

predict adverse pregnancy outcomes associated with placental dysfunction (specifically fetal growth restriction and pre-eclampsia): a protocol for a systematic review and meta-analysis of prognostic accuracy studies. *Systematic Reviews*. 2020;9(1):78.

doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01334-5>

12. Safarova S, Aliyeva E, Abbasova F, Mirzoyeva K. [The Experience of L-Arginine Using in Placental Insufficiency]. *Infusion & Chemotherapy*. 2020;3.1:67-8. Russian. doi: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3.1-56>

13. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018;69:153-61.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003>

14. Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. *Hypertension Research*. 2017;40(4):305-10. doi: <https://doi.org/10.1038/hr.2016.152>

15. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *International Journal of Molecular Science*. 2019;20(17):42-6.

doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20174246>

Стаття надійшла до редакції
06.09.2021



УДК 618.3-06:613.25:577.161.2

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.1.276031>

Л.Р. Максименко*,
О.М. Перхулин,
Н.В. Дрогомирецька,
Н.І. Генік

ЗНАЧУЩІСТЬ ВСТАНОВЛЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ РІВНЕМ 25-(ОН) ВІТАМІНУ D ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА В ЖІНОК НА ПРЕГРАВІДАРНОМУ ЕТАПІ ТА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Івано-Франківський національний медичний університет

вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76000, Україна

Ivano-Frankivsk National Medical University

Halytska, 2, Ivano-Frankivsk, 76000, Ukraine

*e-mail: lesya.todoriv94@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 1. С. 110-118

Cited: Medicni perspektivi. 2023;28(1):110-118

Ключові слова: вагітність, надлишкова маса тіла, 25-(ОН) вітамін D, прегравідарна підготовка

Key words: pregnancy, overweight, 25-(OH) vitamin D, preconceptional care

Реферат. Значущість встановлення взаємозв'язку між рівнем 25-(ОН) вітаміну D та надлишковою масою тіла в жінок на прегравідарному етапі та під час вагітності. Максименко Л.Р., Перхулин О.М., Дрогомирецька Н.В., Генік Н.І. Метою дослідження було дослідити наявність асоціації між рівнем 25-(ОН) вітаміну D та надлишковою масою тіла в жінок на етапі планування вагітності та під час гестаційного періоду. Обстежено 117 жінок. У першу групу увійшли 68 жінок з надлишковою (індекс маси тіла (ІМТ) 25,0-29,9 кг/м²), у другу – 49 з нормальною (ІМТ 18,5-24,9 кг/м²) масою тіла до вагітності. Проводили антропометрію з розрахунком ІМТ (кг/м²) за формулою Кетле. Досліджували вміст 25-(ОН) вітаміну D в сироватці крові імуноферментним методом. Визначали натще рівні глюкози, інсуліну в сироватці крові імуноферментним

методом з розрахунком індексу інсулінорезистентності, сироватковій концентрації тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності. Статистичний аналіз проводили на основі пакету статистичного аналізу Statistica 10 (Serial Number: STA999K347150-W) та MEDCALC®. У роботі встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D і ІМТ ($r = -0,71$, $p < 0,001$). Надлишкова маса тіла на прегравідарному етапі знижує шанси адекватного рівня вітаміну D (0,02; 0,00-0,10; $p < 0,001$) та збільшує шанси його дефіциту (13,11; 4,89-35,30; $p < 0,001$) на початку гестаційного періоду. Діагностовано, що під час вагітності шанси дефіциту вітаміну D зростають у жінок з нормальною масою тіла (3,16; 1,11-9,02; $p = 0,04$), однак залишаються значно вищими за умови вихідної надлишкової маси тіла (6,30; 2,80-14,18; $p < 0,001$). Показано, що недостатність/дефіцит вітаміну D під час вагітності супроводжується станом інсулінорезистентності, гіпер/дисліпідемією, що є метаболічною основою гестаційних ускладнень. Установлення зворотнього зв'язку між рівнем 25-(OH) вітаміну D та надлишковою масою тіла в жінок на прегравідарному етапі та посилення дефіциту під час вагітності слід враховувати з метою проведення лабораторного визначення вітаміну на етапі планування вагітності для призначення медикаментозної корекції.

