

Характеристика показників вуглеводного обміну у вагітних з ожирінням

З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

У статті розглядаються питання можливості прогнозування виникнення ускладнень гестації у жінок з надмірною масою тіла залежно від ступеня ожиріння, наявності генетичного поліморфізму PPAR γ -2 (Pro12Ala), який регулює диференціювання адипоцитів і гомеостаз глюкози. Надано наукове і практичне обґрунтування необхідності розширення діагностичного алгоритму у вагітних з ожирінням у зв'язку із загрозою виникнення у них вуглеводних порушень і підвищеного ризику розвитку гестаційного цукрового діабету. Акцентовується увага на важливості визначення під час вагітності С-пептиду і розрахунку індексу НОМА.

Ключові слова: вагітність, невиношування, інсулінорезистентність, метаболічний синдром.

Останнім часом зв'язок між метаболічним синдромом (МС) і основними формами акушерської патології став предметом глибокого вивчення як в нашій країні, так і за кордоном [3, 4].

Відомо, що феномен інсулінорезистентності (ІР) є облігатною складовою цукрового діабету 2-го типу, проте цей феномен є також важливим компонентом метаболічного ожиріння. Нині зрозуміло, що ожиріння може бути як причиною ІР, так і її наслідком. Проте слід зазначити, що не в усіх випадках ІР супроводжується ожирінням. Дослідження останніх років дозволили зробити висновки про найважливішу роль метаболічного ожиріння в патогенезі ІР. Глибокі причини цього явища на сьогодні ще не встановлені [2, 5].

За даними деяких дослідників, надмірна маса тіла закономірно супроводжується зниженням чутливості тканин до інсуліну, при цьому спостерігається пряма кореляція зі ступенем ожиріння і масою жиру. Так, за даними С. Bogardus і співавторів, чутливість тканин до інсуліну прогресивно знижується при збільшенні частки жиру з 11% до 26% від маси тіла. При подальшому збільшенні маси жиру усі пацієнти можуть бути визначені як інсулінорезистентні [3–5].

Одні автори вважають абдомінальне ожиріння механізмом запуску МС, інші, посиляючись на дані епідеміологічних досліджень, відкидають цю гіпотезу. Як правило, наявність ожиріння передуює розвитку порушень вуглеводного обміну. Підвищена секреція інсуліну при ожирінні є механізмом, за рахунок якого відбувається компенсація ІР. Деякі дослідники вважають, що гіперінсулінемія (ГІ) є вторинною по відношенню до ожиріння, як наслідок фізіологічної адаптації організму, що обмежує приріст індексу маси тіла (ІМТ). У епідеміологічних дослідженнях, проведених в Італії (одномоментному і проспективному 5–11-річному спостереженні), встановлено, що найбільш вірогідною є така послідовність метаболічних порушень: розвиток МС починається з абдомінального ожиріння з формуванням ІР; потім виникає група порушень, яка складається з ГІ, гіпертригліцеридемії, гіпоальфахолестеринемії, артеріальної гіпертензії і цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [1, 3, 5].

Проблема ожиріння і МС встає перед акушерками-гінекологами не лише через порушення оваріально-менструального циклу і пов'язане з цим безпліддя, які спостерігаються у жінок з надмірною масою тіла, але і при веденні жінок під час вагітності, пологів і в післяпологовий період. Проблема

надмірної маси тіла і МС дуже актуальна в плані прогнозу перенесення вагітності, пологів і післяпологового періоду.

Мета дослідження: вивчення ступеня вираженості вуглеводних порушень у вагітних з надмірною масою тіла і їхній взаємозв'язок зі ступенем ожиріння.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети були обстежені 175 жінок із загрозою невиношування вагітності у віці від 20 до 41 року (середній вік – 30,7 \pm 0,4 року), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні медицини плода та патології ранніх термінів вагітності комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром «ДОР».

