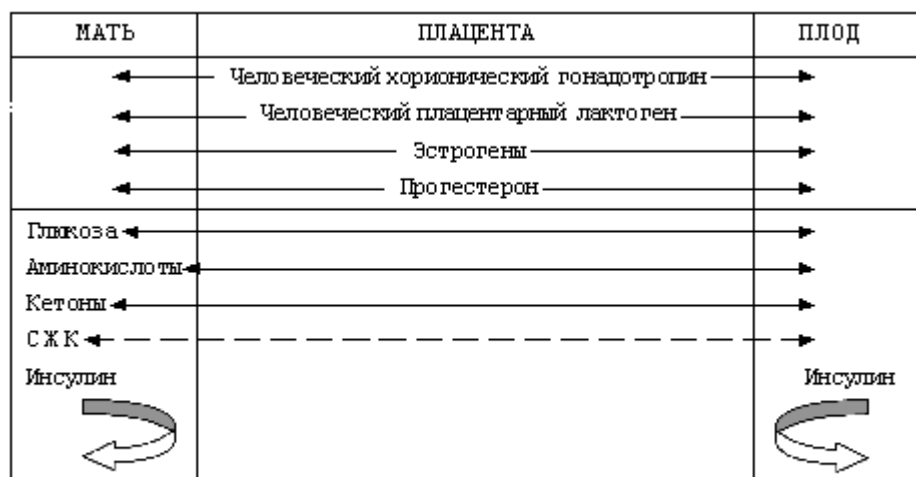


Рис. 2. Обмен гормонов и метаболитических субстратов во время беременности (Fitzlye W.M., Anky R.A., 1999)

Первый появляющийся в организме плацентарный гормон – чХГ – по биохимическим параметрам идентичен гормону роста, частично подобен ТТГ, т.к. состоит из б- и в-субъединиц; наряду с инсулиноподобными ростовыми факторами, он способствует усиленному выделению материнского инсулина и стимулирует липолиз, чем обеспечивает адекватный транспорт глюкозы и аминокислот для интенсивного роста плода [5,11,21]. Эстрадиол стимулирует образование в печени большего количества кортизол-связывающего глобулина (КСГ), или транскортина. Увеличение концентрации КСГ в крови вызывает секрецию большого количества свободного кортизола в надпочечниках беременной женщины по принципу обратной связи. Увеличенная секреция кортизола проявляется относительно рано в ходе

беременности и имеет наиболее мощный гипергликемизирующий эффект. Гиперкортизолемиа вызывает у беременной женщины инсулинорезистентность и замедление транспорта глюкозы, что снижает доступность глюкозы для плода [5,11,21]. Уже через 3 недели после оплодотворения плацентой синтезируется и секретруется в материнский кровоток чПЛ, концентрация которого достигает максимума к 34-36-ой неделе гестации, причем она пропорциональна массе плаценты в течение беременности. В течение нескольких часов после родов уровни сывороточного чПЛ быстро снижаются. чПЛ воздействует на адипоциты, увеличивая уровень циркулирующих в крови и внутриклеточных свободных жирных кислот (СЖК). СЖК блокируют захват и использование глюкозы периферическими тканями и ингибируют важные ферментативные реакции, необходимые для гликолиза и метаболической утилизации глюкозы. Усиление липолиза под воздействием чПЛ также приводит к образованию СЖК и глицерола, которые уменьшают утилизацию глюкозы и аминокислот в материнском организме, приводя к снижению возможности использования этих энергетических ресурсов плодом [11,21]. Пролактин, прогестерон и кортикостероиды индуцируют периферическую инсулинорезистентность также за счет уменьшения связывания рецепторов с инсулином [11] (Табл. 1).

