

УДК 618.3:616.12-008.331.4-084-08:615.225

ПАЕНОК О.С., КОРИТКО О.О., ПЕТРУНЯК Р.І.¹

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

¹ Пологовий будинок, м. Коломия

ГОРМОНИ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ І ГЕСТАЦІЙНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Резюме. Ожиріння й цукровий діабет під час вагітності — фактори ризику розвитку ускладнень як з боку матері, так і з боку плода. Гормони жирової тканини (лептин, адипонектин, резистин) секретуються плацентою людини й регулюють функцію трофобласта. В огляді наведені дані літератури про роль адипоцитокінів у розвитку гестаційного цукрового діабету й прееклампсії в жінок із ожирінням. Розглянуто критерії й алгоритми діагностики гестаційного цукрового діабету, рекомендовані Всесвітньою організацією охорони здоров'я й Міжнародною асоціацією дослідницьких груп з діабету й вагітності.

Ключові слова: ожиріння, вагітність, адипоцитокіни, лептин, адипонектин, резистин, гестаційний цукровий діабет, прееклампсія.

Вступ

Прогресуюче збільшення частоти надмірної маси тіла в усьому світі призвело до того, що ожиріння розглядається як одна з найсерйозніших проблем охорони здоров'я XXI століття. На особливу увагу заслуговують ожиріння і цукровий діабет під час вагітності. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), поширеність ожиріння серед жінок репродуктивного віку і, відповідно, вагітних жінок становить від 1,8 до 25,3 % у різних країнах [1]. Жінки з надмірною масою тіла мають підвищений ризик розвитку прееклампсії, еклампсії [2], гестаційного цукрового діабету (ГЦД), макросомії плода, кесарева розтину, внутрішньоутробної загибелі плода і дитячої смертності [3]. Було показано, що потомство у жінок з ожирінням має більш високу вірогідність розвитку ожиріння в дитинстві та метаболічного синдрому в зрілому віці [4].

Під час вагітності відбуваються ендокринні й метаболічні зміни в материнському організмі, що призводять до збільшення маси тіла, кількості жирової тканини і резистентності до інсуліну. Ці зміни віддзеркалюють не патологічний стан, а фізіологічну адаптацію, необхідну для забезпечення потреби плода в енергії, а також для підготовки організму матері до годування груддю. У зв'язку з цим особлива увага приділяється функціонуванню жирової тканини матері й плаценти.

Жирова тканина плаценти

Останніми роками було виявлено, що плацента людини секретує лептин, резистин і рецептори лептину

й адипонектину. Це дозволило розглядати адипоцитокіни як потенційні регулятори функції трофобласта при імплантації. Дослідження *in vitro* свідчать про те, що лептин сприяє впровадженню трофобласта шляхом модуляції різних чинників росту трофобласта, у тому числі інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) та естрадіолу 17β. Додаткові лабораторні дослідження встановили вплив лептину на ангиогенез і можливу причетність цього адипоцитокіну до процесу формування нових плацентарних судин. Оскільки рецептори лептину були виявлені в ендотеліальних клітинах кровоносних судин ворсин хоріону в першому триместрі вагітності [5], то можна припустити, що лептин має позитивний вплив і на ці клітини.

Незважаючи на попередні повідомлення про те, що адипонектин продукується і секретується плацентою людини, пізніші дослідження не підтвердили цих початкових спостережень, а, швидше, показали, що в першому триместрі трофобласт експресує рецептори AdipoR1 і AdipoR2, через які адипонектин впливає на плацентарні функції [6]. Адипонектин здатний модулювати процес плацентарної міграції трофобласта і його диференціації. Можливо, цей адипоцитокін оберігає клітини трофобласта від материнської імунної системи [7].

Більш суперечливі результати були отримані при вивченні впливу адипонектину на ангиогенез. Ouchi і співавт. показали, що цей гормон посилює диференціацію ендотеліальних клітин пупкової вени лю-

© Паєнок О.С., Коритко О.О., Петруняк Р.І., 2013

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

дини і сприяє росту кровоносних судин у природних умовах [8].

