

УДК: 618.3-06

DOI: 10.37800/RM.2.2023.68-75

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПРИЕМА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ПЕРЕД ЗАЧАТИЕМ И РИСК ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Ж.Т. Амирбекова¹, Н.С. Григорян¹, Д.С. Айдарханова¹, А.Н. Кидралиева¹,
Ф.З. Сайдазимова¹

¹НАО «Медицинский Университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: Среди беременных, находящихся на учете по поводу беременности, распространен продолжительный прием фолиевой кислоты, что вызывает настороженность по поводу возможных побочных эффектов, как для матери, так и для плода.

Цель исследования – изучение связи между продолжительностью приема фолиевой кислоты и риском развития гестационного сахарного диабета (ГСД).

Материалы и методы: В данном проспективном исследовании приняли участие 147 беременных женщин со сроком гестации 16-18 недель, наблюдавшихся в Городской поликлинике №1 г. Караганда (Казахстан) в период с августа 2018 г. по апрель 2020 г. Взаимосвязь между приемом фолиевой кислоты, липидным профилем и риском развития ГСД была проанализирована с использованием моделей линейной и логистической регрессии.

Результаты: Частота ГСД у участников исследования составила 12,3%. Мы наблюдали U-образную зависимость между продолжительностью приема фолиевой кислоты и риском развития ГСД. У женщин, которые не принимали фолиевую кислоту и теми, кто принимал фолиевую кислоту в течение > 90 дней, частота развития ГСД была выше по сравнению с теми, кто принимал фолиевую кислоту в течение ≤ 60 дней. Более того, липидный профиль положительно коррелировал с длительностью приема фолиевой кислоты и риском развития ГСД.

Заключение: Данное исследование указывает на положительную связь между длительным приемом фолиевой кислоты, профилями липидов во втором триместре и риском развития ГСД. Необходимо проведение дальнейших исследований с большей выборкой пациентов различного возраста, ИМТ и паритета для проверки причинно-следственной связи и основных механизмов, влияющих на развитие ГСД.

Ключевые слова: фолиевая кислота, гестационный сахарный диабет, липидный профиль.

Введение: Гестационный сахарный диабет (ГСД) определяется как нарушение толерантности к глюкозе различной степени, которое впервые выявляется во время беременности. ГСД представляет собой глобальную проблему здравоохранения. Так, распространенность ГСД среди беременных женщин в мире составляет приблизительно 17%, однако в Азии распространенность ГСД достигает 25,0% [1] ГСД увеличивает риск не только неблагоприятных исходов у беременных и новорожденных [2], но и долгосрочных метаболических осложнений, как у матерей, так и у их потомства [3, 4]. В связи с ростом заболеваемости ГСД необходимо изучить факторы риска и механизмы их действия, а также разработать эффективные стратегии по снижению осложнений ГСД для матери и потомства.

Фолиевая кислота (ФК) является незаменимым источником отдельных углеродных единиц в цикле метионин/гомоцистеин, поставляя 5-метилтетрагидрофолат для метилирования гомоцистеина обратно в метионин [5]. Цикл метионина отвечает за синтез S-аденозилметионина (SAM). SAM-зависимые реакции метилирования крайне необходимы для синтеза фосфатидилхолина [6, 7], который является важным компонентом плазматической мембраны и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Таким образом, существует связь между метаболизмом жирных кислот, ФК и липидов. Существует предположение, что высокое потребление ФК может приводить к накоплению липидов у мышей за счет снижения уровня белка и активности метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) [8].

Фолиевая кислота хорошо известна своим профилактическим действием на дефекты нервной трубки. ВОЗ рекомендует женщинам репродуктивного возраста принимать ФК в дозе 400 мкг/сутки в течение 4-12 недель до беременности и в течение 8-12 недель на ранних сроках беременности [9, 10].