Abstract. The significance of assessment the relationship between the level of 25-(OH) vitamin D and excessive body weight in women on preconceptional period and during pregnancy. Maksymenko L.R., Perkhulyn O.M., Drohomiretska N.V., Henyk N.I. The goal of this study was to determine the association between the level of 25-(OH) vitamin D and excessive body weight in women on preconceptional period and during gestation. There were studied 117 women. The first group included 68 overweight women (body mass index (BMI) 25.0-29.9 kg/m²), the second – 49 with normal body weight (BMI 18.5-24.9 kg/m²) before prepregnancy. Anthropometry was performed, BMI (kg/m²) by Quetelet formula. The 25-(OH) vitamin D blood serum level was studied by immunoenzymatic method. Fasting blood serum levels of glucose, insulin were determined by the immunoenzymatic method, insulin resistance index was calculated, serum concentrations of triglycerides, total cholesterol, high, low and very low density lipoproteins were determined. The results were statistically analyzed using Statistica 10 (Serial Number: STA999K347150-W) and MEDCALC®. It was found an inverse correlation between the level of vitamin D and BMI ($r = -0.71$, $p < 0.001$). Excessive body weight on preconceptional period reduces the chances of an adequate level of vitamin D (0.02; 0.00-0.10; $p < 0.001$) and increases the chances of its deficiency (13.11; 4.89-35.30; $p < 0.001$) during early gestational period. It was diagnosed that during pregnancy, the chances of vitamin D deficiency increase in women with normal body weight (3.16; 1.11-9.02; $p = 0.04$), but remain significantly higher in the overweight (6.30; 2.80-14.18; $p < 0.001$). It was shown that insufficiency/deficiency of vitamin D during pregnancy was accompanied by insulin resistance, hyper/dyslipidemia, which are the metabolic basis of gestational complications. The assessment of an inverse relationship between the level of 25-(OH) vitamin D and excessive body weight in women on preconceptional period and the increase of deficiency during pregnancy should be taken into account for the purpose of laboratory determination of the vitamin at the stage of pregnancy planning for the appointment of therapeutic correction.

Упродовж останніх кількох десятиліть відмічається зростання надлишкової маси тіла та ожиріння серед жінок репродуктивного віку [12]. Метаболічний синдром, цукровий діабет, кардіо-васкулярні захворювання, як наслідок надмірної ваги, здебільшого негативно впливають як на можливість зачаття, так і на перебіг вагітності [9]. Гестаційний діабет, преєклампсія, передчасні пологи, макросомія, оперативне розродження є провідними гестаційними ускладненнями в жінок з надлишковою масою тіла/ожирінням [13, 17].

Останнім часом науковці почали широко вивчати вплив недостатності сироваткового вітаміну D на розвиток ожиріння. Відомо, що вітамін D відіграє важливу роль у мінералізації кісток. Він належить до жиророзчинних вітамінів, однак наявність тканинних ядерних рецепторів до 1-альфа, 25-дигідроксилаза вітаміну D (VDR) дозволяє розглядати його як активний D-гормон [1]. Ендогенно за допомогою сонячного фотохімічного ефекту внаслідок перетворення холестерину в 7-дигідрохолестерин у шкірі синтезується 80-90% вітаміну D (холекальциферол) і

тільки невелика частка його має екзогенне походження та потрапляє з їжі. В організмі вітамін проходить гідроксилювання у два етапи: спочатку він транспортується в печінку, каталізується мікросомальним ферментом 25-гідроксилазою в проміжну біологічно малоактивну транспортну форму 25(OH)D (кальцидіол); другий етап відбувається в нирках, де він за участю 1-альфа-гідроксилази перетворюється на активний метаболіт 1,25-дигідроксिवітамін D (1,25(OH)₂D кальцитріол) [10].

Кальцидіол вважається показником, що характеризує статус вітаміну D в організмі, оскільки 25(OH)D є основним метаболітом холекальциферолу й ергокальциферолу та цілком відображає сумарну кількість вітаміну D. Практично весь 25(OH)D циркулює в крові, на відміну від вітаміну D, який накопичується в жировій тканині. Геномний механізм дії 1,25(OH)₂D полягає у його зв'язуванні з VDR, експресія яких має місце в клітинах більшості тканин, наприклад, печінці, жировій тканині, β-клітинах Лангерганса підшлункової залози,

м'язах, тому вітамін D характеризується великою кількістю екзоскелетних ефектів, зокрема відіграє важливу роль у регуляції гомеостазу глюкози, секреції інсуліну, запаленні, пов'язаному з ожирінням [21].

У літературних джерелах серед науковців точиться дискусія, чи є недостатність вітаміну D результатом надлишкової маси тіла або навпаки – надмірна вага є наслідком гіповітамінозу вітаміну D. Деякі вчені зазначають, що підвищений індекс маси тіла (ІМТ) може призвести до зниження вітаміну D, оскільки він, як жиророзчинний гормон, секвеструється в жировій тканині, і, отже, лише невелика кількість циркулює в крові [18]. Крім того, вироблення ферментів (25-гідроксилази і 1-гідроксилаза), що каталізує гідроксилювання вітаміну D до його активної форми, дуже низьке в людей з підвищеним ІМТ порівняно з особами з нормальною вагою, тому активні метаболіти вітаміну D (25(OH)D і 1,25(OH)₂D) утворюються у відносно менших кількостях у пацієнтів з надлишковою масою тіла [19].

У сучасному дослідженні Mansoor K.M.Kh. et al. продемонстрували докази того, що дефіцит вітаміну D асоційований з порушенням функції β-клітин підшлункової залози й резистентністю тканин до інсуліну, що у свою чергу впливає на метаболізм ліпопротеїдів – спричиняє підвищення рівня тригліцеридів та зниження концентрації ліпопротеїнів високої щільності [16].