Навпаки, в інших дослідженнях було показано «антиендотеліальну» дію адипонектину, де він посилював апоптоз у клітинах ендотелію [9]. У той же час відсутні дослідження, які б описували вплив адипонектину на кровоносні судини ворсин хоріону. РНК резистину була виявлена в плацентарних ворсинах. Пізніші дослідження підтримують позитивну роль резистину в процесі ангиогенезу [10].

Зазначені спостереження переконливо свідчать про важливу роль лептину, адипонектину і резистину в періімплантаційному періоді. На цій стадії вагітності адипоцитокіни здатні модулювати проліферацію трофобласта та інвазії і/або впливати на процеси ангиогенезу, доповнюючи їх відомі метаболічні ефекти.

Ожиріння в матері та гормони жирової тканини

При ожирінні низка чинників призводить до метаболічних змін, впливаючи на перебіг вагітності.

Лептин має особливе значення в регуляції материнського енергетичного метаболізму під час вагітності. Концентрація лептину значно збільшується в ранні терміни вагітності: його рівень на 30 % вищий у перші 12 тижнів вагітності порівняно з невагітними і знижується до прегестаційних концентрацій відразу після пологів. Плацента виділяє велику кількість РНК лептину впродовж усієї вагітності [11]. Причина цього достеменно не з'ясована. Рівень лептину в сироватці крові зазвичай пов'язаний з масою жирової тканини і корелює з індексом маси тіла (ІМТ) як у невагітних, так і вагітних жінок [11]. Вважають, що такі зміни сприяють оптимізації доступності субстратів, необхідних для росту плода, зокрема, шляхом мобілізації материнських жирових запасів. На метаболічні порушення, пов'язані з дисфункцією адипоцитів у жировій тканині в жінок із ожирінням, може вплинути рівень лептину під час вагітності. Дослідження V.K. Misra [12] вперше чітко продемонструвало, що надмірна маса тіла або ожиріння у жінок до вагітності визначають якісно інший профіль лептину впродовж вагітності порівняно з вагітними без надлишку маси тіла й ожиріння. Материнський рівень лептину в сироватці пропорційний збільшенню маси тіла від самого початку вагітності. Крім того, відповідно до декількох досліджень на менших когортах жінок виявлено, що концентрація сироваткового лептину значно зростає зі збільшенням терміну вагітності в обох групах. У жінок із надмірною масою тіла й ожирінням рівень лептину в сироватці був значно вищий, ніж у вагітних із нормальною масою тіла.

Адипонектин також належить до гормонів жирової тканини і бере участь у патогенезі ожиріння. В процесі вагітності материнська секреція мРНК адипонектину у білій жировій тканині поступово знижується на 60 % [13]. Концентрація мРНК адипонектину має негативну кореляцію з кількістю жирової маси. У пупковій вені концентрація адипонектину вища, ніж у сироватці

крові матері. Крім того, є дані про підвищення в плазмі крові рівня адипонектину зі збільшенням терміну вагітності з досягненням його концентрації більш ніж у 20 разів у термін 24 тижні вагітності [14]. Враховуючи ці дані, можна припустити, що плацента є джерелом адипонектину.

J. Chen і співавт. показали, що цей адипоцитокін експресується в плаценті людини, передусім в синцитіотрофобласті. *In vitro* було продемонстровано, що експресія адипонектину і його рецепторів регулюється в плаценті різними цитокинами, включаючи ФНП, ІЛ-6 і лептин [15]. Проте це питання все ще залишається предметом дискусій.

Резистин — пептидний гормон, відомий також як адипоцит-специфічний секреторний чинник. Секретується моноцитами, макрофагами й адипоцитами. І у пробірці, і в природних умовах резистин знижує толерантність до глюкози, спричинюючи резистентність до інсуліну, принаймні у гризунів. Резистин синтезується в плаценті людини здебільшого в клітинах трофобласта, і експресія його гена в плацентарній тканині помітніша порівняно з хоріонічною тканиною першого триместру вагітності. Плазмовий рівень резистину у вагітних жінок значно вищий порівняно з невагітними, а циркулюючі концентрації цього адипоцитокіну зростають зі збільшенням терміну вагітності [16].