Таблица 1

**Диабетогенные гормоны беременности.**  
(По Carr D.B., Gebbe S., 1998 г.)

Гормон	Максимум концентрации (неделя беременности)	Диабетогенное действие
Пролактин	10	Слабое
Эстрадиол	26	Очень слабое
Лактоген	26	Среднее
Кортизол	26	Очень сильное
Прогестерон	32	Сильное

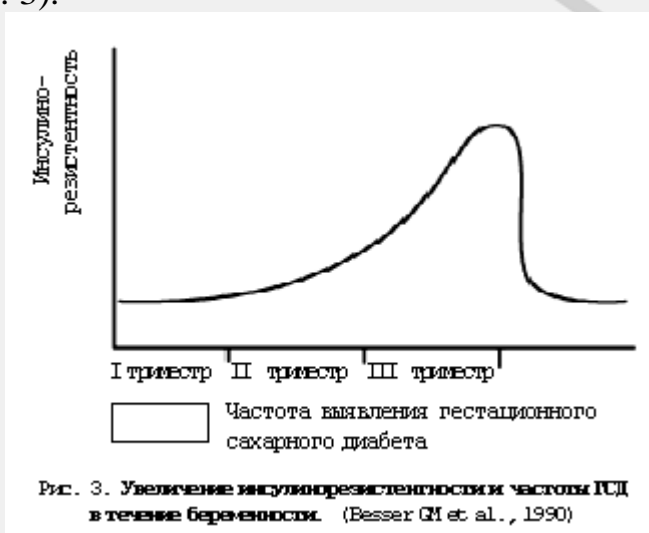
Описанные гормональные изменения играют важную физиологическую роль в поддержании постоянного транспорта различных метаболитов к растущему плоду во время беременности. Первоначально они обеспечивают поступление глюкозы от матери к плоду; в дальнейшем повышающиеся концентрации гормонов улучшают питание плода за счет увеличения поступления жирных кислот и синтеза глюкозы из аминокислот в процессе глюконеогенеза [5].

Во время беременности последовательно происходят следующие гормонально-метаболические изменения. С 12-14 недели беременности плацента является самостоятельно функционирующим органом, продуцирующим ряд гормонов [1,10,11]. В сроки до 16 недель гестации повышение уровня эстрогенов и прогестерона приводит к гиперсекреции инсулина в-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы матери, что способствует накоплению гликогена и усилению утилизации глюкозы периферическими тканями. В то же время активное поглощение глюкозы плацентой и снижение продукции глюкозы печенью является причиной утренней гипогликемии. При увеличении срока гестации на фоне снижения уровня гликемии у беременной женщины отмечается увеличение продукции СЖК и кетоновых тел, частично за счет действия чХГ. Повышается уровень липидов в плазме, отмечается снижение уровня аминокислот, особенно аланина, что является одной из причин ограничения глюконеогенеза; выявляется повышенная чувствительность к инсулину, но она вторична, обусловлена действием релаксина.

Таким образом, в первые 16 недель беременности имеет место стимуляция утилизации глюкозы тканями и снижение потребности в инсулине [8,9,10].

При физиологически протекающей беременности происходит постепенное увеличение резистентности к инсулину. Во II триместре беременности высокий уровень овариальных и плацентарных стероидов, а также повышенное образование кортизола корой надпочечников способствуют усугублению физиологической периферической инсулинорезистентности [3,4,9]. Повышение уровня пролактина, прогестерона, кортикостероидов и др. приводит к уменьшению связывания рецепторов инсулина; гиперэстрогемия способствует связыванию инсулина рецептором; чХГ и чПЛ уменьшают пострецепторный эффект инсулина (окисление глюкозы и гликогенсинтетазная активность) [9,10]. После 28 недели беременности нарастает инсулинорезистентность за счет диабетогенного эффекта плацентарных гормонов и прогестерона. Наблюдается повышение гликемии после приема пищи с компенсаторной гиперинсулинемией и усилением липолиза. Отмечается повышение базального уровня инсулина, увеличение инсулин - секреторной ответной реакции на прием пищи, однако потребность в инсулине в данный период беременности снижается за счет продукции инсулина плодом и снижения в-клеточной реактивности (потери 1 фазы секреции и неадекватной секреции инсулина ) [7,9,10].

Инсулинопосредованная стимуляция утилизации глюкозы тканями к концу II – в III триместре беременности на 50-70% ниже, чем у небеременных женщин. Кроме того, развивается снижение супрессивного действия инсулина на глюконеогенез и гликогенолиз в печени; тем самым высвобождение глюкозы увеличивается. В течение III триместра беременности общая инсулинорезистентность увеличивается на 50% (рис. 3).



