

## АСОЦІАЦІЯ ГІПЕРЛЕПТИНЕМІЇ ТА ЗБІЛЬШЕННЯ МАСИ ТІЛА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ\*

Остафійчук С. О., Геник Н. І.

*Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна  
svitlana.ostafijchuk@gmail.com*

Гестаційне збільшення маси тіла (ГЗМТ) є результатом численних метаболічних, судинних, імунних змін, впливає на перебіг вагітності, пологів, розвиток плода і визначає здоров'я матері і дитини у подальшому житті. Відхилення від прийнятих ВООЗ рекомендацій щодо рівня надбавки в вазі під час вагітності асоціюється з підвищеним ризиком прееклампсії, гестаційного діабету, макросомії плода, оперативного розродження [1].

Доведена роль багатьох факторів, які визначають ГЗМТ: прегравідарна маса тіла, паритетність, характер харчування, рівень фізичної активності, генетична схильність. Метаболічне забезпечення надбавки у вазі відбувається під впливом гормонів плаценти, які регулюють зміни у вуглеводно-жировому, білковому, водному обміні від ранніх термінів вагітності, з метою адаптації материнського організму до но-

вих умов життєдіяльності і адекватного забезпечення росту і розвитку плода [2].

Як показують численні дослідження, швидкий приріст маси тіла за рахунок жирового компоненту пов'язано з дією метаболічно активних білків – адипокінів, таких як лептин, резистин, адипонектин, ТНФ- $\alpha$ , ІЛ-6 [3]. Лептин — гормон, який синтезується в основному адипоцитами, передає інформацію щодо маси тіла в гіпоталамус, знижує апетит та відчуття голоду і споживання їжі. Даний гормон контролює масу жирової тканини шляхом стимуляції обміну ліпідів (підвищує швидкість ліполізу, зменшує вміст тригліцеридів в жировій тканині, печінці, скелетних м'язах та підшлунковій залозі, посилює термогенез) і є індикатором запасу енергії в організмі [4]. Під час вагітності лептин додатково продукується плацентою. Його концентрація зростає в плазмі крові матері з ранніх

\* Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи «Клініко-патогенетичні шляхи зниження частоти порушень репродуктивного здоров'я та перинатальних ускладнень жінок Прикарпаття» (державний реєстраційний № 0114U004747).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 22.02.2019.

термінів з досягненням піку в третьому триместрі. При нормальній вагітності рівень плацентарного лептину поступово зростає впродовж гестації і приймає важливу участь в імплантації, продукції хоріонічного гонадотропіну, ангиогенезі судин плаценти, рості плаценти [5]. Після пологів рівень лептину в крові різко падає, що свідчить, що гестаційна гіперлептинемія є наслідком надмірної продукції гормону плацентою в більшій мірі, ніж жировою тканиною.

Відомим є факт гіперлептинемії у жінок з надлишковою вагою та ожирінням, в основі якої лежить резистентність до його регулюючої дії. Під час вагітності у таких пацієнток вона розвивається внаслідок синцитіотрофобласт зниженої регуляції лептинових рецепторів на фоні підвищеного рівня лептину в крові [6]. Також в літературі існують докази синергічного ефекту інсуліну і лептину. Як показали Vernini J. M. et al., висока лептинемія натще спостерігається у пацієнток з максимально вираженою інсулінорезистентністю внаслідок зни-

ження кількості рецепторів до лептину в гіпоталамусі [7]. Martinsa M. C. et al. відмітили позитивний кореляційний зв'язок між високими рівнями лептину та загальним холестерином, тригліцеридами, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та зворотній зв'язок з ЛПВЩ, що доказує роль лептинорезистентності як складової метаболічного синдрому [8]. Дисбаланс між гіперметаболізмом у вагітних з надмірною вагою і гальмуванням надходження глюкози в тканини, гіперліпопротеїнемія, як результат прогресування інсулінорезистентності, є причиною енергетичної недостатності та зниження адаптаційних можливостей організму матері.

В літературі в достатньому об'ємі представлені зміни концентрації лептину при фізіологічній вагітності та на фоні ожиріння, діабету, прееклампсії [8, 9]. Однак, відсутність зв'язку цих змін із ГЗМТ, спонукала нас до проведення даного дослідження.

