

# Роль генетичних факторів у патогенезі патологічного гестаційного збільшення маси тіла

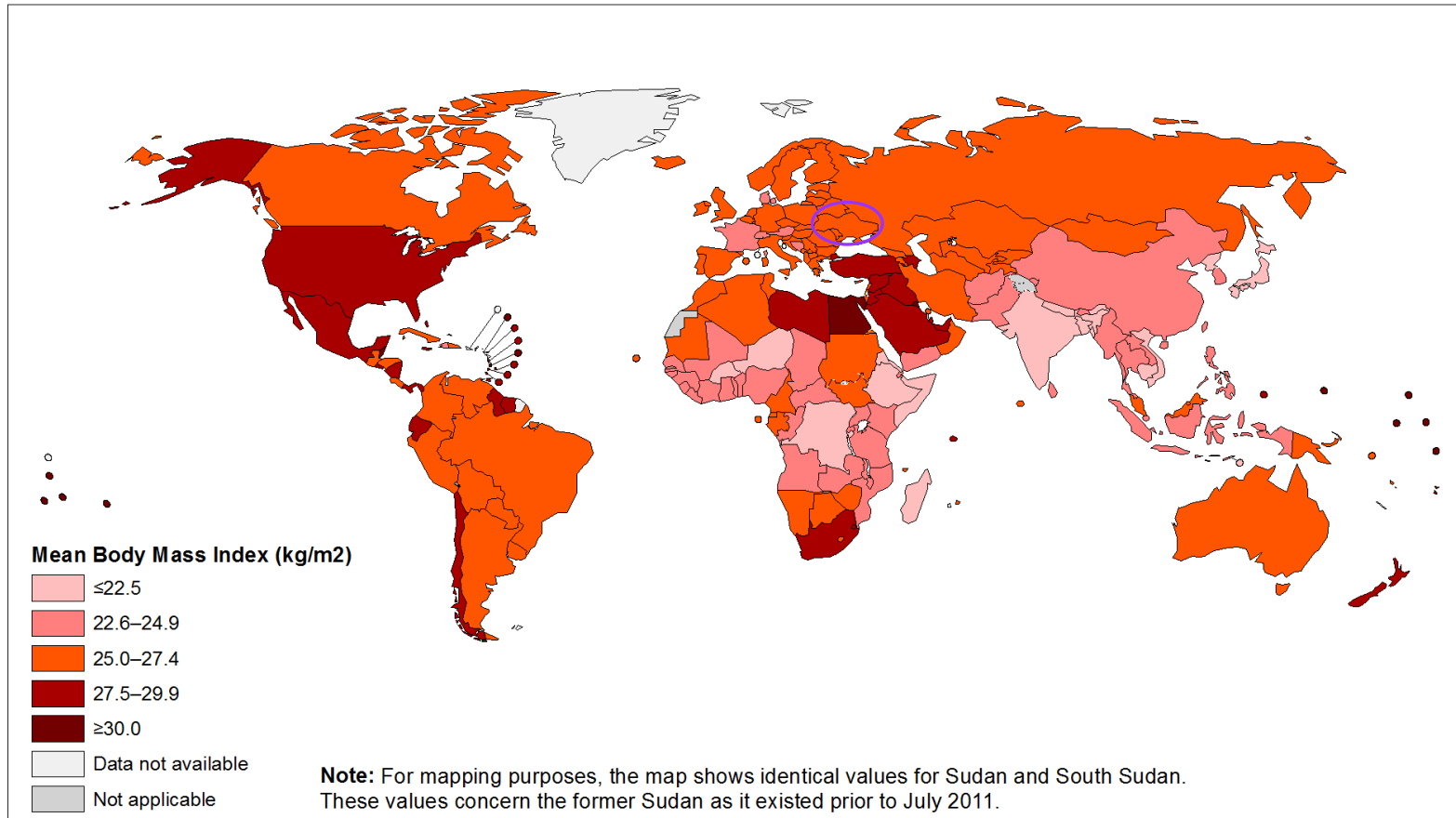
*Тіло – багаж, котрий несеш все життя.  
Чим він важчий, тим коротша подорож.  
Арнольд Глазгоу*

**Остафійчук Світлана Олександрівна – професор, д. мед. н.,  
Перхулин Оксана Миколаївна – к. мед. н.  
кафедра акушерства та гінекології імені І.Д. Ланового  
Івано-Франківський національний медичний університет**

# АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

- ▶ ВООЗ розглядає ожиріння як епідемію, що охопила мільйони людей: 2 млрд. дорослого населення з надлишковою вагою і 500 млн. з ожирінням
- ▶ За даними 2019 року частота ожиріння складає 35,7 % серед молодих людей віком від 20 до 39 років, 42,8 % серед людей середнього віку від 40 до 59 років, і 41,0 % серед дорослих віком 60 років та старше
- ▶ За останні 10 років поширеність ожиріння серед підлітків (15–17 років) на 1000 дит. населення зросла у 2,5 рази

Mean Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>), ages 18+, 2014 (age standardized estimate)  
Female





The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.


Data Source: World Health Organization  
Map Production: Information Evidence and Research (IER)  
World Health Organization



© WHO 2016. All rights reserved.

Україна – ІМТ 26,1 (24,3–28,0) кг/м<sup>2</sup>

- 
- 
- Ожиріння збільшує ризик діабету 2 типу, коронарної хвороби, гіпертензії, метаболічного синдрому, непліддя, патології виношування вагітності, ускладнених пологів, надлишкової ваги у дітей [Devlieger et al., 2016].
  - Багато жінок асоціюють розвиток надлишкової ваги з однією чи більше вагітностями. Нещодавно опубліковані дані мета-аналізу більш ніж одного мільйону жінок підтверджують, що надлишкове гестаційне збільшення маси тіла (ГЗМТ) ініціює затримку редукції ваги після пологів [Farpour-Lambert, 2018].



Гестаційне збільшення маси тіла – унікальне фізіологічне явище, яке ґрунтується на зміні обміну речовин під час вагітності і є важливим показником її благополуччя або неблагополуччя.

### Основні складові збільшення маси тіла під час вагітності

Компоненти	Маса, кг
Плід	3,0-3,5
Плацента	0,7-0,8
Навколоплідні води	0,9-1,5
Молочні залози	0,4-0,8
Матка	0,8-1,0
Об'єм крові	1,5-1,8
Жирова тканина	3,5

✓ Найбільш повне керівництво по збільшенню маси тіла під час вагітності було розроблено та опубліковане Інститутом медицини в США в 2009 році, переглянуто та ухвалено Американським коледжем акушерів і гінекологів в 2013 році (*IOM, 2009; Weight Gain During Pregnancy, 2013*).

✓ В Україні нормативним документом, який регламентує гестаційне збільшення маси тіла є наказ МОЗ України № 417, 2011 р.



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

# COMMITTEE OPINION

Number 548 • January 2013

## Committee on Obstetric Practice

*This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.*


## Weight Gain During Pregnancy

**ABSTRACT:** The updated guidelines by the Institute of Medicine regarding gestational weight gain provide clinicians with a basis for practice. Health care providers who care for pregnant women should determine a woman's body mass index at the initial prenatal visit and counsel her regarding the benefits of appropriate weight gain, nutrition and exercise, and, especially, the need to limit excessive weight gain to achieve best pregnancy outcomes. Individualized care and clinical judgment are necessary in the management of the overweight or obese woman who is gaining (or wishes to gain) less weight than recommended but has an appropriately growing fetus.

## Рекомендоване збільшення маси тіла впродовж вагітності в залежності від вихідного ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)

Тип маси тіла	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Рекомендована надбавка маси тіла протягом всієї вагітності	Рекомендована прибавка маси тіла за тиждень в 2-3 триместрах
Недостатня маса тіла	< 18,5	12,5-18 кг	0.51 (0.44 – 0.58) кг/тиж.
Нормальна маса тіла	18,5-24,9	11,5-16 кг	0.42 (0.35 – 0.50) кг/тиж.
Надлишкова маса тіла	25-29,9	7-11,5 кг	0.28 (0.23 – 0.33) кг/тиж.
Ожиріння*	≥ 30	5-9 кг	0.22 (0.17 – 0.27) кг/тиж.


\* - недостатні докази для забезпечення окремих рекомендацій для ожиріння ступенів I, II і III

- 
- За даними міжнародних когортних досліджень, патологічну вагу набирають від 20 до 40 % жінок з дефіцитом маси тіла до вагітності, 35-40 % - з нормальною вагою та більше 40 % - з вихідною надмірною масою та ожирінням (*Çalik KY, 2018, Gatta LA, 2019*).
  - При надлишковому ГЗМТ- збільшується частота гіпертензивних розладів, гестаційного діабету, макросомії, тромбоемболії, оперативного розродження, проблем анестезії, післяпологової гіпертермії (*Goldstein RF, 2018, Gou BH, 2019*).
  - **Надмірне збільшення маси тіла під час вагітності у жінок з вихідною нормальною вагою є сильним предиктором збереження зайвої ваги в післяпологовому періоді і веде до стійкої надлишкової ваги (45 %), розвитку ожиріння (14 %) та метаболічного синдрому у жінок дітородного віку, сприяє патології обміну речовин у плода і є вагомим фактором ризику ожиріння у дітей** (*Hollis JL, 2017, Yao Jie Xie, 2016*).