Сто двадцять (68,6%) вагітних із загрозою невиношування вагітності на тлі надмірної маси тіла склали основну групу дослідження. Групу порівняння склали 55 (31,4%) вагітних із наведеними вище симптомами, у яких ІМТ становив 20–24,9 кг/м². Середній вік вагітних основної групи склав 30,9 \pm 0,4 року (95% ДІ – 30,0–31,8), в групі порівняння – 30,3 \pm 0,6 року (95% ДІ – 29,1–31,5) ($p=0,460$ між групами за t -критерієм). Середній гестаційний вік на момент узяття на облік дорівнював 9,19 \pm 0,57 тиж (95% ДІ – 8,06–10,32) і 8,42 \pm 0,69 тиж (95% ДІ – 7,03–9,81), відповідно по групах ($p=0,424$ за t -критерієм). Таким чином, за даними показниками виділені клінічні групи були статистично співставні ($p>0,05$).

Надмірну масу тіла мали 50 (41,6%) жінок основної групи, ожиріння I ступеня – 59 (49,2%), II–III ступеня – 11 (9,2%) вагітних, середній ІМТ – 30,6 \pm 0,3 кг/м² (95% ДІ – 30,1–31,2). У жінок групи порівняння ІМТ в середньому складав 21,3 \pm 0,2 кг/м² (95% ДІ – 20,8–21,8) ($p<0,001$ між групами за t -критерієм).

Окрім досліджень, що регламентовані Наказами МОЗ України, додатково проводили дослідження обміну вуглеводів: визначали рівень інсуліну, С-пептиду, глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну, проводили розрахунок індексу НОМА за формулою: концентрація глюкози в крові (ммоль/л) \times концентрація інсуліну крові (мкЕО/л)/22,5; проводили тест толерантності до глюкози з навантаженням 75 г сухої глюкози. Для визначення рівня лептину використовували набори реагентів для твердофазного імуноферментного аналізу виробництва Diagnostics Biohem Canada Inc. Визначали поліморфізм гена гамма-рецептора, що активується проліфератором пероксисом PPAR γ -2 (Pro12Ala) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням комплекту реагентів «SNP-експрес» виробництва НПФ «Літех» (Росія). Генотип ДНК виділялася з лейкоцитів цільної крові за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кровь» (НПФ «Літех», Росія). Для зручності розрахунків кожний генотип (гомозигота за алелем 1 – нормальна гомозигота, гетерозигота та гомозигота за алелем 2 (патологічна гомозигота) кодували цифрами 0, 1, 2 відповідно. Вибір даного генного поліморфізму був зумовлений тим фактом, що він кодує гамма-рецептор, який в основному продукується в жировій тканині і індукуює проліферацію пероксисом, що відповідають за окиснення жирних кислот. Також цей рецептор регулює диференціювання адипоцитів і гомеостаз глюкози (визначає потребу м'язової тканини в глюкозі і її чут-

Таблиця 1

Характеристика вуглеводного обміну у жінок тематичних груп, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	Клінічні групи		p між групами за t-критерієм
	основна, n=120	порівняння, n=55	
Інсулін, мкОД/мл	10,57±0,32 (9,94-11,19)	10,96±0,42 (10,12-11,81)	0,471
Глюкоза в крові, ммоль/л	4,23±0,06 (4,10-4,35)	3,83±0,08 (3,66-3,99)	<0,001
C-пептид, нг/мл	1,75±0,06 (1,63-1,87)	1,01±0,03 (0,95-1,07)	<0,001
Глікозильований гемоглобін, %	4,90* [4,80; 5,01]	4,90* [4,80; 5,00]	0,462**
Індекс НОМА	2,04±0,08 (1,89-2,19)	1,80±0,06 (1,67-1,93)	0,043

Примітка: * – дані представлено у вигляді Ме [25%; 75%]; ** – за U-критерієм.