Развивающаяся инсулинорезистентность играет важную роль в облегчении транспорта глюкозы к плоду, что стимулирует его рост и развитие. При развитии относительной гипергликемии реализуется анаболическое действие инсулина в организме матери, подготавливая ее организм к лактации [10-14,21,22]. Основными непосредственными причинами развития инсулинорезистентности во время беременности считаются следующие:

- Гормональные изменения, связанные с беременностью, – за счет контринсулярного действия ряда гормонов (пролактин, эстрадиол, кортизол и др.), частично блокирующего эффекты инсулина
- Ухудшение капиллярного кровотока
- Нарушение трансэндотелиального транспорта инсулина к клеткам-мишеням

-Пострецепторный дефект (предположительно связанный с нарушением фосфорилирования глюкозотранспортных белков; это может быть связано с ожирением, возникшим до беременности) и др. b-клетки материнской поджелудочной железы увеличивают секрецию инсулина почти втрое за счет гипертрофии и гиперплазии, чтобы компенсировать увеличение инсулинорезистентности. Наблюдается трехкратное возрастание 2 и 3 фаз секреции инсулина. Пик концентрации инсулина приходится на 28-32 недели [11,21]. Таким образом, уровень тощачковой гликемии беременной женщины составляет 80% от уровня гликемии небеременных женщин (т. е., снижается), а уровень постпрандиальной гликемии повышается (к 8 неделе). По мере развития беременности повышается и тощачковая гликемия [5,11]. При отсутствии предрасполагающих факторов и осложнений беременности данные изменения не выходят за рамки физиологических и не вызывают патологических изменений в организме женщины и плода.

Таким образом, при нормально протекающей беременности имеют место существенные изменения метаболизма глюкозы, обусловленные влиянием гормонов плаценты. Они проявляются снижением уровня базальной (тощачковой) гликемии (активное поглощение глюкозы плацентой, уменьшение продукции глюкозы печенью); увеличением постпрандиальной гликемии (для компенсации инсулинорезистентности); склонностью к кетоацидозу (на фоне снижения гликемии, действия чХГ), гиперинсулинемией (повышения уровня эстрогенов и прогестерона); инсулинорезистентностью (во II и III триместрах беременности). При наличии каких-либо сбоев механизмов компенсации, предрасполагающих факторов и особенностей течения беременности описанные изменения выходят за рамки физиологических приспособительных реакций, что приводит к развитию ГСД.

В течение I триместра женщины с ГСД могут иметь нормальный уровень глюкозы в крови. Контринсулярные гормональные изменения наблюдаются в середине беременности (20-24-я неделя), поскольку в это время плацента, продолжая расти, синтезирует наибольшее количество контринсулярных гормонов, а также плацентарных ферментов деградации инсулина (инсулиназ), что значительно увеличивает инсулинорезистентность [5,11]. В перерывах между приемами пищи при ГСД выраженная инсулинорезистентность сопровождается избыточным синтезом глюкозы печенью; это – главная причина тощачковой гипергликемии. Во время постпрандиального состояния при ГСД выраженная инсулинорезистентность характеризуется уменьшением опосредованной инсулином утилизации глюкозы мышцами. Это приводит к чрезмерному увеличению постпрандиальной гликемии.

При ГСД изменяется ультраструктура плацентарного барьера: уменьшается толщина синтициоэндотелиальных мембран, отмечается поверхностное залегание фетальных капилляров в резорбционных ворсинах хориона, отсутствует гипертрофия синтиция, которая характерна для других типов СД (обусловлено более поздним развитием ГСД – во II - III триместрах беременности), выявляется несоответствие ультраструктуры плацентарного барьера фактическому сроку беременности: вначале замедленный тип созревания плаценты, затем – преждевременное старение. Выявление при ультразвуковом исследовании III степени зрелости плаценты до 38-39 недель беременности свидетельствует о преждевременном ее старении и является признаком развития плацентарной недостаточности, что необходимо учитывать при ведении беременных с ГСД.