У роботі Татарчук Т.Ф. і співав. показано вагомість недостатності вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров'я жінки та розвитку плода, починаючи з моменту імплантації та впродовж усього періоду вагітності, що зазвичай має вплив на утробний стан плода та формування в майбутньому різноманітної патології в дитини [5]. Можна припустити, що в жінок з надмірною масою тіла вихідний недостатній рівень вітаміну D є підґрунтям для поглиблення гіповітамінозу під час вагітності, що спонукало нас до визначення статусу цього гормону в осіб такої категорії на етапі планування вагітності та аналізу динаміки під час вагітності.

Мета дослідження – дослідити наявність асоціації між рівнем 25-(OH) вітаміну D та надлишковою масою тіла в жінок на етапі планування вагітності та під час гестаційного періоду.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До цього проспективного дослідження включено 117 жінок, які спостерігалися на етапі планування вагітності та впродовж гестації в жіночих консультаціях і в міському клінічному

перинатальному центрі м. Івано-Франківська, Україна. У першу групу ввійшли 68 жінок з надлишковою (ІМТ 25,0-29,9 кг/м²), у другу – 49 з нормальною (ІМТ 18,5-24,9 кг/м²) масою тіла до вагітності. Критерії включення пацієнток у дослідження: вік від 18 до 45 років, відсутність тяжких екстрагенітальних захворювань, одноплідна вагітність, термін пологів 37 тижнів і більше, заперечення прийому добавки вітаміну D та медикаментів, що впливають на метаболізм кальцію, фосфору, ліпідний спектр крові, письмова згода пацієнтки. Критеріями виключення були вік до 18 років та понад 45 років, ІМТ < 18,5 кг/м² та ≥ 30,0 кг/м², багатоплідна вагітність, тяжка хронічна соматична патологія. Обстеження проводили в першому й третьому триместрах вагітності (відповідно на 9-12, 37-40 тижнях).

Робота є фрагментом комплексної НДР «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ держреєстрації 0121U109269, до 02.2026 р.). Права пацієнтів були дотримані згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленою Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Усі вагітні оформили «Інформовану згоду на участь у дослідженні». Дизайн наукової роботи схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 118/20 від 15.12.2020 р.).

На момент залучення в дослідження середній вік пацієнток становив 27,6±5,0 років (95% СІ 26,9-28,3) і статистично вірогідно не різнився в групах (p>0,05). У пацієнток першої групи середній ІМТ був 27,3±1,2 кг/м² (95% СІ 27,1-27,5), другої групи – 22,4±1,3 кг/м² (95% СІ 22,2-22,6). Не встановлено статистичної значущості між часом від першого звернення до настання вагітності в осіб першої та другої груп – відповідно 5,1±0,6 тижня (95% СІ 5,0–5,2) та 3,7±0,6 тижня (95% СІ 3,6-3,8) (p>0,05). Переважна більшість обстежених були першонароджуючі – 49 з 68 (72,1%) жінок першої групи та 43 з 49 (87,8%) – другої групи (p>0,05). У всіх вагітних розродження відбулося в терміні доношеної вагітності 39,1±1,3 тижня (95% СІ 38,9-39,3).

Усім жінкам проводили антропометрію – маса тіла визначалася на електронних вагах, замір зросту здійснювався за допомогою ростоміру з точністю до 1 см, розраховували ІМТ (кг/м²) за формулою Кетле (1865): відношення маси тіла

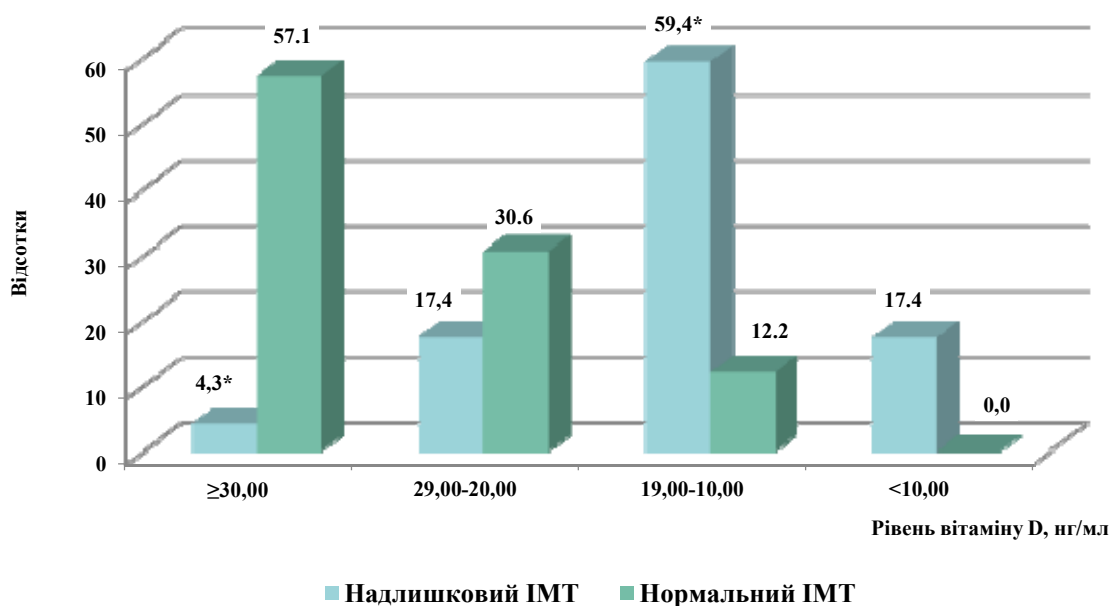
(кг) до квадрата зросту (m^2) [4]. Досліджували вміст вітаміну D в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою набору (25-OH Vitamin D (total) ELISA, Німеччина). Статус вітаміну D оцінювали на основі вмісту 25(OH)D в крові: адекватний рівень вітаміну D ≥ 30 нг/мл, недостатність – 29-20 нг/мл, дефіцит – 19-10 нг/мл, виражений дефіцит – < 10 нг/мл [20]. Визначали натще рівні глюкози, інсуліну в сироватці крові імуноферментним методом («Insulin Test System-2425-300» (Monobind Inc., USA)), розраховували індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) за формулою: глюкоза натще \times інсулін натще / 22,5, сироваткові концентрації тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності (ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ) («Тригліцериди СпЛ», «Холестерин СпЛ», «ЛПВЩ-Холестерин СпЛ» ТОВ «СпайнЛаб», Україна) [3].