## МЕТА РОБОТИ

- Встановити роль поліморфізмів Pro12Ala гена рецепторів активації проліферації перексисом PPAR-γ та Gln223Arg (Q223R) гена лептинових рецепторів LEPR у патогенезі надлишкового гестаційного збільшення маси тіла у асоціації із ризиком виникнення акушерських та перинатальних ускладнень
- 

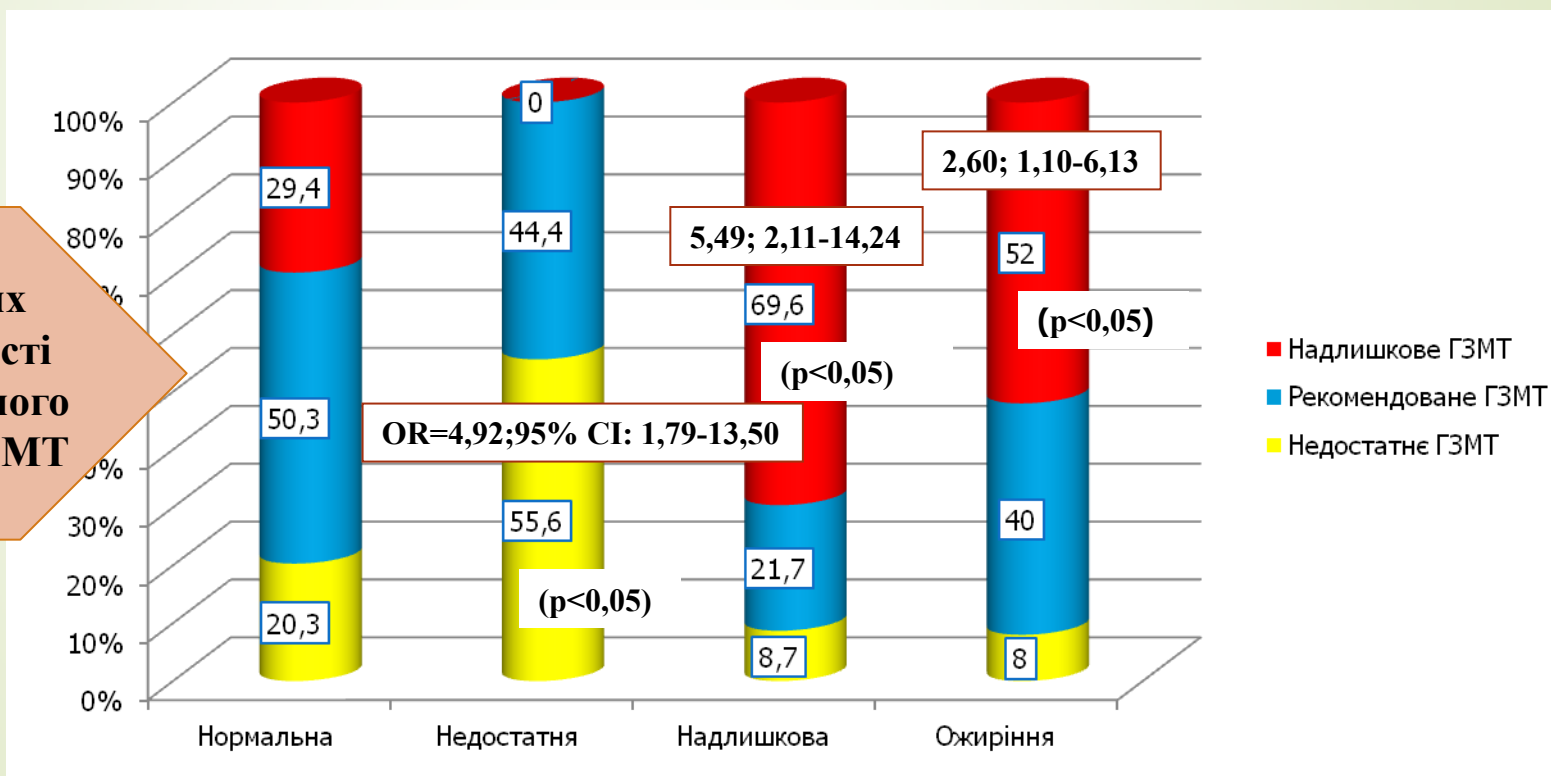
# МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

- *Загальноклінічні* – оцінка загального та акушерського статусу вагітних, антропометричні дані, розрахунок індексу маси тіла;
- *лабораторні* – біохімічний аналіз крові з детальним вивченням вуглеводно-жирового обміну: рівні загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької, дуже низької та високої щільності, рівень глікемії;
- *імуноферментні* – визначення інсуліну з розрахунком індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR), рівні лептину та резистину в сироватці крові вагітних;
- *молекулярно-генетичні* – дослідження поліморфних варіантів гена гамма-рецептору активації проліферації пероксисом *PPAR $\gamma$*  (rs1801282) Pro12Ala, гена лептинового рецептору *LEPR* (rs1137101) Gln233Arg.
- *інструментальні* – спектральна біоімпедансометрія для вивчення складу тіла жінок, ультрасонографія, доплерометрія судин фетоплацентарного комплексу;
- *стандартні методи варіаційної статистики.*

# МАТЕРІАЛИ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Обстежено 219 жінок з різним ІМТ на прегравідарному етапі: 153 вагітні з нормальною масою тіла, 18 - з недостатньою, 23 – з надлишковою масою тіла та 25 з ожирінням.