Вісфатин — білок із молекулярною масою 52 кДа у вісцеральному жирі. Його рівень у плазмі крові збільшується при розвитку ожиріння. У жінок із нормальною масою тіла пік концентрації вісфатину в плазмі припадає на період між 19-м і 26-м тижнями вагітності і знижується між 27-м і 34-м тижнями вагітності [17]. Вісфатин експресується плодовими оболонками, секретується амніотичними епітеліальними клітинами під час вагітності і має антиапоптотичні властивості. Крім того, лікування рекомбінантним людським вісфатином мембран плода призводило до значного збільшення запальних цитокинів, включаючи ІЛ-1 β , ФНП і ІЛ-6 [18].

Ретинол-зв'язуючий білок-4 (РЗБ-4) — білок із молекулярною масою 21 кДа, синтезується в гепатоцитах і адипоцитах, розглядається як носій для ретинолу в крові. Надлишок РЗБ-4 або ін'єкції рекомбінантного РЗБ-4 у здорових мишей призводили до інсулінової резистентності. Підвищення рівня циркулюючого РЗБ-4 було зареєстроване при декількох метаболічних ускладненнях, включаючи ожиріння, інсулінорезистентність, синдром полікістозних яєчників і серцево-судинні захворювання. РЗБ-4 належить до фізіологічної складової навколоплідних вод. Медіана концентрації РЗБ-4 в амніотичній рідині підвищується при вагітності, ускладненій внутрішньоутробною інфекцією і запаленням [19]. Дослідження РЗБ-4 у сироватці крові при нормальній вагітності показали суперечливі результати. Так, концентрація РЗБ-4 значно збільшувалася між ранніми і пізніми термінами вагітності, що пов'язано зі зниженням чутливості до інсуліну [20]. І навпаки, S. Inoue і співавт. [21] повідомили, що рівні РЗБ-4 мають тенденцію до зниження зі збільшенням терміну вагітності.

Враховуючи поширеність материнського ожиріння у сучасному світі, на особливу увагу заслуговує роль гормонів жирової тканини в розвитку ускладнень вагітності у цієї групи жінок.

Гестаційний цукровий діабет

ГЦД — це цукровий діабет (ЦД) будь-якої етіології або порушення толерантності до глюкози (ПТГ), що вперше виникли або виявлені під час вагітності. Багато чинників сприяють виникненню ГЦД, зокрема, етнічне походження, вік і сімейний анамнез. Однак ожиріння є незалежним чинником ризику розвитку ГЦД, частота якого в 2–3 рази вища в осіб з ожирінням і надмірною масою тіла порівняно з жінками з нормальною вагою. Крім того, ожиріння та інсулінорезистентність змінюють плацентарну функцію, що призводить до збільшення надходження глюкози, вільних жирних кислот і амінокислот до плода. Материнська гіперглікемія спричинює гіперглікемію у плода і, як наслідок, гіпертрофію/гіперплазію підшлункової залози плода та гіперінсулінемію. Інсулін робить безпосередній вплив на поділ клітин плода, що призводить до макросомії, яка є одним із основних наслідків гіперглікемії під час вагітності. Зв'язок макросомії і ожиріння з гіперінсулінемією плода сильний і незалежний від інших чинників. Ризики тяжких пологів і материнських/неонатальних ускладнень, пов'язаних із цим проявом фетопатії, були підтверджені у великих групах населення [22].

Віддалені ризики, пов'язані з макросомією плода в жінок із ГЦД, сприяють надмірній вазі в дитинстві і метаболічним змінам, що можуть збільшити ризик серцево-судинних захворювань. Отже, жінки з ЦД мають високий ризик народження дітей із макросомією. У жінок із ГЦД і нормальною масою тіла, які ретельно контролюють глікемію, захворюваність новонароджених на макросомію не перевищує показники у жінок без ЦД.

В оглядних жінок із нормальною толерантністю до глюкози ризик народження дітей із макросомією вдвічі вищий. Враховуючи, що поширеність ожиріння приблизно вдесятеро вища, ніж ГЦД, очевидно, що спосіб життя матері здійснює величезний вплив на цю патологію. Макросомія, а також материнські ріст і вага, гестаційний вік і кількість попередніх пологів вважаються надійними предикторами ризику акушерських ускладнень, таких як травма плечового сплетіння [23].