Обробляли цифровий матеріал з використанням пакету статистичного аналізу Statistica 10 (Serial Number: STA999K347150-W) та MEDCALC® (інтернет-ресурс з відкритим доступом, <https://www.medcalc.org/calc/>). Міра

центральної тенденції показників представлена у вигляді інтервалу $M \pm SD$, де M – середня арифметична величина, SD – стандартне відхилення середньої арифметичної. Для демонстрації точності обчислення середньої арифметичної показали 95% довірчий інтервал (Confidence Interval (CI)). Для визначення ризику виникнення ускладнень використаний метод розрахунку показника відношення шансів (Odds Ratio (OR)) та його CI 95%. Оцінку достовірності різниці даних у групах порівняння проводили на основі t-тесту Стюдента. Різницю між величинами вважали статистично значущою при $p < 0,05$ [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного дослідження встановлено, що в групі жінок з надлишковою масою тіла на прегравідарному етапі середній показник вітаміну D в 1,7 раза був нижчим порівняно з групою з нормальним ІМТ ($17,82 \pm 4,15$ нг/мл проти $30,02 \pm 4,50$ нг/мл, $p < 0,05$). Результати аналізу рівня вітаміну D в обстежених жінок залежно від ІМТ представлено на рисунку 1.



* – порівняно з групою з нормальним ІМТ ($p < 0,05$)

Рис. 1. Розподіл обстежених жінок за рівнем вітаміну D (нг/мл), %

Так, за умови наявності надлишкової маси тіла в більше ніж половини осіб діагностовано дефіцит вітаміну D, що в 4,9 раза ($p < 0,001$) перевищує відсоток жінок у групі з нормальним ІМТ. Також у групі з надлишковим ІМТ у 12/68 (17,4%) пацієнток виявлено виражений дефіцит вітаміну

D (нижче 10 нг/мл), чого не спостерігалось в другій групі. Нами встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D і ІМТ ($r = -0,71$, $p < 0,001$).

Результати показали, що у 18/68 (26,5%) жінок з надлишковою масою тіла виявлена

інсулінорезистентність (IP+), а в 50/68 (73,5 %) відмічено збереження нормальної чутливості до інсуліну (IP-). Як продемонстровано в таблиці 1,

у групі осіб з IP+ діагностовано вірогідно вищі показники інсуліну та НОМА-IR порівняно з групою з IP- (в обох випадках $p < 0,05$).

Таблиця 1

Показники вуглеводного обміну в обстежених жінок на прегравідарному етапі (M±SD), (n=117)

Показники	Надлишкова маса тіла (n=68)		Нормальна маса тіла (n=49)
	IP+ (n=18)	IP- (n=50)	
Глюкоза, ммоль/л	5,31±0,21*		4,50±0,30
	5,56±0,05	5,23±0,17	
Інсулін, мкМО/мл	10,99±0,33*		8,51±1,00
	11,43±0,20**	10,82±0,16	
НОМА-IR	2,59±0,13*		1,70±0,23
	2,83±0,06**	2,51±0,08	

Примітки: * – порівняно з показниками в групі з нормальною масою тіла ($p < 0,05$); ** – порівняно з показниками в групі без інсулінорезистентності ($p < 0,05$).