Розподіл вагітних жінок в залежності від прегравідарного ІМТ та рівня ГЗМТ



**Фактори, що впливають на гестаційне збільшення маси тіла**

**Вік**

**Паритет**

**Антропометрія**

**Умови проживання**

**Вид зайнятості**

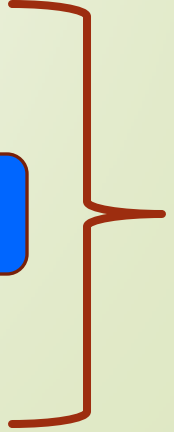
**Куріння**

**Генетика**

**Харчування**

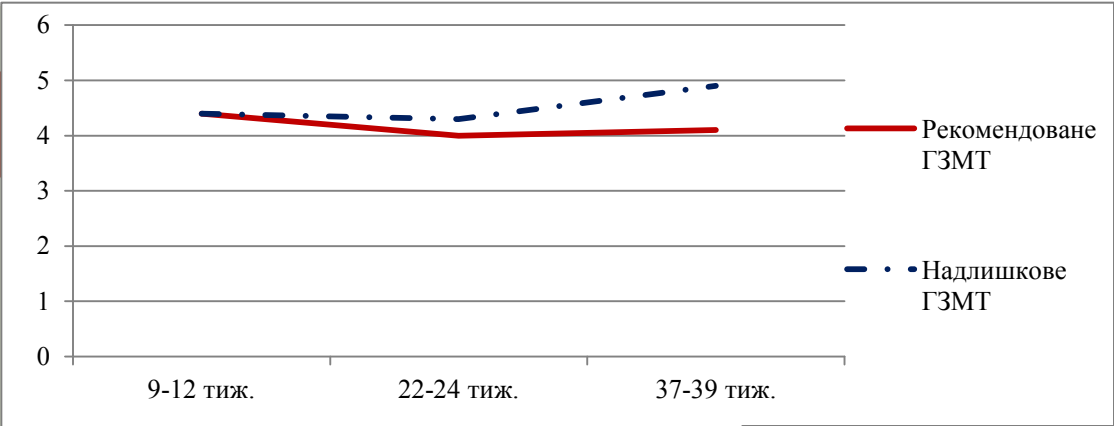
**Фізична активність**

**Інформованість жінок**



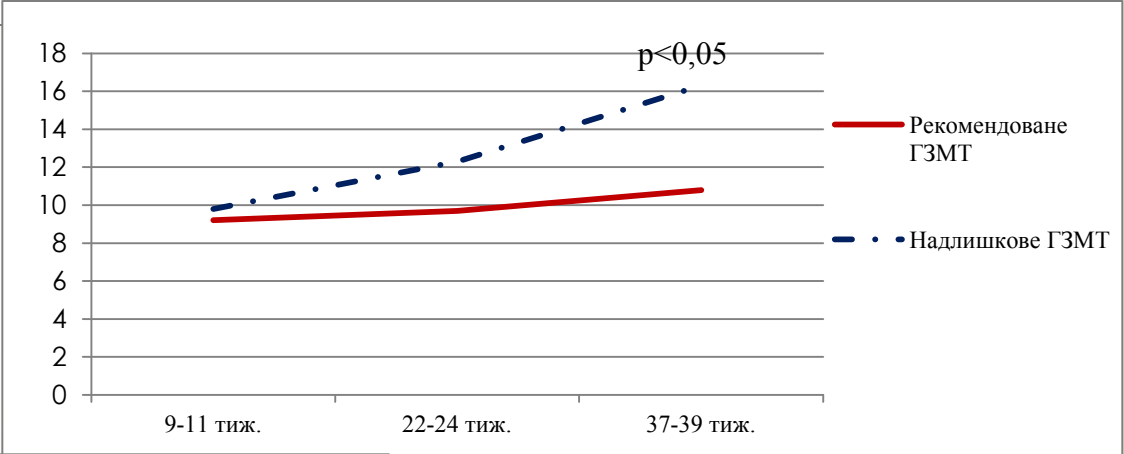
<b>Чинники</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Соціально-демографічні чинники</b>		
<b>Першонароджуючі</b>	<b>2,15</b>	<b>1,12-4,15</b>
<b>Професійна незайнятість</b>	<b>3,00</b>	<b>1,57-5,73</b>
<b>Міські жительки</b>	<b>13,14</b>	<b>6,01-28,74</b>
<b>Медико-біологічні чинники</b>		
<b>Надлишкова маса тіла/ожиріння до вагітності</b>	<b>5,49</b>	<b>2,11-14,24</b>
<b>Припинення паління під час вагітності</b>	<b>3,45</b>	<b>1,58-7,52</b>
<b>Хронічна гіпертензія у вагітної</b>	<b>2,89</b>	<b>1,30-6,25</b>
<b>Сімейна надмірна вага і артеріальна гіпертензія</b>	<b>6,50</b>	<b>2,21-19,39</b>

# Стан вуглеводного обміну впродовж вагітності у жінок з патологічним ГЗМТ

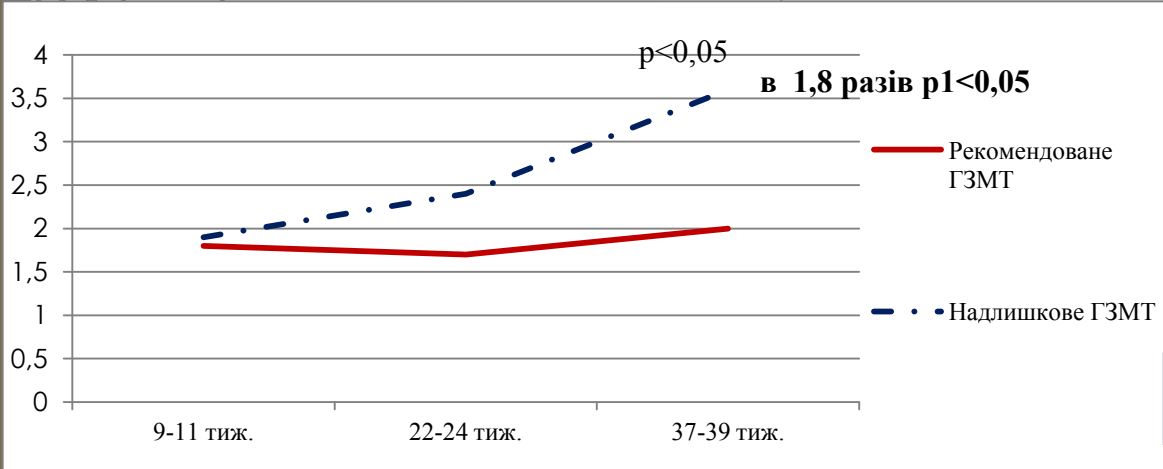


**Динаміка концентрації глюкози, ммоль/л**

**Динаміка концентрації інсуліну, мкМО/мл**

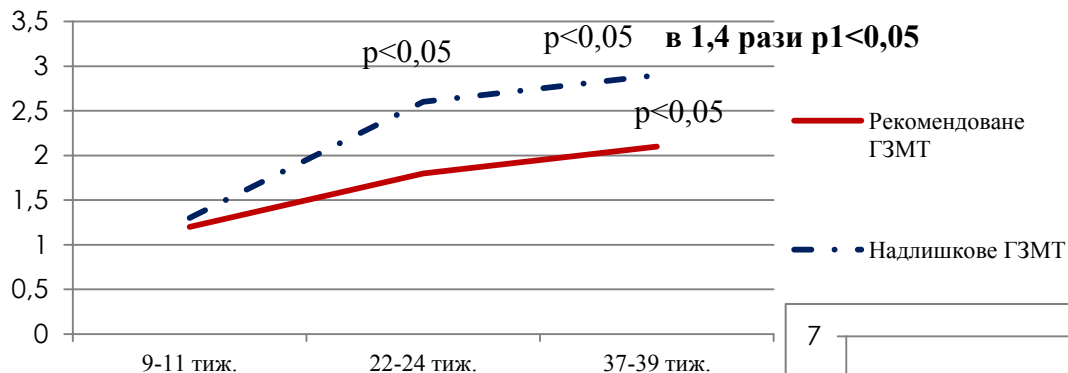


**Динаміка НОМА-ІR**

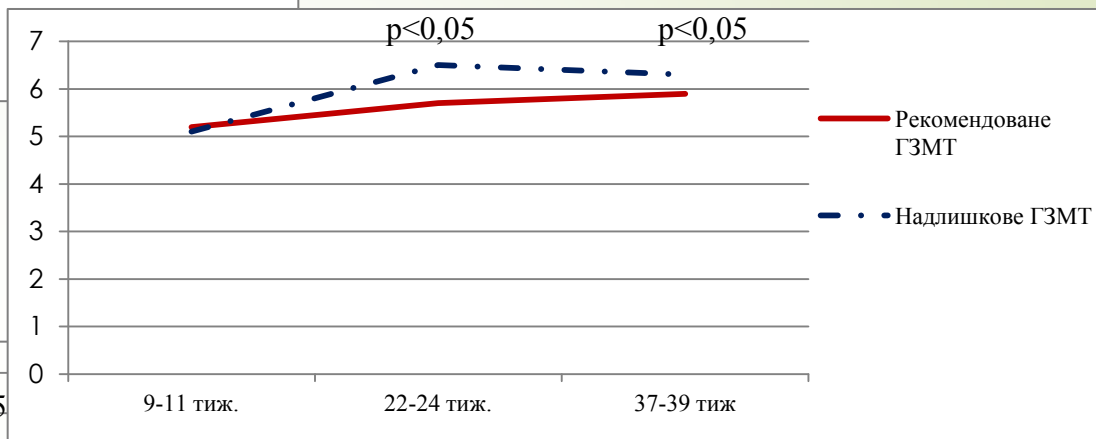


p - при порівнянні показників з I триместром вагітності, P1 – при порівнянні з рекомендованим ГЗМТ

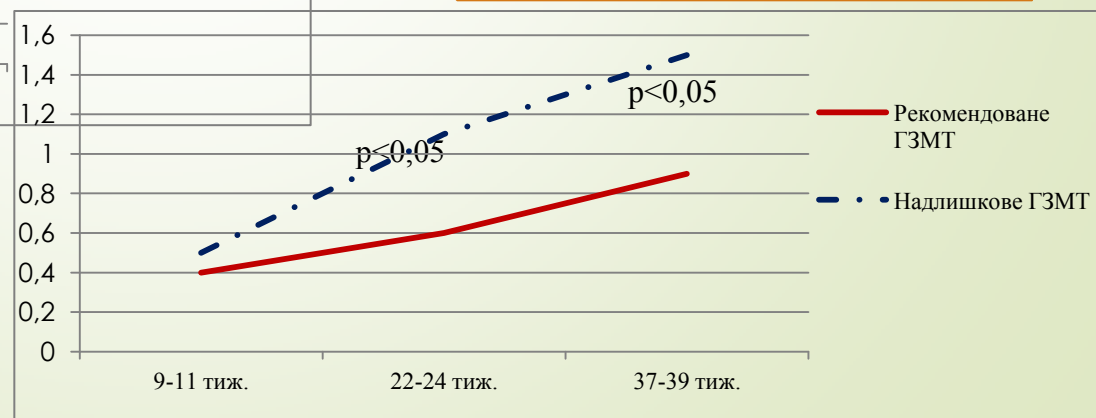
# Стан ліпідного обміну впродовж вагітності у жінок з патологічним ГЗМТ