Мета дослідження — вивчити динаміку концентрації лептину у вагітних жінок в залежності від гестаційного збільшення маси тіла.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дане проспективне дослідження включало 163 вагітних жінок, які відвідували жіночі консультації м. Івано-Франківська, Україна за період 2016–2018 років. Критеріями включення пацієнток в дослідження були вік 18 років і старше, одноплідна вагітність, термін пологів 37 тижнів і більше, відсутність тяжких соматичних захворювань. Критерії виключення з групи: вік до 18 років, багатоплідна вагітність, пологи до 37 тижнів, наявність тяжких соматичних захворювань. Всі вагітні оформили «Інформовану згоду на участь в дослідженні». Дизайн роботи схвалений комісією з питань етики ІФНМУ (протокол № 93/16 від 01.12.2016 р.).

97 (59,5 %) жінок були першонароджуючі і 66 (40,5 %) — з повторними пологами. Пологи відбулися в  $39,1 \pm 1,3$  тижнів. Середній вік пацієнток становив  $28,3 \pm 5,1$  років (95 % СІ 27,5–29,1). Середній зріст —  $164,6 \pm 6,2$  см, маса тіла до вагітності  $62,6 \pm 15,6$  кг, індекс маси тіла (ІМТ) —  $23,1 \pm 5,3$  кг/м<sup>2</sup>. 97 (59,5 %) вагітних мали

нормальний, 18 (11,0 %) — недостатній ІМТ та 48 (29,4 %) — надлишкову масу і ожиріння. Рекомендоване ГЗМТ виявлене у 56 (34,4 %), недостатне — у 33 (20,2 %), а надлишкове у 74 (45,4 %) пацієнток, згідно рекомендацій Інституту медицини (США) та наказу МОЗ України [10, 11].

Антропометрію проводили в 9–11 тижнів, в 22–24 тижні і перед пологами. ІМТ розраховували за формулою Кетле (1865). Інформацію про масу тіла жінок до вагітності отримували при опитуванні пацієнток та з медичної документації. ГЗМТ оцінювали в кожному триместрі та в цілому за вагітність. Відсоток жирової маси тіла (ЖМТ) визначали на основі спектральної біоімпедансометрії (аналізатор «Діамантаіст») [12]. Кількісне визначення лептину в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу (ELISA Kit № CAN-L-4260, Canada). Ведення вагітності із рекомендаціями щодо харчування і фізичної активності проводили згідно національних нормативних документів [13].

Отриманий цифровий матеріал обробляли з використанням Statistica 6,0. Вираховували середню арифметичну величину (M),

середнє стандартне відхилення (m), довірчий інтервал (CI), кореляційний зв'язок (r), достовірність різниць результатів (p).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що вже в 9–11 тижнів, незалежно від маси тіла до вагітності, відбувалося вірогідне зростання рівня лептину порівняно з референтними значеннями, характерними для невагітних жінок (3,7–11,1 нг/мл) ( $p < 0,05$ ). Надалі, незалежно від кінцевої надбавки в вазі, ми виявили позитивний зв'язок між концентрацією лептину і ГЗМТ в кінці вагітності ( $r = 0,63$ ,  $p = 0,001$ ). Однак, при подальшому аналізі, статистично достовірною різницею була лише при надлишковому збільшенні в вазі ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Ми детально проаналізували зміни рівня лептину у вагітних із врахуванням маси тіла до вагітності. У пацієток з нормальним ІМТ відмічалася зростання гормону в другому ( $p < 0,01$ ) та третьому ( $p < 0,05$ ) триместрах незалежно від ГЗМТ. Однак, при надлишковій надбавці в вазі рівні лептину достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували даний показник при рекомендованому ГЗМТ (рис. 2).

В даній групі виявлено сильний зв'язок між рівнем лептину і ГЗМТ в другому ( $r = 0,86$ ,  $p = 0,000$ ) і в третьому триместрах

( $r = 0,87$ ,  $p = 0,000$ ). Важливим є прослідкований зв'язок між зростанням лептину в середині вагітності і подальшим ГЗМТ на пізніх термінах ( $r = 0,86$ ,  $p = 0,000$ ) (рис. 3).