Таблиця 2

Характеристика виявлених поліморфізмів гена PPARG-gamma2 (Pro12Ala)

Поліморфізм	Результат	Клінічні групи		p між групами за χ^2
		основна, n=63 (%)	порівняння, n=34 (%)	
Pro12Ala	0 – нормальна гомозигота	34 (54,0)	18 (52,9)	0,988
	1 – гетерозигота	25 (39,7)	14 (41,2)	
	2 – патологічна гомозигота	4 (6,3)	2 (5,9)	

Таблиця 3

Показники тесту толерантності до глюкози після навантаження 75 г сухої глюкози, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	Клінічні групи		p між групами за t-критерієм
	основна, n=120	порівняння, n=55	
Глюкоза натще, ммоль/л	3,95±0,07 (3,82-4,08)	3,49±0,08 (3,33-3,65)	<0,001
Глюкоза через 2 год після навантаження, ммоль/л	5,55±0,11 (5,32-5,77)	4,98±0,14 (4,71-5,26)	0,004

ливистість до інсуліну), стимулює синтез і викид печінкою параксонази, зв'язує гіполіпідемічні препарати і жирні кислоти, бере участь у регуляції кісткового метаболізму. Дослідження проводили у 63 (52,5%) пацієнток основної групи та у 34 (61,8%) – групи порівняння.

Статистичне оброблення матеріалів дослідження проводили з використанням пакету програм STATISTICA v.6.1® [6]. Результати для кількісних ознак, розподіл яких відповідав нормальному закону за критерієм Колмогорова–Смірнова, представлені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартної похибки ($\pm m$), 95% довірчого інтервалу для середньої (95% ДІ), в інших випадках наводяться медіана (Me) та інтерквартильний розмах [25%; 75%]. Порівняння статистичних характеристик в різних групах проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (з урахуванням закону розподілу): перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F); достовірність відмінностей середніх – за критеріями Стюдента (t) і Манна–Уїтні (U), відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), в тому числі з поправкою Йетса (Yates). Для оцінювання зв'язку між ознаками виконували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r). Критичне значення рівня значущості (p) приймалося $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вагітні обох тематичних груп при госпіталізації до стаціонару скаржилися на ниючий біль унизу живота – 108 (90,0%) жінок основної групи та 53 (96,4%) групи порівняння ($p=0,462$ за критерієм χ^2 ; кров'янисті виділення зі статевих шляхів у 39 (32,5%) та у 24 (43,6%) жінок відповідно ($p=0,154$ за критерієм χ^2); сполучення обох клінічних симптомів спостерігалось у 27 (22,5%) та 22 (40,0%) пацієнток обох клінічних груп ($p=0,017$ за критерієм χ^2). Нами не виявлено достовірних відмінностей між групами як за паритетом вагітності: 2,5 [1,0;

4,0] вагітностей в основній групі проти 2,0 [1,0; 3,0] вагітностей в групі порівняння ($p=0,232$ за U-критерієм), так і за паритетом майбутніх пологів – 1,0 [1,0; 2,0] проти 1,0 [1,0; 1,0] відповідно ($p=0,086$ за U-критерієм). Водночас у жінок з надмірною масою тіла ці показники мали більш значні коливання: коефіцієнти варіації (C) дорівнювали 72,5% і 46,8% відповідно, а при нормальному ІМТ варіація становила 55,9% і 40,6% ($p<0,001$ і $p=0,037$ за критерієм F). Первинне невиношування вагітності мало місце у 35 (29,2%) і у 18 (32,7%) жінок обох клінічних груп ($p=0,634$ за критерієм χ^2), але вторинне невиношування частіше реєструвалось у жінок основної групи – 16 (13,3%) проти 2 (3,6%) жінок групи порівняння ($p=0,050$ за критерієм χ^2).

Привертая увагу той факт, що 69 (57,5%) жінок основної групи та 35 (63,6%) групи порівняння в анамнезі мали завмерлі вагітності до 12 тиж ($p=0,443$ за критерієм χ^2). Втрати вагітності після 12 тиж мали 12 (10,0%) та 2 (3,6%) вагітних відповідно ($p=0,150$ за критерієм χ^2).