При ГСД развивается патологическая инсулинорезистентность, которая приводит к выраженному изменению углеводного обмена и нарушению течения беременности.

Факторы, определяющие развитие патологической инсулинорезистентности:

1. Генетические дефекты: в развитии нарушений чувствительности к инсулину могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы,  $\beta$ -адренорецепторов, фактора некроза опухолей- $\beta$ , разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы – GLUT-4 в мышечной ткани.

2. Ожирение: имеет значение абдоминальный тип ожирения, при котором происходит отложение жира в ПЖК передней брюшной стенки и увеличение количества висцерального жира у женщины до беременности. Особенности висцеральной жировой ткани является ее большая васкуляризация и иннервация, большое количество кортикостероидных, андрогенных рецепторов и  $\beta_3$ -адренорецепторов.

3. Другие факторы: гиподинамия способствует снижению транслокации Glu-T4 в мышечной ткани. Глюкозотоксичность усугубляет инсулинорезистентность путем десенситизации периферических тканей к глюкозе [2].

При ГСД механизмы патологической инсулинорезистентности реализуются на 3-х уровнях:

-Пререцепторный

-Рецепторный

-Пострецепторный

Пререцепторный уровень включает в себя:

-Генетически детерминированную продукцию измененной малоактивной молекулы инсулина (Чикагский инсулин)

-Неполную конверсию проинсулина в инсулин, что ведет к избытку малоактивного проинсулина и др.

Поломки на рецепторном уровне представлены следующими дефектами:

-Мутации гена инсулинового рецептора

-Снижение аффинности рецепторов к инсулину

-Недостаточное количество инсулиновых рецепторов и др.

Пострецепторный уровень включает в себя: снижение активности тирозинкиназы, снижение активности СИР-белков, уменьшение числа глюкозных транспортеров (Glu-T), снижение активности 2-х ключевых ферментов утилизации глюкозы (пируватдегидрогеназы – использование глюкозы в цикле Кребса; и гликогенсинтетазы – использование глюкозы для синтеза гликогена) и др.

Имеются данные, свидетельствующие как в пользу первично возникающей инсулинорезистентности, так и дисфункции  $\beta$ -клеток. Возможно, у разных лиц во время беременности преобладают различные механизмы патогенеза: например, инсулинорезистентность преобладает у тучных лиц; а дисфункция  $\beta$ -клеток – у лиц с нормальной массой тела. По данным большинства авторов, при ГСД преимущественная роль принадлежит именно инсулинорезистентности. Однако при ГСД важной является также предсуществующая дисфункция  $\beta$ -клеток, когда «дефектные» клетки не справляются в полной мере со своей нагрузкой в условиях повышенных функциональных требований на фоне гормональноопосредованной инсулинорезистентности во время беременности, и в данной ситуации для

компенсации углеводного обмена требуется инсулинотерапия. После родоразрешения у этих женщин имеется большая вероятность развития сахарного диабета [15.18.20].

Факторы, влияющие на нарушение функции  $\beta$ -клеток:

- Глюкозотоксичность. Показано, что хроническая гипергликемия вызывает структурные нарушения в  $\beta$ -клетках островков, кроме того, происходит десенситизация их к глюкозе.

- Снижение концентрации Glu-T2 на поверхности  $\beta$ -клеток, что приводит к уменьшению поступления глюкозы в них и снижению глюкозоопосредованной стимуляции выброса инсулина.

- Дефицитный фенотип: недостаточное питание в период внутриутробного развития или в раннем постнатальном периоде приводит к замедленному развитию эндокринной функции поджелудочной железы и предрасположенности к СД 2 типа во взрослом состоянии и др.

Каждый из возникающих вследствие инсулинорезистентности факторов является стимулом для ее дальнейшего прогрессирования. Инсулинорезистентность приводит к проявлению скрытых дефектов  $\beta$ -клеток и декомпенсации углеводного и липидного обмена, что, в свою очередь, вызывает дальнейшую деструкцию  $\beta$ -клеток за счет феноменов глюко- и липотоксичности.