**Динаміка концентрації ТГ, ммоль/л**



**Динаміка концентрації ЛПНЩ, ммоль/л**

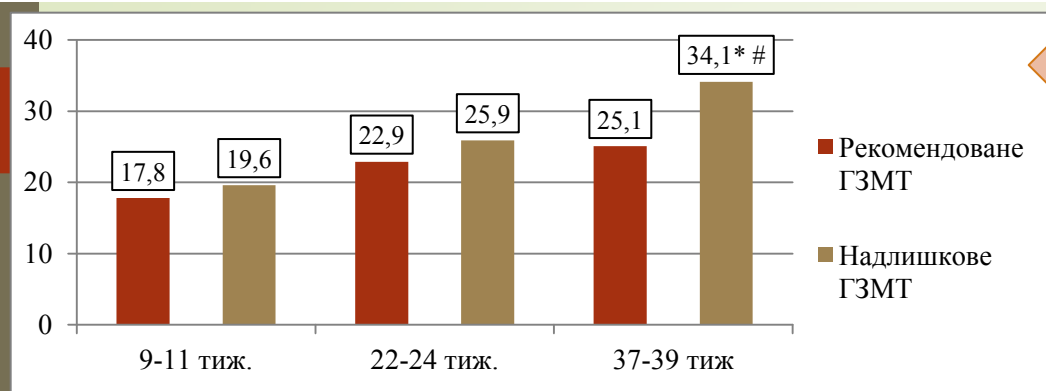


**Динаміка концентрації ЗХ, ммоль/л**

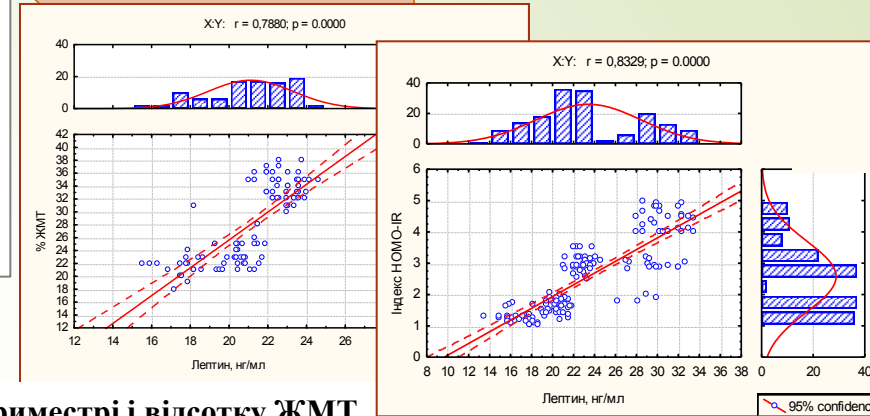
**Динаміка концентрації ЛПДНЩ, ммоль/л**

p - при порівнянні показників з I триместром вагітності, P1 – при порівнянні з рекомендованим ГЗМТ

# Стан адипокінового обміну у жінок з патологічним ГЗМТ

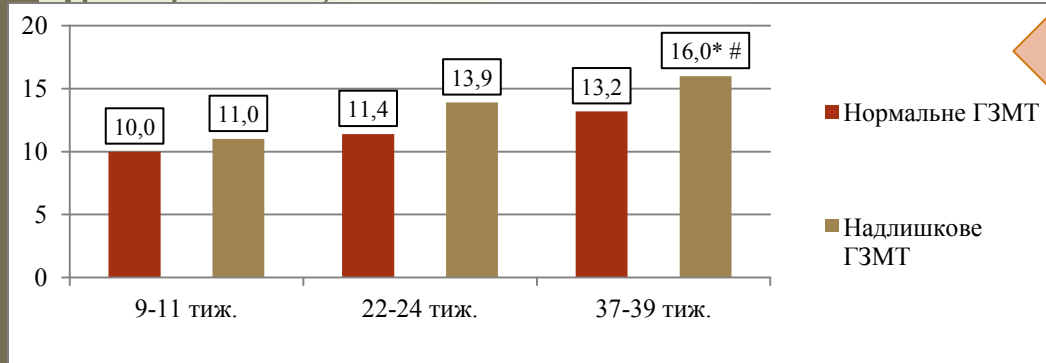


## Динаміка концентрації лептину, нг/мл

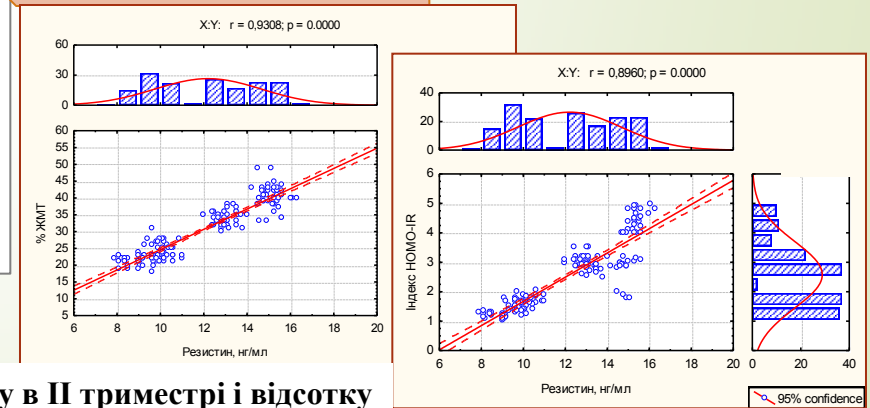


Зв'язок концентрації лептину в II триместрі і відсотку ЖМТ в III триместрі

Зв'язок концентрації лептину в II триместрі і НОМА-ІР в III триместрі



## Динаміка концентрації резистину, нг/мл



Зв'язок концентрації резистину в II триместрі і відсотку ЖМТ в III триместрі

Зв'язок концентрації резистину в II триместрі і НОМА-ІР в III триместрі

- при порівнянні показників з I триместром вагітності,
- # – при порівнянні з рекомендованим ГЗМТ



Гени, які беруть участь в регуляції енергетичного гомеостазу потенційно сприяють розвитку надлишкової ваги та ожиріння.

До них відносяться

- ген асоційований з жировою масою та ожирінням (FTO - fat mass and obesity-associated gene),
- меланокортин 4 рецептор (MC4R – melanocortin 4 receptor gene),
- ген SH2B адаптер білка 1 (SH2B1 - SH2B adaptor protein 1 gene),
- регулятор росту нейрона 1 (NEGR1 - neuronal growth regulator 1 gene),
- трансмембранний білок 18 (TMEM18 - transmembrane protein 18),
- рецептори активації проліферації пероксисом (PPARs – peroxisome proliferator-activated receptors),
- ген лептину (LEP - leptin gene),
- ген лептинових рецепторів (LEPR - leptin receptor gene), та інші,

які відповідають за відчуття ситості та харчову поведінку, забезпечують регуляторні шляхи надбавки у вазі шляхом розвитку та метаболізму адипоцитів, метаболізм вуглеводів та ліпідів (Chavan NR, 2018).

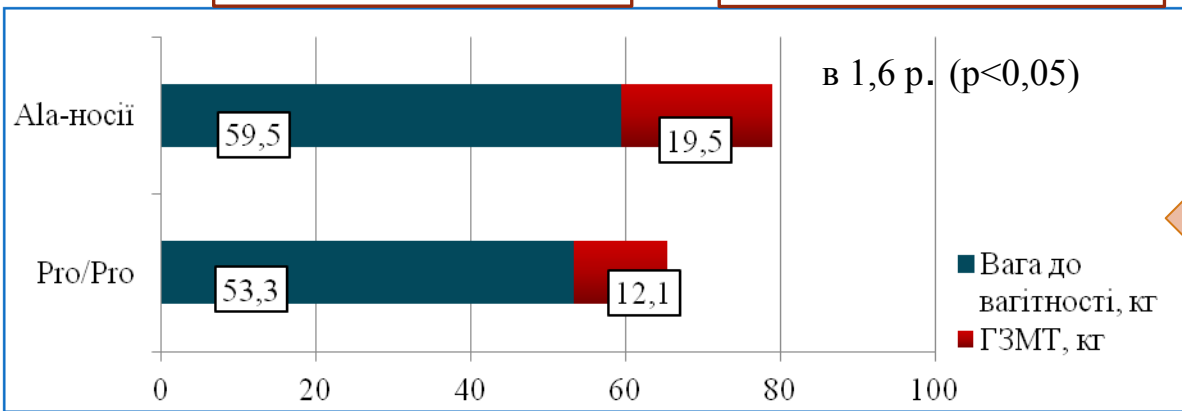
# Поширеність Pro12Ala поліморфізму гена рецепторів активації проліферації перексисом PPAR-γ і зв'язок з ГЗМТ

ген PPAR-γ n=97

Pro/Pro – генотип  
69 (71,1±4,5 %)

Pro/Ala – генотип  
26 (26,8±4,5 %)

Ala/Ala – генотип  
2 (2,1±1,4 %)



Рівень ГЗМТ у вагітних жінок в залежності від поліморфізму гена PPAR-γ, кг

Розподіл Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ у жінок з різним ГЗМТ (M±SD), (n=97)

Генотип гена PPAR-γ	Рекомендоване ГЗМТ, n (%)	Недостатнє ГЗМТ, n (%)	Надлишкове ГЗМТ, n (%)
Pro/Pro, n (%)	28 (40,6)	14 (20,3)	27 (39,1)
Ala носії, n (%)	5 (17,9)	5 (17,9)	18 (64,3)
	$p_1 < 0,001$		$p_2 < 0,05$