У дослідженні простежено чітку асоціацію між дефіцитом вітаміну D та інсулінорезистентністю в групі пацієнток з надлишковою масою тіла. Так, у 10/18 (55,6%) жінок з IP+ встановлено виражений дефіцит вітаміну D та достовірно нижчий середній рівень вітаміну D порівняно з жінками з нормальною чутливістю до інсуліну (IP-) (11,48±2,00 нг/мл проти 19,92±3,65 нг/мл, $p < 0,05$). Продемонстровано зворотній кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та НОМА-IR ($r = -0,64$, $p < 0,001$). Отже, нами показано, що дефіцит вітаміну D достовірно збільшує шанси розвитку стану інсулінорезистентності в 10,0 разів (OR=10,00; 95% CI: 1,76-56,93; $p = 0,01$).

Сучасні наукові публікації свідчать, що існує асоціація між низьким рівнем вітаміну D та дисліпідемією [15]. За результатами цього дослідження представлено, що сироватковий рівень вітаміну D зворотно пропорційний до показників ТГ ($r = -0,56$, $p < 0,001$) і ЛПНЩ ($r = -0,68$, $p < 0,001$) та позитивно корелює з ЛПВЩ ($r = 0,33$, $p < 0,001$).

У роботі ми простежили динаміку рівня вітаміну D в асоціації з метаболічними розладами під час вагітності. У таблиці 2 продемонстровано, що в першому триместрі в групі з нормальною вихідною масою тіла більше ніж половина вагітних – 29/49 (59,2%) мала нормальний показник вітаміну D, недостатність вітаміну виявлена у 2,1 раза (14/49 (28,6%)), а дефіцит вітаміну

виявлений у 4,8 раза (6/49 (12,2%)) меншої кількості жінок (в обох випадках $p < 0,05$). У кінці вагітності достовірно у 2,5 раза зросла частка жінок з дефіцитом вітаміну D порівняно з першим триместром ($p < 0,05$), що свідчить, що прогресування гестаційного періоду негативно асоціюється з рівнем вітаміну D навіть у жінок з нормальним ІМТ до вагітності.

У групі з надлишковою прегравідарною масою тіла вже на ранніх термінах вагітності тільки у 2/68 (2,9%) жінок діагностували нормальний рівень вітаміну D, що у 20,4 раза вірогідно нижче порівняно з групою з нормальною масою тіла ($p < 0,05$). У 44/68 (64,7%) вагітних виявлений дефіцит вітаміну D, що в 5,3 раза достовірно перевищувало аналогічний відсоток жінок другої групи (12,2%) ($p < 0,05$), а також у групі з надлишковою масою тіла виявлено 12/68 (17,6%) вагітних з вираженим гіповітамінозом D (<10 нг/мл), чого не спостерігалось в пацієнток з нормальним ІМТ.

У третьому триместрі в групі з надлишковою вихідною масою встановлено достовірно зростання частки вагітних з дефіцитом вітаміну D: нижче 20 нг/мл у 49,0 раза, а нижче 10 нг/мл у 14,7 раза більше порівняно з відсотком жінок з адекватним рівнем вітаміну (в обох випадках $p < 0,05$). Незважаючи на наростання відсотка пацієнток з дефіцитом вітаміну D до кінця

вагітності в групі з нормальною масою тіла, у групі з надлишковою вагою частка таких вагітних була вищою у 2,4 раза ($p < 0,05$), а в кожній п'ятій особі встановлений виражений гіповітаміноз D (< 10 нг/мл) (табл. 2).

Отже, за результатами нашого дослідження встановлено, що надлишкова маса тіла на прегравідарному етапі достовірно знижує шанси адекватного рівня вітаміну D в 17,5 раза

(OR=0,02; 95% CI: 0,00-0,10; $p < 0,001$) та збільшує шанси його дефіциту в 13,1 раза (13,11; 4,89-35,30; $p < 0,001$) у ранньому гестаційному періоді. Діагностовано, що впродовж вагітності шанси дефіциту вітаміну D зростають у жінок з нормальною масою тіла в 3,2 раза (3,16; 1,11-9,02; $p = 0,04$), однак залишаються значно вищими за умови вихідної надлишкової маси тіла (6,30; 2,80-14,18; $p < 0,001$).

Таблиця 2

Частота виникнення недостатності й дефіциту вітаміну D у вагітних з надлишковою та нормальною масою тіла до вагітності

Показник вітаміну D	Надлишкова маса тіла (n=68)		Нормальна маса тіла (n=49)	
	абс.	%	абс.	%
≥ 30 нг/мл				
I триместр	2	2,9*	29	59,2
III триместр	1	1,5*	19	38,8
29-20 нг/мл				
I триместр	10	14,7°	14	28,6°
III триместр	2	2,9*	15	30,6
19-10 нг/мл				
I триместр	44	64,7*°	6	12,2°
III триместр	50	73,5*°	15	30,6#
< 10 нг/мл				
I триместр	12	17,6°	0	0,0
III триместр	15	22,1°	0	0,0

Примітки: * – порівняно з показниками в групі з нормальною масою тіла ($p < 0,05$), ° – порівняно з нормальним показником вітаміну D ($p < 0,05$), # – порівняно з показниками в першому триместрі вагітності ($p < 0,05$).