Знание механизмов нарушений углеводного обмена во время беременности важно, так как гипергликемия матери приводит к гипергликемии в системе кровообращения ребенка:

- до 9 - 12 недель беременности поджелудочная железа плода не вырабатывает инсулин, в данный период беременности при хронической гипергликемии матери у плода формируются пороки сердца, позвоночника, спинного мозга, желудочно-кишечного тракта;

- после 12 недель беременности поджелудочная железа плода начинает синтезировать инсулин, в это время на фоне гипергликемии развивается гипертрофия и гиперплазия  $\beta$ -клеток фетальной поджелудочной железы;

- за счет гиперинсулинемии развивается макросомия плода;

- гиперинсулинемия плода угнетает синтез лецитина, что обуславливает высокую частоту развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных;

- гиперплазия  $\beta$ -клеток и гиперинсулинемия может приводить к гипогликемическим состояниям, что способствует перинатальной смертности у 2 - 5 % младенцев [4,6,7,10,11,16].

### **Литература**

1. Акушерство. Справочник калифорнийского университета. Пер. с англ. / Под ред. К. Нисвандера, А. Эванса. – М.: Практика, 1999. – 704 с.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. -М.:Универсум паблишинг, 1998.-582 с
3. Герасимович Г.И., Овсянкина О.М. Клинические особенности беременности при сахарном диабете // Мед. новости. - 1997, №1. - С 32 - 39.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г. А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М: Медицина,2000. -632с.
5. Дуда И.В., Дуда В.И. Клиническое акушерство. – Мн.: Выш. шк., 1997. – 604 с.
6. Дедов И.И., Анциферов А.С. Основные задачи здравоохранения по выполнению Сент-Винсентской декларации, направленной на улучшение качества лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом. // Проблемы эндокринологии – 1992. – Т.2. — №1. – С. 4 – 12.



7. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы: Пер. с англ М.: Невский диалект, 2001 . - 336 с.
8. Лейнок Дж.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии: Пер. с англ. - М.: Медицина, 2000.- 504с.
9. Нисвандер К., Эванс А. Акушерство. Справочник Калифорнийского университета: Пер. с англ. -М.: Практика, 1999. - 704 с.
10. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. Том 2: Пер. с англ. / Под ред. С. С.К. Йена, Р.Б.Джаффе. -М.: Медицина. - 1998. -432 с.
11. Секреты эндокринологии. Пер. с англ. / М.Т. МакДермотт. – М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1998. – 416 с.
12. Трусова Н.В., Аметов А.С., Мурашко Л.Е., Казей Н.С. Гестационный сахарный диабет: факторы риска, показатели гормонального баланса и липидного обмена. // Русский медицинский журнал. – 1998. — №12 – С.764 – 70.
13. Холодова Е.А., Мохорт Т.В., Билодид И.К. СД и беременность. // Здоровоохранение Беларуси. — 1995. — №5. – С. 24 –27.
14. Besser G.M., Bodansky H.J.. Clinical Diabetes. An Illustrated Text. — Cudworth AG: JB Lippincott Comp., Philadelphia. – 1990. — P. 20.1 – 20.10.
15. Coustan D.R. Diagnosis of gestational diabetes. Are new criteria needed? // Diabetes reviews. – 1995, 3,4: 614 –20.
16. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. – WHO. – Geneva, 1999.
17. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. // Diabetes Care. – 2000. — Vol. 23 (Suppl. 1) — S4-19
18. Metzger B.T. Summary and recommendations of the third international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes 1991; 40(suppl 2): 197-201.
19. Metzger B.E., Custan D.R., The Organizing Committee. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. // Diabetes Care. — 1998. – Vol.21 (Suppl. 2) — B161-7.
20. Mulford M.I., Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Alternative therapies for the management of gestational diabetes. Clin Perinatal 1993;20:619-34.
21. Tolstoi L.G., Josimovich J.B. , Gestational Diabetes Mellitus. Etiology And Management.// Nutrition Today. – 1999. – P. 1007-18.
22. Wilson J.D., Gestational diabetes: universal or selective screening? //MJA. – 2001. – Vol.174. — 113-114.