$p_1$  – у порівнянні з групою жінок носіями Pro/Pro – генотипу;  $p_2$  – у порівнянні з групою жінок з рекомендованим ГЗМТ

OR=3,73; 95% CI: 1,21-11,48

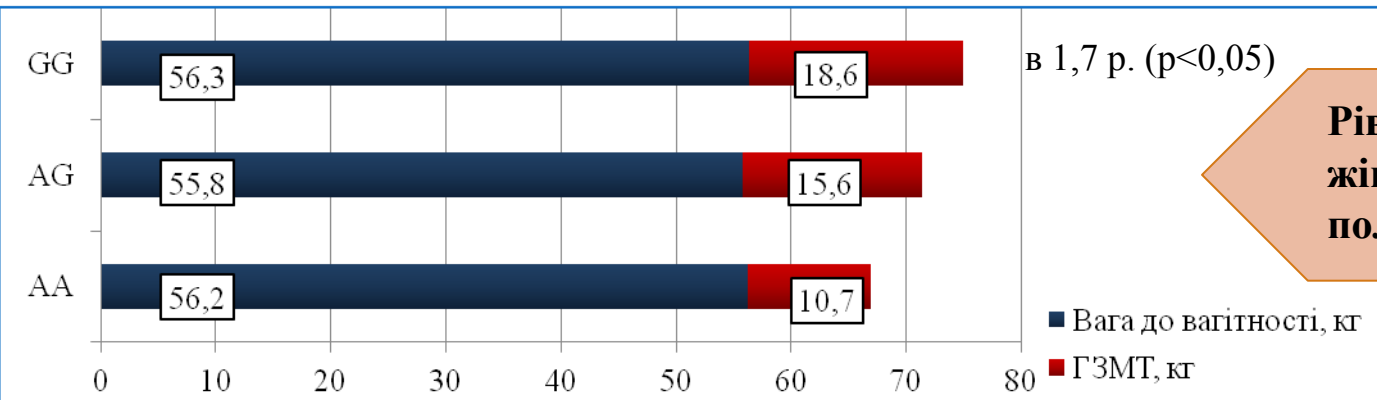
# Поширеність Gln223Arg (Q223R) гена LEPR і зв'язок з ГЗМТ

ген LEPR n=97

AA – генотип  
20 (20,6±4,1) %

AG – генотип  
49 (50,5±5,1) %

GG – генотип  
28 (28,9±4,6) %



Рівень ГЗМТ у вагітних жінок в залежності від поліморфізму гена LEPR, кг

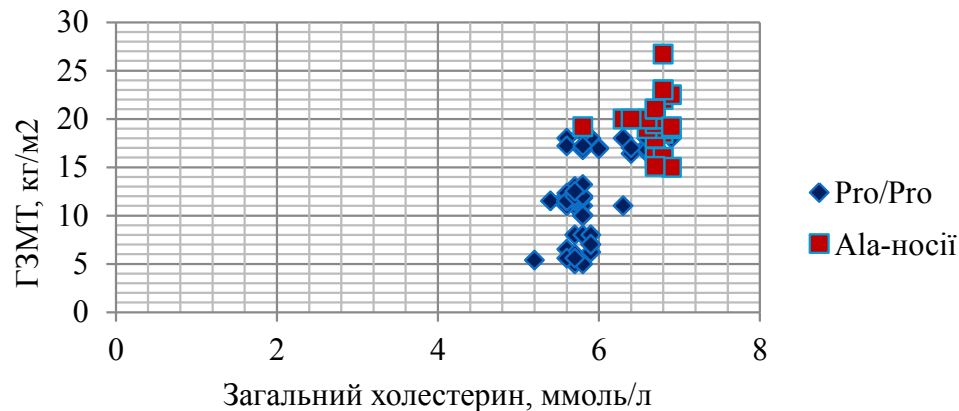
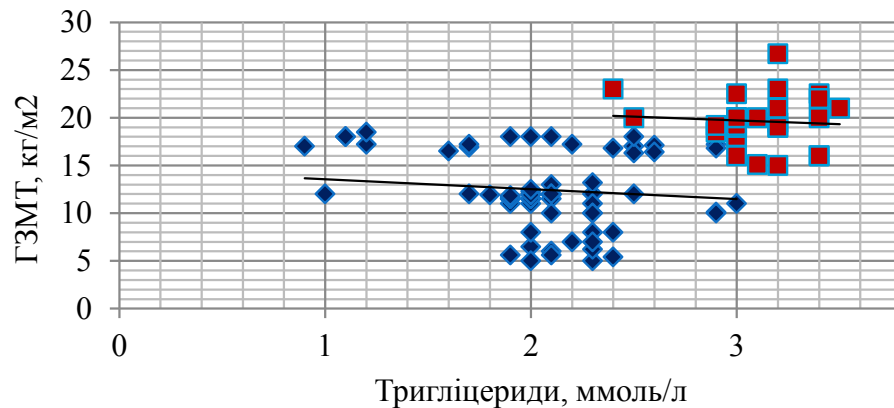
## Розподіл Gln223Arg (Q223R) гена LEPR у жінок з різним ГЗМТ (M±SD), (n=97)

Генотип гена LEPR	Рекомендоване ГЗМТ	Недостатнє ГЗМТ	Надлишкове ГЗМТ
AA, n (%)	10 (50,0)	6 (50,0)	4 (20,2)
AG, n (%)	17 (34,7)	10 (20,4)	22 (44,9)
GG, n (%)	6 (21,4)	3 (10,7)	19 (67,9)

в 4,4 р. 0,22; 0,06-0,80

3,29; 1,13-9,53

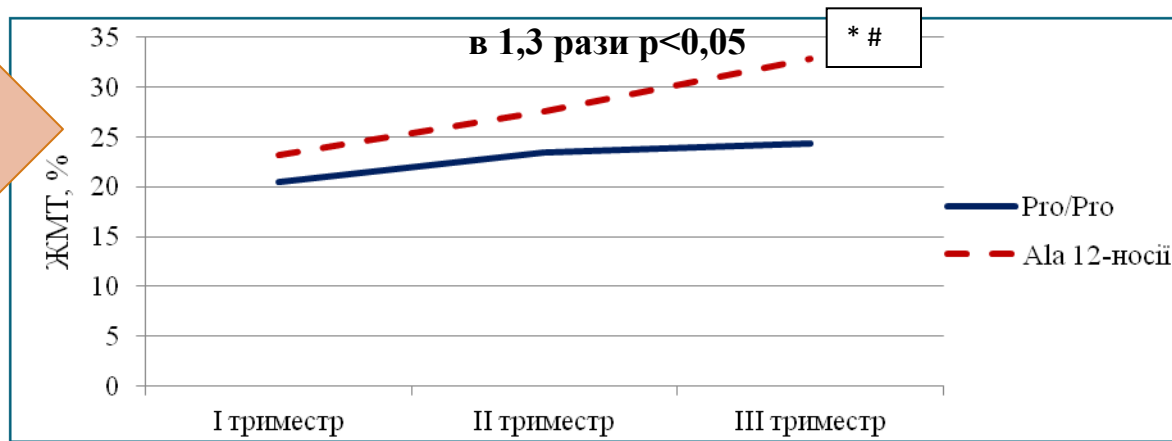
# Асоціація Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ з метаболічними розладами у вагітних при патологічному ГЗМТ в III триместрі вагітності