У нашій роботі простежено взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і показниками вуглеводного статусу у вагітних (табл. 3). Показано, що недостатність/дефіцит вітаміну D супроводжувалися гіперінсулінемією в 73 з 97 (75,3%) пацієнток, а підвищеним показником НОМА-IR – у 69 з 97 (71,1%), що відповідно в 1,6 та 1,7 раза пере-

вищувало відсоток жінок з нормальним рівнем вітаміну D (в обох випадках $p < 0,05$). Отже, при встановленні рівня вітаміну D < 30 нг/мл у сироватці крові достовірно зростають шанси інсулінорезистентності в 3,7 раза (OR=3,70; 95% CI: 1,36-10,0; $p = 0,02$).

Таблиця 3

Взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і показниками вуглеводного обміну у вагітних у третьому триместрі, абс. (%)

Параметр	Рівень вітаміну D, n (%)		p
	≥ 30 нг/мл (n=20)	< 30 нг/мл (n=97)	
Глюкоза, $\leq 5,5$ ммоль/л (n=69) > 5,5 ммоль/л (n=48)	15 (75,0) 5 (25,0)	54 (55,7) 43 (44,3)	0,17
Інсулін, $\leq 10,4$ мкМО/мл (n=35) > 10,4 мкМО/мл (n=82)	11 (55,0) 9 (45,0)	24 (24,7) 73 (75,3)	0,01
НОМА-IR, $\leq 2,5$ ммоль/л (n=40) > 2,5 ммоль/л (n=77)	12 (60,0) 8 (40,0)	28 (28,9) 69 (71,1)	0,02

Примітка. p – порівняно з групою з нормальним рівнем вітаміну D (≥ 30 нг/мл).

Ураховуючи встановлену в цій науковій роботі асоціацію між надлишковою масою тіла і зниженою концентрацією вітаміну D, ми проследили вплив гіповітамінозу D на параметри ліпідного статусу в жінок на пізніх термінах вагітності (табл. 4). Так, у групі вагітних з недостатністю/дефіцитом вітаміну D діагностовано

достовірно більший відсоток пацієнок з підвищеними рівнями ТГ у 2,8 раза (42,3% проти 15,0%), ЗХ у 2,4 раза (48,5% проти 20,0%), ЛПНЩ у 3,7 раза (37,1% проти 10,0) та ЛПДНЩ у 2,9 раза (43,3% проти 15,0%) порівняно з групою вагітних з рекомендованим рівнем вітаміну (у всіх випадках $p < 0,05$).

Таблиця 4

Взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і показниками ліпідного обміну у вагітних у третьому триместрі, абс. (%)

Параметр	Рівень вітаміну D, n (%)		p
	≥ 30 нг/мл (n=20)	< 30 нг/мл (n=97)	
ТГ, ≤ 1,7 ммоль/л (n=73) > 1,7 ммоль/л (n=44)	17 (85,0) 3 (15,0)	56 (57,7) 41 (42,3)	0,04
ЗХ, ≤ 5,8 ммоль/л (n=66) > 5,8 ммоль/л (n=51)	16 (80,0) 4 (20,0)	50 (51,5) 47 (48,5)	0,036
ЛПВЩ, ≥ 1,04 ммоль/л (n=84) < 1,04 ммоль/л (n=33)	15 (75,0) 5 (25,0)	69 (71,1) 28 (28,9)	0,93
ЛПНЩ, ≤ 3,4 ммоль/л (n=79) > 3,4 ммоль/л (n=38)	18 (90,0) 2 (10,0)	61 (62,9) 36 (37,1)	0,036
ЛПДНЩ, ≤ 2,5 ммоль/л (n=72) > 2,5 ммоль/л (n=45)	17 (85,0) 3 (15,0)	55 (56,7) 42 (43,3)	0,034

Примітка. p – порівняно з групою з нормальним рівнем вітаміну D (≥ 30 нг/мл).

Таким чином, наявність недостатності/дефіциту вітаміну D (<30 нг/мл) у сироватці крові статистично достовірно збільшує шанси гіпертригліцеридемії в 4,15 раза (OR=4,15; 95% CI: 1,14-15,10; $p=0,04$), гіперхолестеринемії – у 3,76 раза (3,76; 1,17-12,06; $p=0,036$), підвищених концентрації ЛПНЩ – у 5,31 раза (5,31; 1,16-24,23; $p=0,036$) та ЛПДНЩ – у 4,33 раза (4,33; 1,15-15,74; $p=0,034$), що вказує на зростання рівня атерогенних ліпідів крові при відсутності статистично значущого впливу на концентрацію ЛПВЩ ($p=0,93$).