При вивченні спадкового анамнезу виявлені такі особливості: обтяжену спадковість з приводу порушень вуглеводного обміну мали 25 (20,8%) жінок основної групи та 5 (9,1%) групи порівняння ($p=0,056$ за критерієм χ^2); спадкову схильність до надмірної маси тіла – 14 (11,7%) і 9 (16,4%) пацієнток, відповідно по групах ($p=0,393$ за критерієм χ^2); гіпертонічні порушення та посилення на порушення мозкового кровотоку у найближчих родичів відзначались у 50 (41,7%) та 27 (49,1%) жінок ($p=0,358$ за критерієм χ^2).

Результати дослідження вуглеводного обміну, наведені в табл. 1, свідчать про наявність істотної взаємозалежності (від $p<0,05$ до $p<0,001$) рівнів глюкози в крові, C-пептиду і індексу НОМА від ІМТ вагітних.

Коливання середнього рівня C-пептиду в обох групах виглядали наступним чином: 1,63–1,87 нг/мл в основній групі і 0,95–1,07 нг/мл в групі порівняння ($p<0,001$ за t-критерієм), з високими показниками варіабельності у жінок з надмірною масою тіла – C=37,3% проти C=21,0% ($p<0,001$ за критерієм F).

Установлено достовірне підвищення рівня ІР у пацієнок основної групи з коливаннями середнього значення індексу НОМА в межах 1,89–2,17 проти 1,71–1,97 в групі порівняння ($p=0,043$ за t -критерієм) і коефіцієнтами варіації $C=39,9\%$ проти $C=26,1\%$ ($p<0,001$ за критерієм F).

Результати дослідження поліморфізму гена PPARG-gamma2 (Pro12Ala) не виявили достовірних відмінностей між виділеними групами: гетерозиготна форма гена виявлена в 25 (39,7%) випадках основної групи та 14 (41,2%) – в групі порівняння ($p=0,886$ між групами за критерієм χ^2), гомозиготна форма за 2 алелем виявлена в 4 (6,3%) випадках основної групи та 2 (5,9%) – в групі порівняння ($p=0,927$ за критерієм χ^2) (табл. 2).

Водночас, виявлення мутації гена PPARG-gamma2 асоціювалося з наявністю спадкової схильності до надмірної маси тіла (коефіцієнт кореляції $r=0,21$, $p=0,045$) та підвищеною продукцією глікозильованого гемоглобіну ($r=0,27$, $p=0,007$). Зокрема, в жінок з обтяженою спадковістю гетерозиготні і патологічні форми гена виявляли в 66,7% випадків проти 36,5% при сприятливому анамнезі ($p=0,046$ за критерієм χ^2). До того ж, при виявленні гетерозиготного або патологічного алеля рівень глікозильованого гемоглобіну у сироватці крові таких жінок достовірно підвищується з 4,90 (4,75; 5,00)% до 4,94 (4,90; 5,10)% ($p=0,010$ за U -критерієм).

Рівень лептину у основній групі коливався в межах 8,07–120,0 нг/мл та в середньому склав $49,64\pm 2,99$ нг/мл, а в групі порівняння – 3,14–76,25 нг/мл та в середньому – $20,67\pm 3,18$ нг/мл ($p<0,001$ за t -критерієм). Цей показник характеризувався високою мірою варіабельності у пацієнок групи порівняння – коефіцієнти варіації (C) склали відповідно 89,6% проти 47,4% ($p=0,039$ за F -критерієм). При цьому встановлена пряма залежність концентрації лептину в сироватці крові вагітних від наявності і ступеня ожиріння ($r=0,61$; $p<0,001$), спадковості за ЦД 2-го типу ($r=0,23$; $p=0,027$), з рівнем глюкози ($r=0,41$; $p<0,001$) та ІР ($r=0,20$; $p=0,050$).