Останніми роками доведено, що лептин відіграє важливу роль у розвитку ГЦД. У значній кількості досліджень виявлено збільшення рівня лептину при ГЦД. Крім того, гіперлептинемія на ранніх строках вагітності прогнозує підвищений ризик розвитку ГЦД на пізніх строках вагітності і не залежить від наявності ожиріння у матері. Так, С. Qiu і співавт. [24] досліджували 823 жінки в період із 13 тижнів вагітності до пологів. Жінки з концентрацією лептину понад 31,0 нг/мл на 13-му тижні вагітності мали

майже 5-разове збільшення ризику ГЦД порівняно з жінками з рівнем лептину < 14,3 нг/мл. Крім того, виражену лінійну кореляцію між збільшенням рівня материнського лептину в плазмі і підвищенням ризику розвитку ГЦД можна спостерігати при збільшенні концентрації лептину на кожні 10 нг/мл, що буде пов'язано зі збільшенням ризику ГЦД на 20 %. Збільшення материнського рівня лептину в сироватці до початку ГЦД також було показане іншими авторами. D'Anna і співавт. [25] продемонстрували більш високу концентрацію лептину в амніотичній рідині у термін 15–17 тижнів вагітності у 32 жінок із подальшим розвитком ГЦД порівняно з 43 жінками із нормальною толерантністю до глюкози. Крім того, рівень лептину в амніотичній рідині у термін 15–17 тижнів вагітності безпосередньо пов'язаний з амніотичною концентрацією інсуліну. Однак деякі дослідники спостерігали зниження або відсутність зміни [26] концентрації лептину в сироватці крові жінок із ГЦД. Ці розбіжності можуть бути частково пов'язані з відмінностями в тяжкості ГЦД або етнічними особливостями.

ГЦД характеризується також збільшенням концентрації циркулюючих запальних молекул, таких як фактор некрозу пухлини (ФНП) та ІЛ-6. ФНП є однією з молекул, що відповідають за розвиток резистентності до інсуліну. Порівняння плацентарної експресії генів при нормальній і ускладненій ГЦД вагітностях показало, що підвищений синтез лептину при ГЦД асоціюється з більш високою продукцією прозапальних цитокінів, наприклад ІЛ-6 і ФНП. Це спричинює хронічне запалення і призводить до підвищення рівня лептину. Отже, порівняно з жінками з нормальним перебігом вагітності плацентарна експресія лептину у пацієток із ГЦД збільшується. З іншого боку, лептин самостійно підвищує продукцію ФНП та ІЛ-6 моноцитами і стимулює вироблення хемокінів СС-лігандами [27]. Таким чином, розвивається хибне коло запальних процесів. Гіперінсулінемія при ГЦД може ще більше стимулювати вироблення лептину. Підвищені концентрації лептину, у свою чергу, посилюють запалення.

Діагностика гестаційного цукрового діабету

Відсутність єдиного патогномонічного ускладнення ЦД у період вагітності, з одного боку, і наявність постійного взаємозв'язку між рівнем глікемії матері і макросомією плода — з іншого, призвело до відсутності консенсусу з діагностики ГЦД. Хоча діабет під час вагітності асоційований з підвищеним акушерським ризиком порівняно з нормальною вагітністю, загальний внесок діабету у більшість акушерських і неонатальних ускладнень в основній популяції насправді відносно низький, з найбільшим впливом на дистопію плеча. Також все ширше визнається важливість інших метаболічних чинників під час вагітності, таких як ожиріння і гіпертригліцеридемія.

У 1979–1980 рр. американські дослідники з Національної групи з вивчення діабету (NDDG) і Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) встановили, що 2-годинний пероральний тест на толерантність до глюкози з 75 г глюкози має бути основним діагностичним тестом для оцінки толерантності до глюкози поза вагітністю.

Стосовно порушення толерантності до глюкози під час вагітності були прийняті два різні підходи. NDDG вирішила, що під час вагітності необхідно використовувати 3-годинний пероральний тест на толерантність до глюкози із 100 г глюкози. Американська діабетична асоціація (ADA) та багато інших медичних асоціацій у всьому світі впродовж багатьох років застосовують цей тест.