Висока частота поширеності надмірної маси тіла/ожиріння та недостатність вітаміну D відображають проблеми сучасної медицини, які свідчать про пандемію та мають негативні наслідки для здоров'я населення. Результати нашого дослідження підтверджують наявність зворотнього зв'язку між рівнем 25-(ОН) вітаміну D та ІМТ жінок на прегравідарному етапі. У групі жінок з надлишковою масою тіла встановлено достовірно нижчий рівень вітаміну D та вірогідно вищий відсоток осіб з дефіцитом вітаміну порівняно з групою з нормальним ІМТ. Наші висновки узгоджуються з результатами попередніх досліджень та уточнюють значущий вплив недостатності/дефіциту вітаміну D на метаболічні

розлади в жінок репродуктивного віку на етапі підготовки до вагітності. Так, більшість досліджень показала, що рівень вітаміну D був нижчим у пацієнтів з ожирінням і негативно корелював з ІМТ [7, 11]. Припускається, що механізм полягає в накопиченні вітаміну D в надлишковій жировій тканині, що призводить до зменшення в сироватці кроці і, таким чином, зменшення його біологічної активності, адже сам вітамін D пригнічує диференціювання преадипоцитів в адипоцити, тим самим зменшуючи виробництво жиру [8]. Слід враховувати й низький рівень VDR у більшості тканин організму, вивчення ролі яких широко продовжується [11].

У сучасному дослідженні (2020) автори не підтвердили значущого зв'язку між вітаміном D і надлишковою масою тіла/ожирінням [16]. Однак у дослідження були залучені пацієнти обох статей і ширшої вікової категорії – від 15 до 85 років, на фоні встановленого науковцями позитивного зв'язку між рівнем вітаміну D і підвищенням віку зі значущим значенням $p=0,002$. Yang K. et al. також встановили відсутність достовірної кореляції між концентрацією вітаміну D та ІМТ [21]. На думку дослідників, це може бути пов'язано з

особливостями харчування, етнічними відмінностями, ступенем фізичної активності та рівнем освіти в різних досліджуваних популяціях. Однак у представленому авторами дослідженні продемонстровано вірогідно нижчі концентрації 25(OH)D у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози та дисліпідемією, що узгоджується з результатами нашої роботи.

За результатами декількох досліджень відомо, що вітамін D впливає на секрецію інсуліну, чутливість тканин до інсуліну та системне запалення. Прямий і паракринний вплив вітаміну D призводить до активації рецепторів вітаміну D (VDR), які експресуються в бета-клітинах підшлункової залози, експресії CYP27B1 і локальному синтезі 1,25(OH)2D [6]. Додатковим ефектом вітаміну D на бета-клітини підшлункової залози є регулювання позаклітинної концентрації кальцію і його потоку через клітину. Секреція інсуліну є кальцій-залежним процесом, тому зміни потоку кальцію можуть впливати на секрецію інсуліну. Крім того, вітамін D позитивно впливає на експресію рецепторів інсуліну в периферичних клітинах і протидіє системній імунній відповіді [21].

У нашій роботі показано, що недостатність/дефіцит вітаміну D супроводжувалися гіперінсулінемією та підвищеним показником HOMA-IR, а при встановленні рівня вітаміну D <30 нг/мл у сироватці крові достовірно зростають шанси інсулінорезистентності (3,70; 1,36-10,0; $p=0,02$). У літературі є також підтвердження, що синергічний ефект надлишкової ваги й гіповітамінозу вітаміну D сприяють розвитку порушення чутливості до інсуліну [18]. Висновки наукового дослідження De Pergola G. et al. свідчать, що вітамін D та кальцій впливають на процеси гомеостазу глюкози, а зміна її концентрації є причиною глюкозотолерантності та виникнення цукрового діабету [11]. На сучасному етапі науково доведено, що такі патологічні стани, як інсулінорезистентність, гіпер/дисліпідемія є підґрунтям у розвитку акушерських та перинатальних ускладнень – преєклампсії, гестаційного діабету, макросомії [14], що ще раз доводить надзвичайну важливість проведення корекції

рівня вітаміну D на прекоцепційному етапі та під час вагітності.

ВИСНОВКИ

1. У роботі доведено, що надлишкова маса тіла на прегравідарному етапі статистично достовірно знижує шанси адекватного рівня вітаміну D (0,02; 0,00-0,10) та збільшує шанси його дефіциту під час вагітності (13,11; 4,89-35,30). Установлено зворотній взаємозв'язок між рівнем вітаміну D й індексом маси тіла ($r = -0,71$, $p < 0,001$). Продемонстровано, що впродовж вагітності шанси дефіциту вітаміну D зростають і в жінок з нормальною масою тіла, однак залишаються значно вищими за умови надлишкової маси тіла на виході.

2. Показано, що недостатність/дефіцит вітаміну D під час вагітності супроводжується станом інсулінорезистентності, гіпер/дисліпідемією, що є метаболічною основою гестаційних ускладнень.

3. На нашу думку, у жінок з нормальним індексом маси тіла слід призначати лабораторну діагностику показника вітаміну D на етапі планування вагітності і при виявленні недостатності/дефіциту призначати лікувальну корекцію. У пацієток з надлишковим ІМТ, враховуючи наявність недостатності/дефіциту вітаміну D у 86,8% випадків, низьким середнім рівнем вітаміну D та поглибленням гіповітамінозу в період вагітності, медикаментозну корекцію вважаємо необхідним призначати всім жінкам як на етапі планування вагітності, так і під час гестаційного періоду.