## Показники вуглеводного обміну у вагітних залежно від Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ, (n=97)

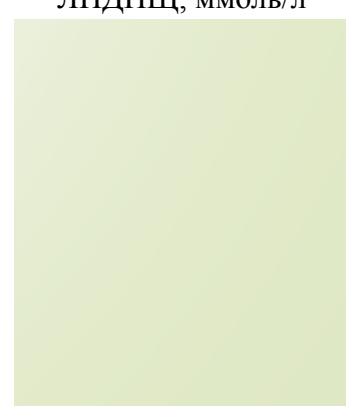
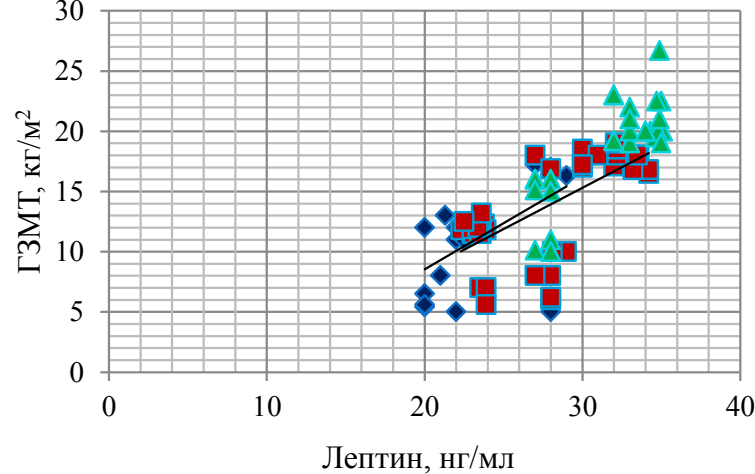
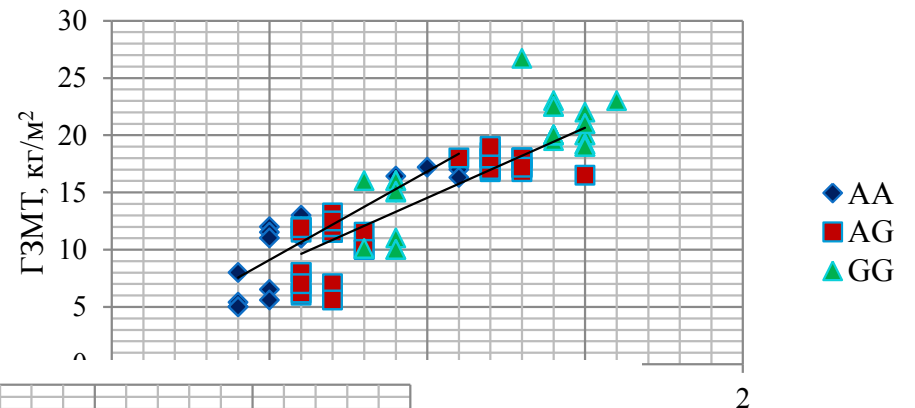
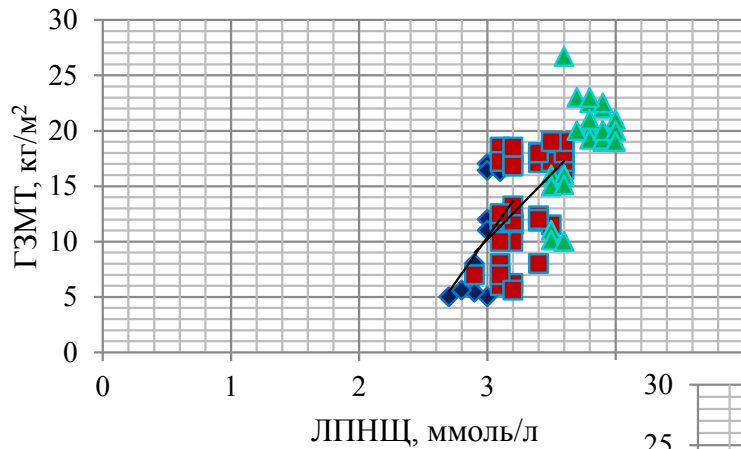
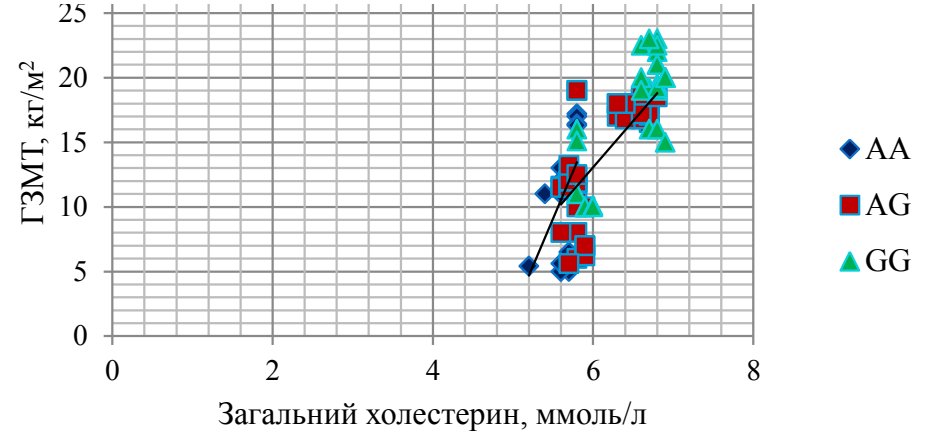
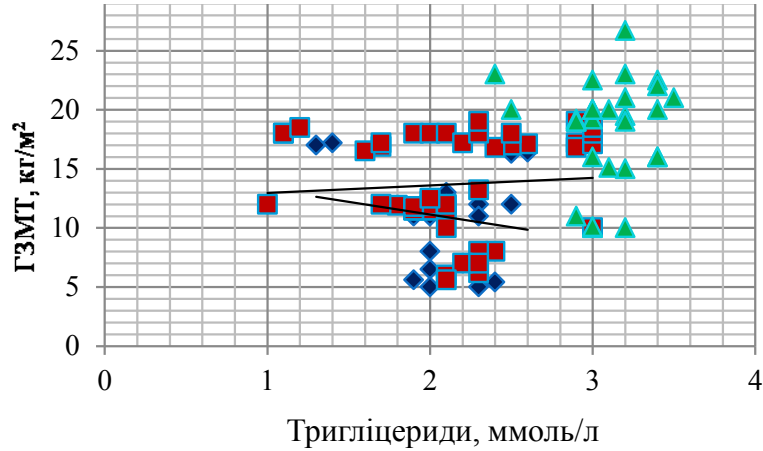
Показники	Pro/Pro, n=69		Ala – носії, n=28	
	I триместр	III триместр	I триместр	III триместр
Глюкоза, ммоль/л	4,4±0,3	4,0±0,5	4,4±0,2	4,9±0,2
Інсулін, мкМО/мл	8,8±1,1	9,9±2,1	8,9±0,9	12,8±1,1*
НОМА-IR	1,7±0,2	1,8±0,5	1,7±0,3	2,8±0,5

Динаміка відсотку ЖМТ в групі вагітних залежно від Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ впродовж вагітності

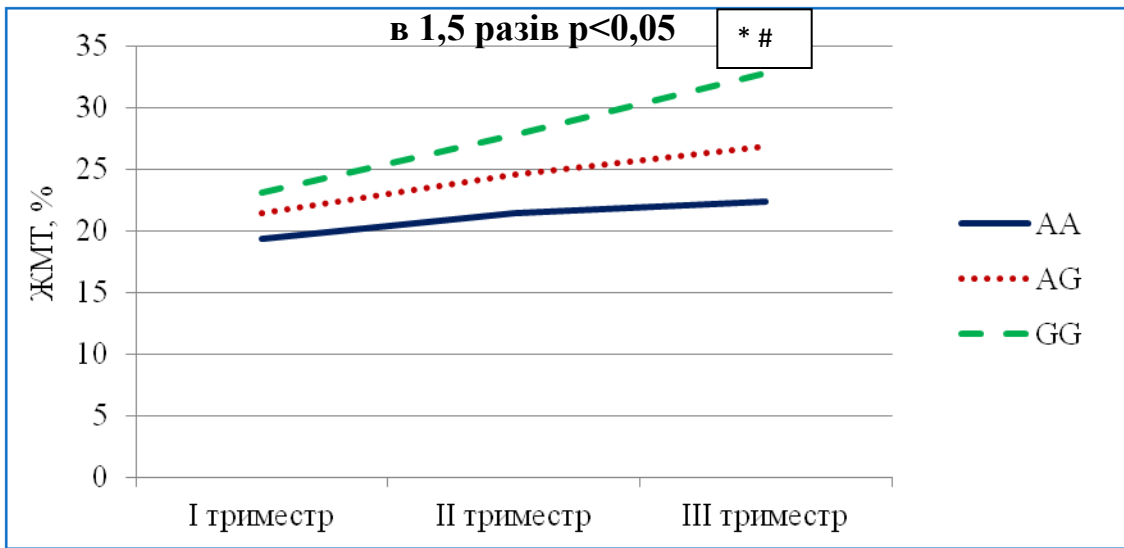
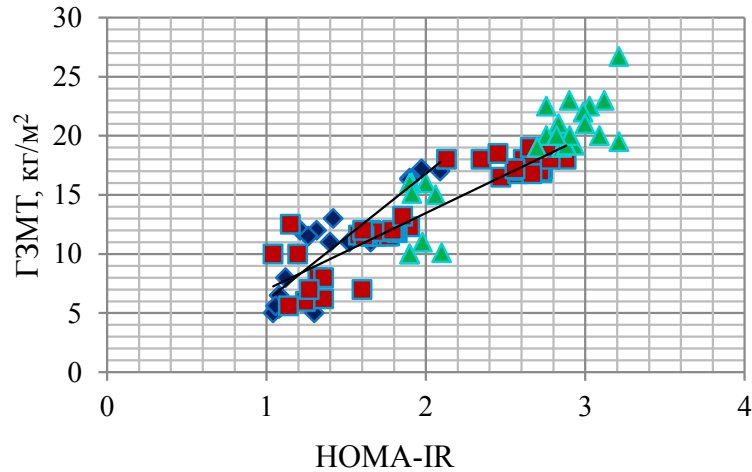
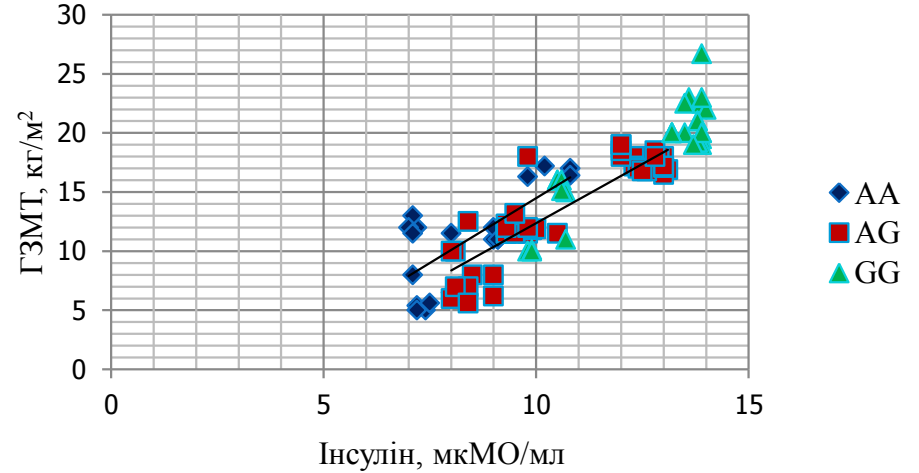
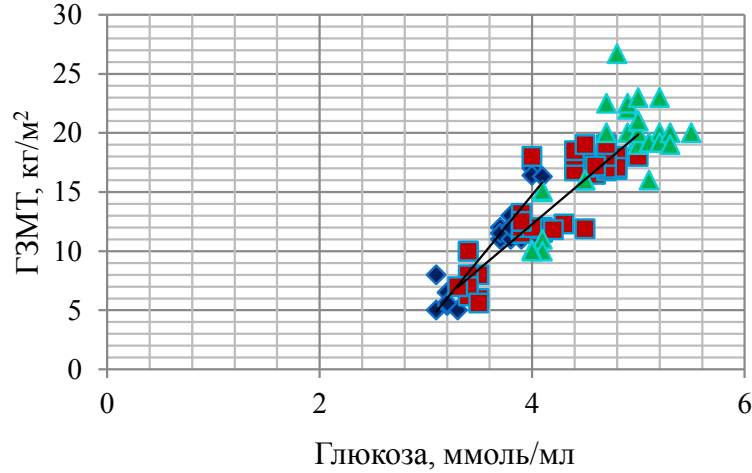