ВООЗ рекомендує проведення під час вагітності 2-годинного перорального тесту на толерантність до глюкози із 75 г глюкози з тими ж діагностичними точками, що використовуються для діагностики порушеної толерантності до глюкози поза вагітністю. У 1999 р. ВООЗ пояснила, що ГЦД охоплює порушення толерантності до глюкози і ЦД (натще понад 7 ммоль/л; через 2 год після навантаження глюкозою в плазмі крові понад 7,8 ммоль/л) [28], і впродовж багатьох років зберігає свої рекомендації.

Нещодавно Міжнародна асоціація дослідницьких груп з вивчення діабету і вагітності (IADPSG) після ретельного аналізу дослідження гіперглікемії і несприятливих завершень вагітності (НАРО) рекомендувала нові діагностичні критерії ГЦД, що ґрунтуються на 2-годинному пероральному тесті на толерантність до глюкози із 75 г глюкози: рівень глюкози натще понад 5,1 ммоль/л, через годину — понад 10,0 ммоль/л або через 2 години — понад 8,5 ммоль/л [29]. НАРО — велике дослідження, проведене серед 25 000 жінок на всіх континентах за участю багатьох етнічних груп. Згідно з дизайном дослідження, вагітним жінкам у термін 24–32 тижні проводився пероральний тест на толерантність до глюкози із 75 г глюкози і визначався рівень глікованого гемоглобіну. Новонародженим проводили антропометрію і вимірювання рівня С-пептиду в сироватці пуповинної крові. Після закінчення дослідження була встановлена пряма лінійна кореляція між показниками глікемії матері натще, через 1 год і 2 год після прийому 75 г глюкози і частотою первинних кінцевих точок дослідження, а саме: збільшення маси тіла новонароджених вище 90-го перцентиля для гестаційного віку, підвищення рівня С-пептиду в пуповинній крові вище 90-го перцентиля, первинного кесарева розтину і гіпоглікемії новонароджених. Для вторинних кінцевих точок (пreekлампсії, передчасних пологів, дистопії плеча або пологової травми, гіпербілірубінемії, необхідності проведення інтенсивної терапії новонароджених) також була виявлена аналогічна кореляція [30]. Порогові значення глікемії для діагностики ГЦД і маніфестного ЦД під час вагітності наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Порогові значення глікемії для діагностики ГЦД і маніфестного ЦД під час вагітності (плазма венозної крові) (за даними Metzger B. E. et al., 2010)

Показник (плазма венозної крові, ммоль/л)	Значення
Глікемія натще	≥ 5,1
Глікемія через 1 годину	≥ 10
Глікемія через 2 години	≥ 8,5
Глікемія натще	≥ 7,0
HbA1c, %	≥ 6,5
Випадково виявлена глікемія	≥ 11,1

При цьому для встановлення діагнозу ГЦД необхідно, щоб рівень глікемії дорівнював або перевищував одне або декілька вказаних значень під час проведення перорального тесту на толерантність до глюкози.

Якщо випадково виявлена глікемія відповідає або перевищує 11,1 ммоль/л при першому візиті вагітної, попередній діагноз маніфестного ЦД має бути підтверджений рівнем глікемії натще або HbA1c.

В Україні для діагностики ГЦД використовуються критерії ВООЗ, прийняті в 1999 р., згідно з якими діагноз ГЦД встановлюється при рівні глюкози натще в плазмі венозної крові ≥ 7 ммоль/л, через 2 години після прийому 75 г глюкози — ≥ 7,8 ммоль/л або при випадковому визначенні глюкози — ≥ 11,1 ммоль/л. Скринінг на ГЦД у нашій країні проводиться у термін 16–18 тижнів вагітності.

Значна кількість проспективних досліджень підтверджує використання 2-годинного перорального тесту на толерантність до глюкози із 75 г глюкози в період вагітності. У нещодавно проведеному дослідженні (Велика Британія) порівняно результати декількох досліджень, опублікованих з 15 березня 2011 р. в електронних базах [31]. Дослідники проаналізували як перинатальні результати, гестаційний вік і макросомію, так і перинатальну смертність (загибель плода і рання неонатальна смертність). Оцінювали також частоту кесарева розтину і прееклампсії.

Увага дослідників була зосереджена на аналізі двох основних діагностичних критеріїв діагностики ГЦД при проведенні перорального тесту на толерантність до глюкози із 75 г глюкози, тобто рекомендованих ВООЗ і тих, які нещодавно запропонувала IADSPG на основі дослідження НАРО.