Характеристика показателів вуглеводного обміну у вагітних з ожирінням
З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука

В статье рассматриваются вопросы возможности прогнозирования возникновения осложненной гестации у женщин с избыточной массой тела в зависимости от степени ожирения, наличия генетического полиморфизма PPARG-gamma2 (Pro12Ala), который регулирует дифференцировку адипоцитов и гомеостаз глюкозы. Дано научное и практическое обоснование необходимости расширения диагностического алгоритма у беременных с ожирением в связи с угрозой возникновения у них углеводных нарушений и повышенного риска возникновения гестационного сахарного диабета. Акцентируется внимание на важности определения во время беременности С-пептида и расчета индекса НОМА.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

Сведения об авторах

Дубоссарская Зинаида Михайловна – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, г. Днепропетровск, ул. Космическая, 17, КЗ «ДОПЦ «ДОР»; тел.: (0562) 68-52-62

Дука Юлия Михайловна – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49000, г. Днепропетровск, ул. Космическая, 17, КЗ «ДОПЦ «ДОР»; тел.: (0562) 68-52-62. E-mail rduka@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беляков Н.А. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / Н.А. Беляков, Г.Б. Сеидова, С.Ю. Чубриева и др. // СПб.: Изд. Дом СПбМАПО. – 2005. – 438 с.
2. Макацария А.Д. Системные синдромы в акушерско-гинекологической

Ураховуючи приналежність усіх жінок основної групи до групи ризику щодо виникнення порушень вуглеводного обміну під час гестації, в момент взяття вагітної на облік був проведений тест толерантності до глюкози. Результати свідчать (табл. 3), що рівень глюкози у жінок з надмірною масою тіла перевищував відповідні показники у вагітних групи порівняння на 13,2% ($p<0,001$) і 11,4% ($p=0,004$).

Ураховуючи той факт, що досліджувані жінки спостерігалися з ранніх термінів гестації, усім пацієнткам була призначена патогенетично обґрунтована терапія, яка включала передусім збалансовану дієту, що розроблялася з урахуванням порад дієтологів, застосування омега-3 поліненасичених жирних кислот до 1000 мг на добу, починаючи з ІІ триместру вагітності протягом 1 міс з повторним курсом терапії через 2 міс, донатор оксиду азоту (гіртурину аспарат) у дозі по 100 мл протягом 7 днів внутрішньовенно краплинно, надалі – перорально, з розрахунку по 5 мл 4 рази на добу, протягом 14 днів. Однак перебіг гестації ускладнився розвитком гестаційного ЦД у 13 (10,8%) жінок основної групи та у 2 (3,6%) групи порівняння ($p=0,114$ за χ^2), що співпадало з даними інших авторів.

ВИСНОВКИ

1. Результати проведених досліджень свідчать, що пацієнтки з обтяженим акушерським анамнезом в основній групі спостереження (із загрозой невиношування вагітності на тлі надмірної маси тіла) мають більш виражений ступінь порушень вуглеводного обміну, ніж у пацієнок з нормальною масою тіла.

2. Предиктором виникнення перинатальних ускладнень можна вважати індекс НОМА, який статистично достовірно дозволяє вирішити питання про взаємозв'язок вуглеводних порушень, ступеня ожиріння з поліморфізмом гена PPARG-gamma2, що був виявлений.

The characteristic of indicators of the carbohydrate exchange at pregnant women with obesity
Z.M. Dubossarskaya, Y.M. Duka

In article questions of possibility of forecasting of emergence of complications of a gestation at women with excess body weight are considered. Accurate dependence of these complications on degree of obesity, existence of genetic polymorphism of PPARG-gamma2 (Pro12Ala) which regulates a differentiation of adipocytic and a homeostasis of glucose is defined. Scientific and practical justification of need of expansion of diagnostic algorithm at pregnant women with obesity is given. These women make group of risk of emergence at them carbohydrate violations and developing of gestational diabetes. The emphasis on importance of definition during pregnancy of C-peptide and calculation of an index of HOMA is put.

Key words: pregnancy, pregnancy losses, resistance to insulin, metabolic syndrome.

практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова и др. // М.: МИА. – 2010. – 888 с.
3. Макацария А.Д. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова и др. // М.: МИА. – 2006. – 480 с.
4. Метаболический синдром / Под ред. чл.-корр. РАНН Г.Е. Ройтберга // М.: МЕДпресс-информ. – 2007. – 224 с.
5. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты: Рук. для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко // М.: МИА. – 2004. – 456 с.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.