В групі жінок з недостатнім ІМТ виявлено зростання рівня лептину тільки під кінець вагітності в 1,7 разів ( $p < 0,001$ ), проте достовірної різниці у порівнянні з рекомендованою вихідною вагою не було ( $p > 0,05$ ).

У жінок з надмірним ІМТ вже в першому триместрі концентрація лептину в 2,0 рази ( $p < 0,001$ ) перевищувала показник при нормальній вихідній вазі. Виявлено позитивний зв'язок між концентрацією лептину і ГЗМТ в другому ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,015$ ) і в третьому триместрах ( $r = 0,76$ ,  $p = 0,000$ ) та слабкий вірогідний зв'язок між зростанням лептину в середині вагітності і збільшенням в вазі перед пологами ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,04$ ) (рис. 4).

В даній групі не виявлено вірогідної динаміки гормону впродовж вагітності у жінок з рекомендованим та недостатнім ГЗМТ ( $p > 0,05$ ) (рис. 5).

І тільки при надлишковому ГЗМТ рівень лептину достовірно був вищим в тре-

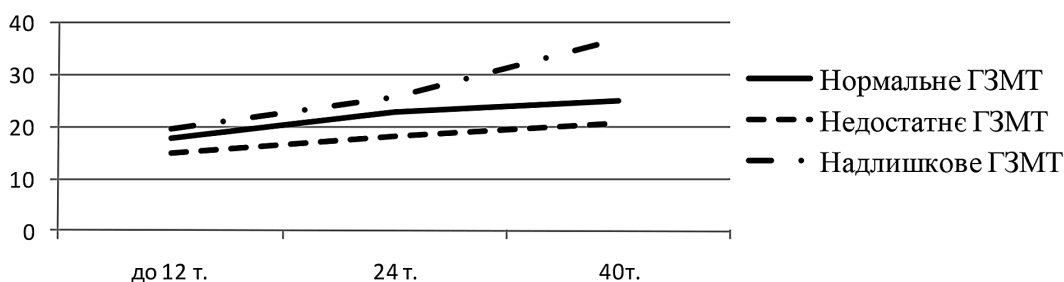


Рис. 1. Динаміка концентрації лептину у вагітних з різним ГЗМТ, нг/мл.

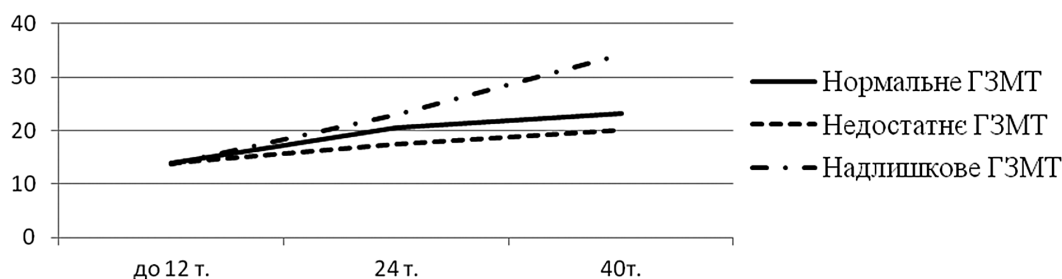


Рис. 2. Динаміка концентрації лептину у вагітних з нормальним ІМТ, нг/мл.