Метааналіз досліджень, присвячених критеріям ВООЗ і IADPSG, демонструє незначне підвищення ризику несприятливих завершень вагітності. У різних дослідженнях, що використовують критерії ВООЗ, були знайдені позитивні асоціації. У дослідженнях, які використали нові критерії, були виявлені високі невідповідності, що зумовлює необхідність проведення додаткових досліджень.

Алгоритми діагностики гіперглікемічних станів під час вагітності наведені нижче.

Алгоритм діагностики гіперглікемічних станів під час вагітності (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy, 2010)

Перший допологовий візит

— Вимірювання глікемії натще, HbA1c або випадкове визначення рівня глюкози в плазмі крові.

— Якщо результати відповідають критеріям маніфестного ЦД, то лікування і подальше спостереження такі, як і для прегестаційного ЦД.

— Якщо маніфестного ЦД немає:

— і глюкоза в плазмі натще $> 5,1$ ммоль/л, але $< 7,0$ ммоль/л, — діагностувати як ГЦД;

— і глюкоза в плазмі натще $< 5,1$ ммоль/л, — провести діагностику ГЦД на 24–28-му тижнях за допомогою перорального тесту на толерантність до глюкози.

24–28 тижнів вагітності: діагностика ГЦД

— Проведення 2-годинного перорального тесту на толерантність до глюкози із 75 г глюкози після нічного голодування в усіх жінок, у яких раніше не був виявлений діабет або ГЦД під час скринінгу на початку цієї вагітності.

— Глюкоза в плазмі натще більше 7,0 ммоль/л — діагноз маніфестного ЦД.

— Якщо одне або декілька значень дорівнюють або перевищують поріг, зазначений у табл. 1, — діагноз ГЦД.

— Норма, якщо всі значення тесту на толерантність до глюкози менші від порогу, вказаного в табл. 1.

Преeklampсія

Преeklampсія належить до ускладнень вагітності, що характеризується одночасним розвитком гіпертензії і протеїнурії. Вона стосується 2–5 % вагітностей і є головною причиною перинатальної, неонатальної і материнської захворюваності та смертності. Преeklampсія може розвинути з 20-го тижня вагітності, тривати до 6 тижнів після пологів. Як ГЦД, преeklampсія асоційована з чинниками ризику метаболічного синдрому, включаючи резистентність до інсуліну, субклінічне запалення й ожиріння. У жінок із преeklampсією підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, відносно високий ризик гіпертензії, ішемічної хвороби серця, інсульту і венозної тромбоемболії. Зниження перфузійного тиску матки під час вагітності є важливим ініціатором преeklampсії.

Важливу роль у розвитку і завершенні преeklampсії відіграють гормони жирової тканини. Так, рівень мРНК лептину збільшується в плаценті у жінок із преeklampсією порівняно зі здоровими вагітними. Крім того, у більшості досліджень було показано підвищення рівня циркулюючого лептину при преeklampсії ще до клінічного початку захворювання [32]. У. Ning і співавт. [33] показали, що рівень леп-

тину в плазмі крові на 13-му тижні вагітності на 78 % вищий, ніж у першому триместрі в 55 пацієнтів із подальшою преeklampсією порівняно із 487 здоровими вагітними. Збільшення концентрації лептину на кожні 10 нг/мл пов'язано з 30% збільшенням ризику преeklampсії.

Лептин пригнічує апоптоз трофобластичних клітин, що відбувається під час преeklampсії. Оскільки лептин є потужним чинником ангіогенезу, підвищення його плацентарного рівня може разом з іншими чинниками, такими як чинник росту ендотелію судин (VEGF), призводити до збільшення припливу крові до плаценти шляхом неоваскуляризації. Грунтуючись на цих висновках, автори висловили припущення, що гіперлептинемія при преeklampсії є компенсаторною реакцією на збільшення доставки поживних речовин до плаценти [34].