\* – порівняно з I триместром ( $p < 0,05$ ), # - порівняно з гомозиготними носіями Pro алеля ( $p < 0,05$ )

# Асоціація Gln223Arg (Q223R) гена LEPR з метаболічними розладами у вагітних при патологічному ГЗМТ в III триместрі вагітності



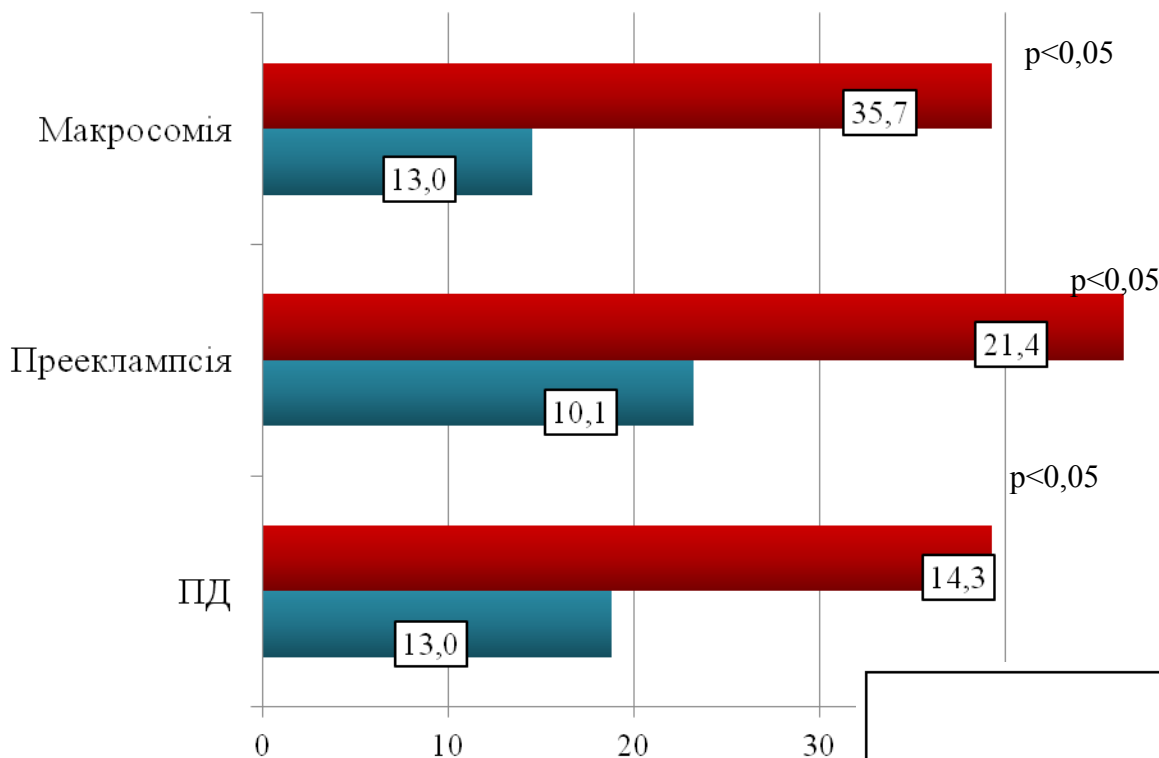
# Асоціація Gln223Arg (Q223R) гена LEPR з метаболічними розладами у вагітних при патологічному ГЗМТ в III триместрі вагітності



**Динаміка відсотку ЖМТ в групі вагітних залежно від Gln223Arg (Q223R) гена LEPR впродовж вагітності**

\* – порівняно з I триместром (p < 0,05), # - порівняно з гомозиготними носіями А алеля (p < 0,05)

# Роль Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ Pro12Ala у виникненні акушерських та перинатальних ускладнень при патологічному ГЗМТ



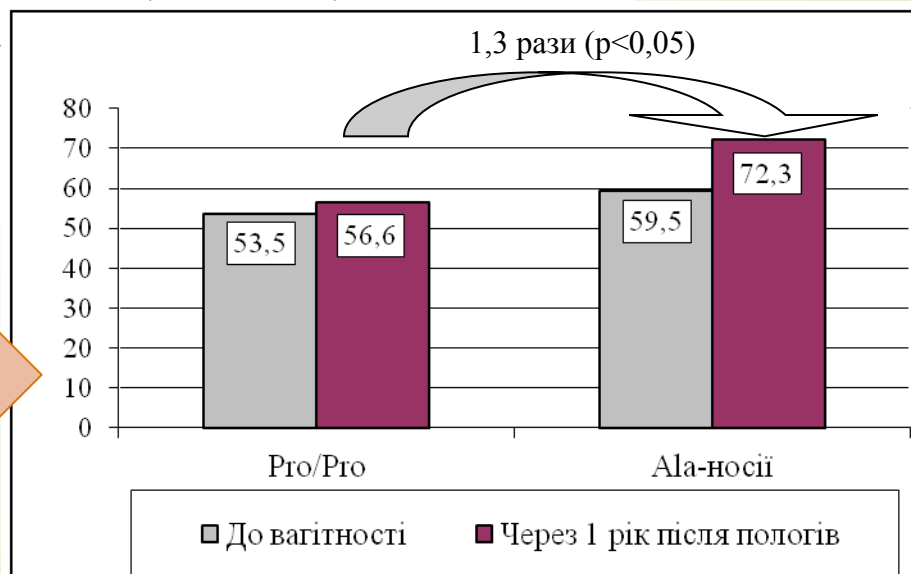
**прееклампсія (2,87; 1,13-7,27)**  
**ПД (3,56; 1,35-9,43)**  
**макросомія (3,82; 1,39-10,50)**