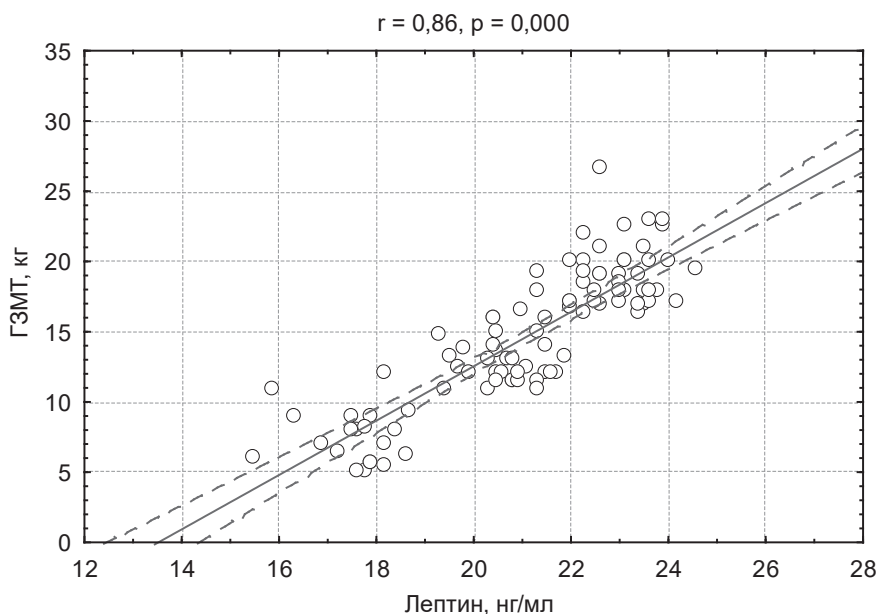


Рис. 3. Зв'язок концентрації лептину в другому триместрі і ГЗМТ в третьому триместрі у вагітних з нормальним ІМТ до вагітності.

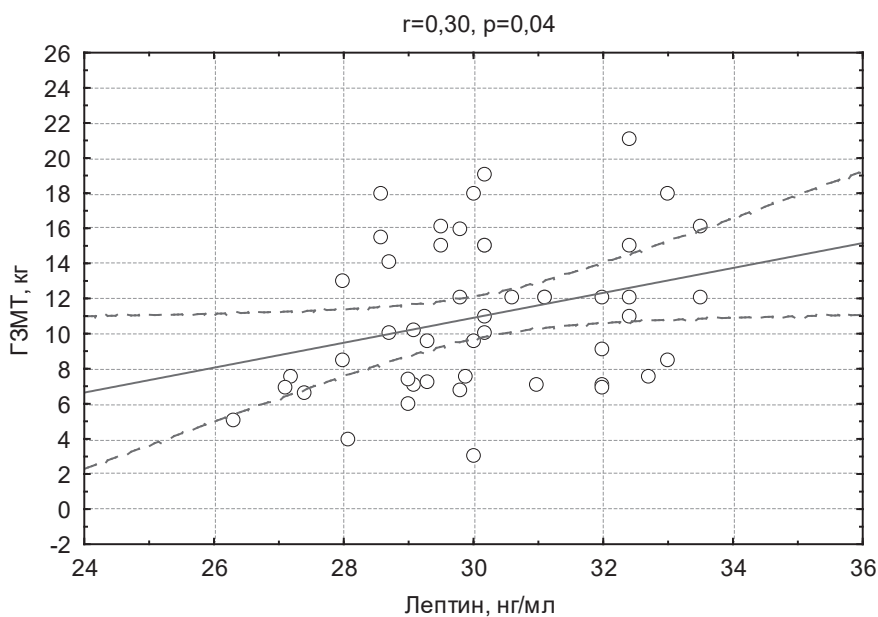


Рис. 4. Зв'язок концентрації лептину в другому триместрі і ГЗМТ в третьому триместрі у вагітних з надмірним ІМТ до вагітності.

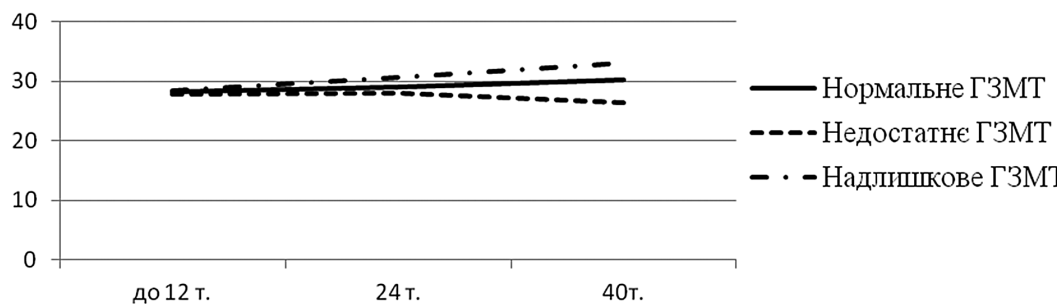


Рис. 5. Динаміка концентрації лептину у вагітних з надмірним ІМТ, нг/мл.