При встановленні фізіологічного значення адипонектину при преeklampсії виникла гіпотеза, що збільшення його концентрації може бути частиною фізіологічного механізму підвищення чутливості до інсуліну і судинної функції при преeklampсії. Адипонектин може послаблювати надмірну запальну реакцію в судинній стінці при преeklampсії через інгібування NF- κ B, зниження C-реактивного білка, а також підвищення продукції оксиду азоту. Ці ефекти можуть чинити позитивний вплив на підтримку нормального артеріального тиску і чутливості до інсуліну.

Як і при ГЦД, результати щодо ролі резистину при преeklampсії суперечливі. Досить суперечливі результати були отримані і стосовно концентрацій вісфатину при преeklampсії, що потребує подальших досліджень.

Отже, адипоцитокіни беруть участь у багатьох фізіологічних процесах і можуть призвести до ускладнень під час вагітності. За останні декілька років роль лептину і адипонектину в розвитку ГЦД і преeklampсії була з'ясована детальніше. Однак фізіологічне значення цих адипоцитокінів при описаних вище ускладненнях вагітності залишається остаточно не вивченим. Подальші дослідження повинні більш детально оцінити внесок адипоцитокінів у патофізіологію ГЦД і преeklampсії, а також виявити, чи можуть вони бути маркерами цих ускладнень вагітності.

Список літератури

1. Guelinckx I. et al. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition // *Obesity Reviews*. — 2008. — Vol. 9. — P. 140-150.
2. Bodnar L.M. et al. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index // *Annals of Epidemiology*. — 2005. — Vol. 15(7). — P. 475-482.
3. Kristensen J. et al. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. — 2005. — Vol. 112(4). — P. 403-408.
4. Sirimi N., Goulis D.G. Obesity in pregnancy // *Hormones*. — 2010. — Vol. 9(4). — P. 299-306.

5. Challier J., Galtier M., Bintein T. et al. Placental leptin receptor isoforms in normal and pathological pregnancies // *Placenta*. — 2003. — Vol. 24. — P. 92-99.
6. Weiwei T., Haiyan T., Juan C. et al. Expressions of adiponectin receptors in placenta and their correlation with preeclampsia // *Reprod. Sci.* — 2009. — Vol. 16. — P. 676-684.
7. McDonald E.A., Wolfe M.W. The pro-inflammatory role of adiponectin at the maternal-fetal interface // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2011. — Vol. 66. — P. 128-136.
8. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S. et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 1304-1309.
9. Jarvenpaa J., Vuoristo J.T., Santaniemi M. et al. Adiponectin induced placental cell apoptosis could be mediated via the ADIPOR1-receptor in pre-eclampsia with IUGR // *J. Perinat. Med.* — 2009. — Vol. 37. — P. 257-262.
10. Amaluddin M.S., Weakley S.M., Yao Q., Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease // *Br. J. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 165(3). — P. 622-632.
11. Miehle K., Holger S., Fasshauer M. Leptin, Adiponectin and other Adipokines in Gestational Diabetes Mellitus and Pre-eclampsia // *Clin. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 76(1). — P. 2-11.
12. Misra V.K., Trudeau S. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy // *Obesity*. — 2011. — Vol. 192. — P. 416-421.
13. Catalano P.M., Hoegh M., Minium J. et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 1677-1685.
14. Kajantie E., Hytiantti T., Hovi P. et al. Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks gestation and term // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2004. — Vol. 89. — P. 4031-4036.
15. Chen J., Tan B., Karteris E. et al. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 1292-1302.
16. Nien J.K., Mazaki-Tovi S., Romero R. et al. Resistin: a hormone which induces insulin resistance is increased in normal pregnancy // *Journal of Perinatal Medicine*. — 2007. — Vol. 35. — P. 513-521.
17. Mazaki-Tovi S., Romero R., Kusanovic J.P. et al. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. // *Journal of Perinatal Medicine*. — 2009. — Vol. 37. — P. 206-217.
18. Ognjanovic S., Tashima L.S., Bryant-Greenwood G.D. The effects of pre-B-cell colony-enhancing factor on the human fetal membranes by microarray analysis // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2003. — Vol. 189. — P. 1187-1195.
19. Vaisbuch E., Mazaki-Tovi S., Kusanovic J.P. et al. Retinol binding protein 4: an adipokine associated with intra-amniotic infection/inflammation // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. — 2010. — Vol. 23. — P. 111-119.
20. Ueland T., Dalsoren T., Voldner N. et al. Retinol-binding protein-4 is not strongly associated with insulin sensitivity in normal pregnancies. // *European Journal of Endocrinology* — 2008. — Vol. 159. — P. 49-54.
21. Inoue S., Takamoto N., Akahori Y. et al. Elevated level of serum retinol-binding protein 4 in pregnancy-induced hypertension // *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. — 2009. — Vol. 35. — P. 293-300.
22. Esakoff T.F., Cheng Y.W., Sparks T.N., Caughey A.B. The association between birthweight 4000 gm or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 672. — E1-E4.
23. Yogev Y., Catalano P.M. Pregnancy and Obesity // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* — 2009. — Vol. 36. — P. 285-300.
24. Qiu C., Williams M.A., Vadachkoria S. et al. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus // *Obstetrics and Gynecology*. — 2004. — Vol. 103. — P. 519-525.
25. D'Anna R., Baviera G., Cannata M.L. et al. Midtrimester amniotic fluid leptin and insulin levels and subsequent gestational diabetes // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. — 2007. — Vol. 64. — P. 65-68.
26. McLachlan K.A., O'Neal D., Jenkins A. et al. Do adiponectin, TNF alpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. — 2006. — Vol. 22. — P. 131-138.
27. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease // *Nature Reviews Immunology*. — 2011. — Vol. 11. — P. 85-97.
28. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation // *Diabet Med*. — 1998. — Vol. 15. — P. 539-553.
29. Metzger B.E., Gabbe S.G., Persson B. et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33. — P. 676-682.
30. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33(3). — P. 676-682.
31. Wendland E.M., Torloni M.R., Falavigna M. et al. Gestational Diabetes and Pregnancy Outcomes. A Systematic Review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) Diagnostic Criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*. — 2012. — Vol. 12(23).
32. Samolis S., Papastefanou I., Panagopoulos P. et al. Relation between first trimester maternal serum leptin levels and body mass index in normotensive and pre-eclamptic pregnancies — role of leptin as a marker of pre-eclampsia: a prospective case-control study // *Gynecological Endocrinology*. — 2010. — Vol. 26. — P. 338-343.
33. Ning Y., Williams M.A., Muy-Rivera M. et al. Relationship of maternal plasma leptin and risk of pre-eclampsia: a prospective study // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. — 2004. — Vol. 15. — P. 186-192.
34. Hauguel-De Mouzon S., Lepercq J., Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2006. — Vol. 194. — P. 1537-1545.