■ Ala-носії  
■ Pro/Pro

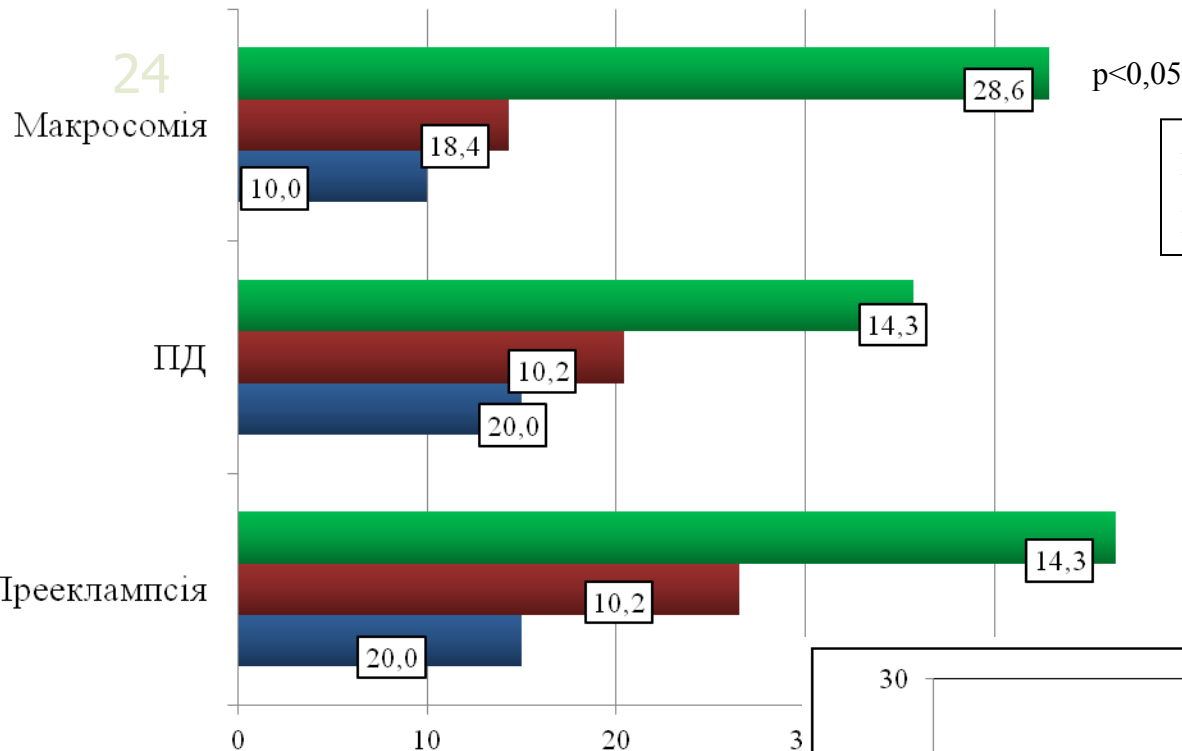
**ЗРВ (3,09; 1,25-7,67 )**

**Частота акушерських ускладнень у вагітних залежно від PPAR-γ генотипів, %**

**Маса тіла жінок до вагітності та через 1 рік після пологів залежно від PPAR-γ генотипів, кг**



# Роль поліморфізму Gln223Arg (Q223R) гена LEPR у виникненні акушерських та перинатальних ускладнень при патологічному ГЗМТ



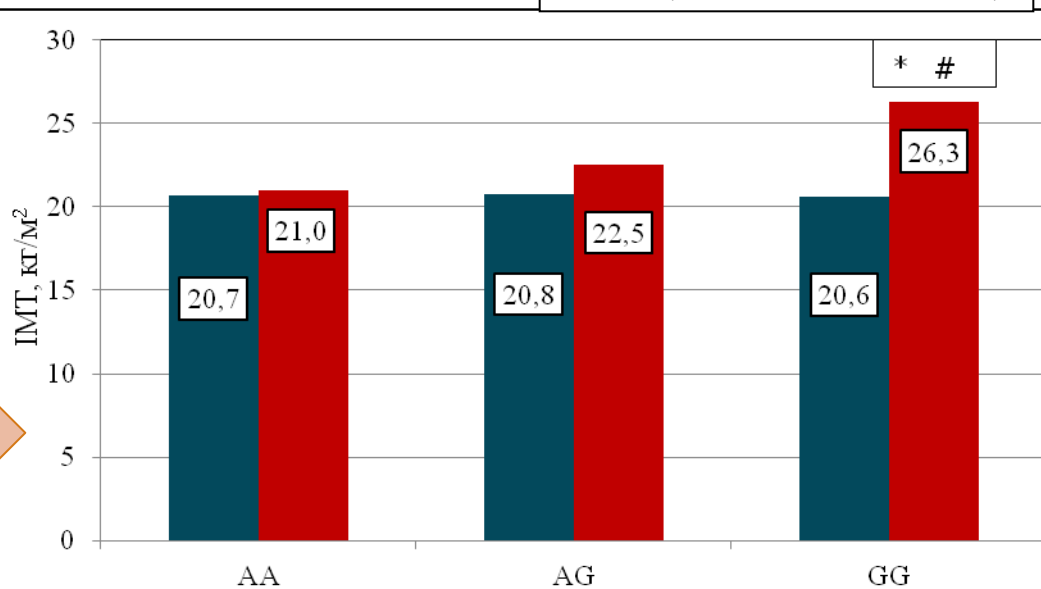
прееклампсія (4,91; 1,17-20,62;)  
макросомія (6,75; 1,31-34,85)

GG  
AG  
AA  
p < 0,05

ЗРВ (4,62; 1,23-17,34)

## Частота акушерських ускладнень у вагітних залежно від LEPR генотипів, %

ІМТ жінок до вагітності та через 1 рік після пологів залежно від LEPR генотипів, кг/м<sup>2</sup>



\* - порівняно з ІМТ до вагітності, # - порівняно з ІМТ AA – носіїв (p < 0,05)

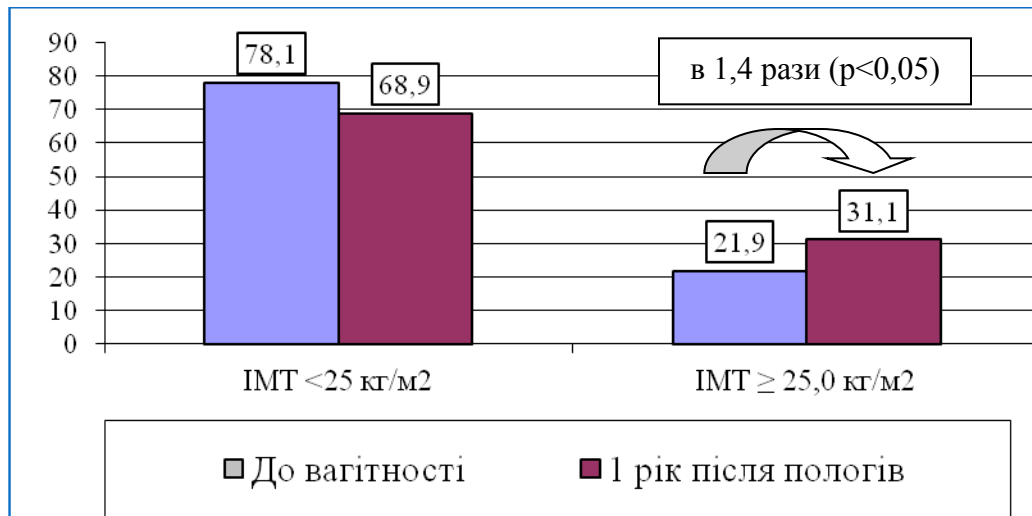
До вагітності    Через 1 рік після пологів



# Вплив патологічного ГЗМТ на редукцію ваги через 1 рік після пологів

Розподіл жінок за ІМТ до вагітності та 1 рік після пологів, %

ЗРВ (4,6±5,4) кг (95% СІ 3,9-5,3)



Затримка редукції ваги через 1 рік після пологів у жінок з різним гестаційним збільшенням маси тіла (n=219)

Затримка редукції ваги	Рекомендоване ГЗМТ		Недостатнє ГЗМТ		Надлишкове ГЗМТ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЗРВ	13	13,0	3	6,7	46	62,2*
з них:						
≤ 4-9 кг	12	92,3	3	100,0	26	56,5*
5 – 9,9 кг	1	7,7	0	-	12	26,1*
≥ 10 кг	0	-	0	-	8	17,4*

ЗРВ (OR=10,99; 95% СІ: 5,20-23,24)  
ЗРВ ≥ 5 кг (9,23; 1,11-77,03)

\* – порівняно з групою жінок з рекомендованим ГЗМТ (p<0,05).

# Ключові моменти

- Успадкування Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ і патологічних гомозигот GG LEPR Gln223Arg асоціюється з гіперліпідемією, лептинорезистентністю на фоні високого рівня лептину в крові, посиленням резистентності тканин до інсуліну, що особливо виражено при надлишковому ГЗМТ.
- асоційовані з ліпідним та вуглеводним обміном поліморфізми Pro12Ala PPAR-γ і LEPR Gln223Arg мають прямий вплив на збільшення маси тіла під час вагітності, ризик затримки редукції ваги та розвиток надлишкової ваги і ожиріння після пологів.
- надмірне ГЗМТ може слугувати маркером генотипу матері та генетичної схильності до розвитку метаболічних та кардіоваскулярних захворювань в майбутньому.
- Таким чином, вивчення генних поліморфізмів серед населення України є перспективним, так як допомагає висвітлити механізми реалізації спадкової схильності до метаболічних порушень і, як наслідок патології гестаційного та післяпологового періодів.



**Дякую за увагу!**