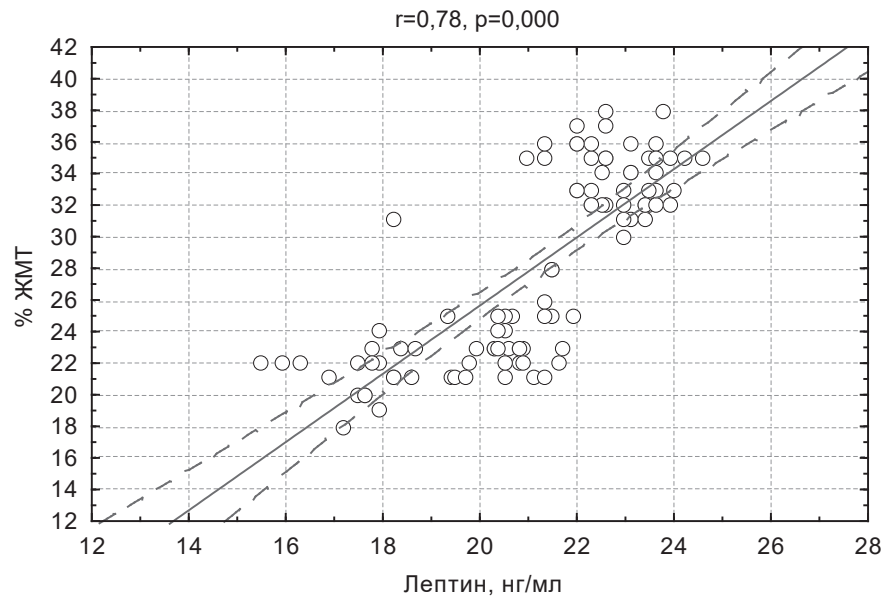


Рис. 6. Зв'язок концентрації лептину в другому триместрі і відсотку ЖМТ в третьому триместрі у вагітних з нормальним ІМТ до вагітності.

тьому триместрі порівняно з ранніми термінами ( $p < 0,05$ ), проте вірогідно не різнився з жінками з нормальним ІМТ ( $p > 0,05$ ). В кінці вагітності відсоток зростання лептину у вагітних з надмірним ІМТ був достовірно нижчим у порівнянні з вагітними з нормальним ІМТ ( $p < 0,05$ ).

Аналіз зв'язку динаміки лептину зі зростанням відсотку ЖМТ вказує на пряму залежність в другому ( $r = 0,73$ ,  $p = 0,000$ ) та третьому триместрах вагітності ( $r = 0,93$ ,  $p = 0,000$ ) при нормальному ІМТ. Важливо, що підвищення рівня лептину в другому триместрі корелювало зі зростанням відсотку ЖМТ в кінці вагітності ( $r = 0,78$ ,  $p = 0,000$ ) (рис. 6).

Привертає увагу факт, що немає статистично значущого зв'язку між зростанням лептину і відсотком ЖМТ при надмірній вихідній вазі ( $p > 0,05$ ).

Ми продемонстрували асоціацію між підвищенням лептину і ГЗМТ у вагітних, незалежно від прегравідарної маси тіла. Ініційовані лептином зміни у вуглеводно-ліпідному метаболізмі при нормальному гестаційному прирості ваги сприяють інтенсивному накопиченню материнських запасів жиру в перших двох триместрах і посилюють мобілізацію в пізні терміни для забезпечення росту та жирових відкладень плода, що найбільш яскраво вираже-

но у вагітних з нормальним ІМТ. У жінок з надмірною вагою рекомендоване ГЗМТ не приводить до посилення початкової гіперлептинемії та зростання відсотку ЖМТ до кінця вагітності: кількісно менша надбавка в вазі у даній групі ( $11,0 \pm 4,3$  кг) проти ( $14,6 \pm 3,8$  кг) при нормальному ІМТ.

Наші результати демонструють, що регулювання ваги під час вагітності під впливом лептину відрізняється від невагітних жінок, для яких характерний зворотній зв'язок з ЦНС, який класично приписується даному гормону. Встановлену нами відсутність зв'язку зростання лептину в першому триместрі з подальшим ГЗМТ приводять в своїх роботах Walsh et al. [13]. На виявлену нами позитивну асоціацію між гіперлептинемією та ГЗМТ і відсотком ЖМТ в другому та третьому триместрах вказують і поодинокі інші дослідження [14], проте вони не враховують рівень гестаційного приросту.