Отримано 02.09.13 □

Паенок О.С., Корытко О.О., Петруняк Р.И.¹
Национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого, г. Львов
¹Родильный дом, г. Коломыя

ГОРМОНЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И GESTАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Резюме. Ожирение и сахарный диабет во время беременности — факторы риска развития осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода. Гормоны жировой ткани (лептин, адипонектин, резистин) секретируются плацентой человека и регулируют функцию трофобласта. В обзоре представлены данные литературы о роли адипоцитокинов в развитии гестационного сахарного диабета и преэклампсии у женщин с ожирением. Рассмотрены критерии и алгоритмы диагностики гестационного сахарного диабета, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения и Международной ассоциацией исследовательских групп по диабету и беременности.

Ключевые слова: ожирение, беременность, адипоцитокины, лептин, адипонектин, резистин, гестационный сахарный диабет, преэклампсия.

Payenok O.S., Korytko O.O., Petruniak R.I.¹
National Medical University named after
Danylo Galytsky, Lviv
¹Maternity Hospital, Kolomyia, Ukraine

HORMONES OF ADIPOSE TISSUE AND GESTATIONAL DIABETES

Summary. Obesity and gestational diabetes are the risk factors for complications both in the mother and in the fetus. Adipose tissue hormones (leptin, adiponectin, resistin) are secreted by the human placenta and regulate the function of trophoblast. The review presents data from the literature on the role of adipocytokines in the development of gestational diabetes and preeclampsia in obese women. The article considers the criteria and algorithms for the diagnosis of gestational diabetes recommended by the World Health Organization and the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group.

Key words: obesity, pregnancy, adipocytokines, leptin, adiponectin, resistin, gestational diabetes, preeclampsia.