Внески авторів:

Максименко Л.Р. – концептуалізація, методологія, перевірка, дослідження, ресурси, написання – початковий проект;

Перхулин О.М. – програмне забезпечення, перевірка, формальний аналіз;

Дрогомирецька Н.В. – дослідження, ресурси;

Геник Н.І. – написання – рецензування та редагування, візуалізація, адміністрування проекту.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Arkhyapkina TL, Lyubymova LP, Bondarenko VO, Yer'omenko RF. [The relationship between vitamin D and excess body weight and blood lipid spectrum in women with polycystic ovary syndrome]. Problemy endokrynnoi patolohii. 2020;4:7-14. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.01>

2. Hurianov VH, Lyakh YuYe, Parii VD, Korotkiy OV, Chalyi OV, Chalyi KO, Tsekhmister YA. [Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package. Educational manual]. Kyiv: Vistka. 2018. 208 p. Ukrainian.

3. Lapovets LY, Lebed HB, Yastremska OO. [Clinical laboratory diagnostics]. 2-d ed. Kyiv: Medytsyna. 2021. 472 p. Ukrainian.
4. Lyasota TI. [Monitoring of physical condition]. Manual. Chernivtsi: Chernivetskyi nats. universitet. 2018. 136 p.
5. Tatarчук ТФ, Булавінко ОВ, Капшук ІМ, Тарнопольська ВО. [Vitamin D deficiency in the genesis of reproductive health disorders]. *Ukrayinskyi medychnyi chasopys*. 2015;5(109):56-61. Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2015_5_18
6. Tkachenko VI, Berezovska LO. [The effect of vitamin D on the onset and progression of type 2 diabetes]. *Zdorove natsii*. 2019;8(5);179-85. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.22141/2306-2436.8.5.2019.198387>
7. Bettencourt A, Boleixa D, Reis J. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy population from the North of Portugal. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:97-101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.11.005>
8. Carrelli A, Bucovsky M, Horst R. Vitamin D storage in adipose tissue of obese and normal weight women. *J Bone Miner Res*. 2017;32:237-42. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2979>
9. Chen C, Xu X, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *Plos One*. 2018;13(8):e0202183. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202183>
10. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016;96:365-408. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
11. De Pergola G, Martino T, Zupo R. 25 Hydroxyvitamin D levels are negatively and independently associated with fat mass in a cohort of healthy overweight and obese subjects. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(6):838-44. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530319666190122094039>
12. Fox A, Feng W, Asal V. What is driving global obesity trends? Globalization or "modernization"? *Global Health*. 2019;15(1):32. doi: <https://doi.org/10.1186/s12992-019-0457-y>
13. Grieger JA, Hutchesson MJ, Cooray SD, Khomami MB, Zaman S, Segan L, Teede H, Moran LJ. A review of maternal overweight and obesity and its impact on cardiometabolic outcomes during pregnancy and postpartum. *Ther Adv Reprod Health*. 2021;15:1-16. doi: <https://doi.org/10.1177/2633494120986544>
14. Hajar Sharami S, Abbasi Ranjbar Z, Alizadeh F, Kazemnejad E. The relationship of hyperlipidemia with maternal and neonatal outcomes in pregnancy: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(10):739-48. doi: <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i10.5294>
15. Jiang X, Peng M, Chen S, Wu S, Zhang W. Vitamin D deficiency is associated. 2019;35(6):1059-63. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1552849>
16. Mansoor KMKh, Iqbal S, Nowshada N, Abdelmannanb D. Interplay between Vitamin D, obesity, and other metabolic factors in a multiethnic adult cohort. *Dubai Diabetes Endocrinol J*. 2020;26:152-7. doi: <https://doi.org/10.1159/000511687>
17. Ostafiichuk SO. Genetic aspects of metabolic disorders in pregnant women with pathological gestational weight gain. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019;10(3):271-5. doi: <https://doi.org/10.15421/021941>
18. Rafiq S, Jeppesen PB. Is hypovitaminosis d related to incidence of type 2 diabetes and high fasting glucose level in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2018;10(1):59-77. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10010059>
19. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic factors and molecular mechanisms of vitamin D and obesity relationship. *Ann Nutr Metab*. 2018;73:89-99. doi: <https://doi.org/10.1159/000490669>
20. Sadat-Ali M, AITabash K, AL-Turki, ALMousa S, ALSayed H. Time out: should vitamin D dosing be based on patient's body mass index (BMI): a prospective controlled study. *J Nutrit Scien*. 2021;10:E106. doi: <https://doi.org/10.1017/jns.2021.100>
21. Yang K, Liu J, Fu S, Tang X, Ma L, Sun W, Niu Y, Jing G, Niu Q. Vitamin D status and correlation with glucose and lipid metabolism in Gansu province, China. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1555-63. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO>

Стаття надійшла до редакції
02.08.2022