Найбільш прогресуючу динаміку зростання лептину відмічено у вагітних з нормальним ІМТ та надлишковим ГЗМТ. У них прогресування гіперлептинемії відбувалося інтенсивніше порівняно з вагітними з високим ІМТ і в кінці досягало їх рівня ( $34,3 \pm 1,0$  нг/мл проти  $33,1 \pm 1,7$  нг/мл), незважаючи на те, що в першому триместрі концентрація лептину у осіб з надмірною вихідною вагою була вищою ( $p < 0,001$ ).

Можна припустити, що доведена гіперлептинемія під час вагітності у жінок з надмірною вагою може слугувати механізмом патологіч-

ного ГЗМТ і у особин з нормальною вагою, а також бути пусковим моментом до розвитку надлишкової ваги після пологів.

### ВИСНОВОК

Таким чином, наші результати дозволяють розширити сучасні знання про динаміку концентрації лептину у вагітних жінок в залежності від ГЗМТ. Високі рівні лептину в другому триместрі вагітності асоціюються з подальшою надбавкою в вазі

та відсотком ЖМТ, що особливо виражено при надлишковому ГЗМТ. Розвиток лептинорезистентності у даних пацієнток є стимулом до підвищення споживання їжі і патологічного збільшення ваги.

### ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Zheng Z, Bennett WL, Mueller NT, et al. *J Womens Health (Larchmt)* 2018; 19. doi: 10.1089/jwh.2017.6574.
- Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, et al. *BMC Med* 2018; 16(1): 153. doi: 10.1186/s12916-018-1128-1.
- Logan CA, Bornemann R, Koenig W, et al. *Sci Reports* 2017; 2(7). doi: 10.1038/srep41847.
- Sbmano R, Martinez-Rojano H, Chico-Barba G. *Nutrients* 2017; 9: 1067.
- Ibrahim HS, Omar E, Froemming GR, Singh HJ. *Bio-med Res Int* 2013. doi: 10.1155/2013/298401.
- Farley DM, Choi J, Dudley DJ, et al. *Placenta* 2010; 31: 718-724. doi: 10.1016/j.placenta.2010.06.006.
- Vernini JM, Moreli JB, Araujo Costa RA, et al. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 68.
- Martinsa MC, Faleirob LL, Fonseca A. *Rev Port Cardiol* 2012; 31(11): 711-719.
- Párez-Párez A, Toro A, Vilarico-García T. *J Cell Mol Med* 2018; 22(2): 716-727. doi: 10.1111/jcmm.13369.
- Rasmussen KM, Yaktine AL. IOM, Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies, Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, Food and Nutrition Board on Children, Youth, and Families, Washington, 2009.
- Nakaz MOZ Ukrainy, 15.07.2011; 417.
- Staelens AS, Vonck S, Molenberghs G, et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 204: 69-73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.502.
- Walsh JM, McGowan CA, Mahony RM, et al. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 1594-1600. doi: 10.1002/oby.20753.
- Lacroix M, Battista M, Doyon M, et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016; 16: 62.

### АСОЦІАЦІЯ ГІПЕРЛЕПТИНЕМІЇ ТА ЗБІЛЬШЕННЯ МАСИ ТІЛА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Остафійчук С. О., Генік Н. І.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна  
svitlana.ostafijchuk@gmail.com

Метою дослідження було вивчення динаміки концентрації лептину у вагітних жінок в залежності від гестаційного збільшення маси тіла. Дане проспективне дослідження включало 163 вагітних жінок, які відвідували жіночі консультації м. Івано-Франківська, Україна за період 2016–2018 років. Рекомендоване гестаційне збільшення маси тіла діагностовано у 56 (34,4 %), недостатнє у 33 (20,2 %) та надлишкове у 74 (45,4 %) пацієнток, згідно рекомендацій Інституту медицини в США (2009) та наказу МОЗ України № 417 (2011). Антропометрію, визначення гестаційного приросту, відсотку жирової маси тіла, концентрації лептину в плазмі крові проводили в першому, другому та третьому триместрах вагітності. Користувалися програмою Statistica 6,0. Виявлено асоціацію між підвищеним рівнем лептину і гестаційним збільшенням маси тіла у всіх вагітних, незалежно від прегравідарної маси тіла. Проте, найбільш прогресуючу динаміку зростання лептину відмічено у вагітних з нормальним ІМТ та надлишковим збільшенням в вазі: прогресування гіперлептинемії впродовж вагітності відбувалося інтенсивніше порівняно з вагітними з надмірним ІМТ і перед пологами досягало їх рівня. Високі рівні лептину в другому триместрі вагітності асоціювалися з подальшою надбавкою у вазі та відсотком жирової маси тіла, особливо виражено при надмірному гестаційному прирості ваги. Розвиток лептинорезистентності у даних пацієнток може слугувати пусковим механізмом до затримки редукції ваги після пологів та ожирінню.

Ключові слова: лептин, гестаційне збільшення маси тіла, жирова маса тіла.



## АССОЦИАЦИЯ ГИПЕРЛЕПТИНЕМИИ И УВЕЛИЧЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Остафійчук С. А., Геньк Н. И.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина  
svitlana.ostafijchuk@gmail.com*

Целью исследования было изучение динамики концентрации лептина у беременных женщин в зависимости от гестационного увеличения массы тела.

Данное проспективное исследование включало 163 беременных женщин, которые посещали женские консультации г. Ивано-Франковска, Украина за период 2016–2018 годов. Рекомендованное гестационное увеличение массы тела диагностировано у 56 (34,4 %), недостаточное у 33 (20,2 %) и избыточное у 74 (45,4 %) пациенток, согласно рекомендациям Института медицины в США (2009) и приказом МОЗ Украины № 417 (2011). Антропометрию, определение гестационной прибавки в весе, процента жировой массы тела, концентрации лептина в плазме крови проводили в первом, втором и третьем триместрах беременности. Использовали программу Statistica 6.0. Выявлено ассоциацию между повышенным уровнем лептина и гестационным увеличением массы тела у всех беременных, независимо от прегравидарной массы тела. Наиболее прогрессирующую динамику роста лептина отмечено у беременных с нормальным ИМТ и избыточной прибавкой массы тела: прогрессирование гиперлептинемии в течении беременности происходило интенсивнее по сравнению с беременными с избыточным ИМТ и перед родами достигало их уровня. Высокие уровни лептина во втором триместре беременности ассоциировались с последующей прибавкой в весе и процентом жировой массы тела, особенно выражено при высоком гестационном приросте веса, что может быть пусковым механизмом к развитию избыточного веса и ожирения после родов. Развитие лептинорезистентности у данных пациенток может служить пусковым механизмом к задержке редукции веса после родов и ожирению.

Ключевые слова: лептин, увеличение массы тела, жировая масса тела.

## ASSOCIATION OF HYPERTLEPTINEMIA AND GESTATIONAL WEIGHT GAIN

S. O. Ostafichuk, N. I. Henyk

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine  
svitlana.ostafijchuk@gmail.com*

The aim of the study was to determine the dynamics of leptin plasma concentration in pregnant women, depending on gestational weight gain. This prospective study included 163 pregnant women who visited antenatal clinics in Ivano-Frankivsk, Ukraine during 2016–2018. The recommended GWG was diagnosed in 56 (34.4 %), insufficient in 33 (20.2 %) and excessive in 74 (45.4 %) patients, according to the recommendations of the Institute of Medicine (IOM) in the USA (2009) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 417 (2011). Anthropometry, gestational weight gain, percentage of body fat mass and concentration of leptin plasma concentration were performed at the first, second and third trimesters of pregnancy. Statistical analyses were carried out using «Statistica 6.0». We demonstrated the association between elevated levels of leptin and gestational weight gain in all pregnant women in spite of prepregnancy body weight. The strongest dynamics of leptin increase was observed in normal weight women with excessive gestational weight gain: progression of hyperleptinemia during pregnancy was more intensive than in overweight. Higher second trimester leptin levels were positive associated with a greater subsequent weight gain and percentage of body fat mass, especially expressed in excessive weight gain women. The development of leptin resistance in these patients may be a trigger for postpartum weight retention, overweight and obesity.

Key words: leptin, gestational weight gain, body fat mass.