Фактически, большинство женщин принимают ФК в течение более длительного периода времени вместо того, чтобы следовать рекомендациям. Например, недавнее исследование в Китае показало, что 48,8% беременных женщин принимали ФК более 12 недель до беременности, а 30,7% женщин принимали ФК в течение 12-24 недель во время беременности. Более того, ирландское исследование показало, что 56,2% женщин принимали ФК более чем за 12 недель до беременности, и даже 17,7% женщин принимали ФК более одного года [11]. Насколько нам известно, большинство доступных исследований, как правило, сосредоточены на приеме высоких доз ФК или различных периодах приема ФК, но ни одно исследование не было специально разработано для изучения влияния продолжительности приема ФК на беременных женщин. Таким образом, остается неясным, вызовет ли добавление фолиевой кислоты какие-либо побочные эффекты, включая изменения липидного обмена и ГСД.

Цель исследования – изучение связи между продолжительностью приема фолиевой кислоты и риском развития гестационного сахарного диабета (ГСД).

Кроме того, в этом исследовании также было изучено влияние продолжительности приема ФК на профиль липидов. Следовательно, это исследование может предоставить новую информацию о потенциальных неблагоприятных эффектах длительного приема ФК на ГСД у женщин фертильного возраста.

Материалы и методы: Дизайн и предмет исследования. В данном проспективном исследовании приняли участие 147 беременных женщин со сроком гестации 16-18 недель, наблюдавшихся в Городской поликлинике №1 г. Караганда (Казахстан) в период с августа 2018 г. по апрель 2020 г. Для сбора информации о социально-демографи-

ческих характеристиках, образе жизни участниц использовались анкеты и амбулаторные карты пациенток. На 16-18 неделе беременности был произведен забор крови, для измерения концентрации триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). На 28-й неделе беременности был проведен пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы. В соответствии с рекомендациями Международной ассоциации по изучению диабета и беременности (IADPSG), диагноз ГСД устанавливался при совпадении любого из следующих критериев: уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, через 1 ч ≥ 10 ммоль/л и через 2 ч $\geq 8,5$ ммоль/л. Среди 147 беременных женщин у 5 отсутствовали данные о приеме ФК, у 14 женщин не было образцов крови, а у 6 женщин данные были потеряны. Наконец, 122 участника были вовлечены в дальнейший анализ.

Статистический анализ. Анализ данных был выполнен с использованием Microsoft Office Excel. Продолжительность приема ФК была разделена на терцили для анализа. Тест нормального распределения был проведен для непрерывных переменных перед анализом данных. Нормально распределенные переменные были представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD), искаженные переменные были представлены медианой (межквартильный размах [IQR]), а категориальные данные были представлены как частоты (n [%]). Для сравнения женщин с ГСД и женщин без ГСД использова-

ли критерий Стьюдента для непрерывных переменных и критерий суммы рангов Уилкоксона для искаженных переменных. Кроме того, для проверки различий между четырьмя группами использовались дисперсионный анализ, а также критерии Краскела-Уоллиса. Для категориальных переменных различия были исследованы с использованием критерия хи-квадрат. Ассоциации оценивали с помощью линейной регрессии для профилей липидов и логистической регрессии для ГСД.

Результаты: Характеристики участников. Всего в этом исследовании приняли участие 122 женщины, средний возраст которых составил 24,4 года (SD = 3,15, возрастной диапазон: 21-43 года). В этом исследовании доза добавки ФК варьировала от 140 мкг/сут до 1200 мкг/сут. 114 участников принимали ФК в дозе 400 мкг/сут. Кроме того, 104 участника принимали только добавки ФК, а 18 участниц принимали поливитамины, содержащие ФК.

Продолжительность приема ФК была разделена на терцили со следующими значениями: 1-й терциль (1-60 дней), 2-й терциль (61-90 дней) и 3-й терциль (91-360 дней). Для анализа все беременные были разделены на четыре группы. Женщины, не принимавшие добавки ФК, были отнесены к одной группе, а остальные были распределены на три группы в соответствии с терцилями продолжительности приема ФК (Рисунок 1).

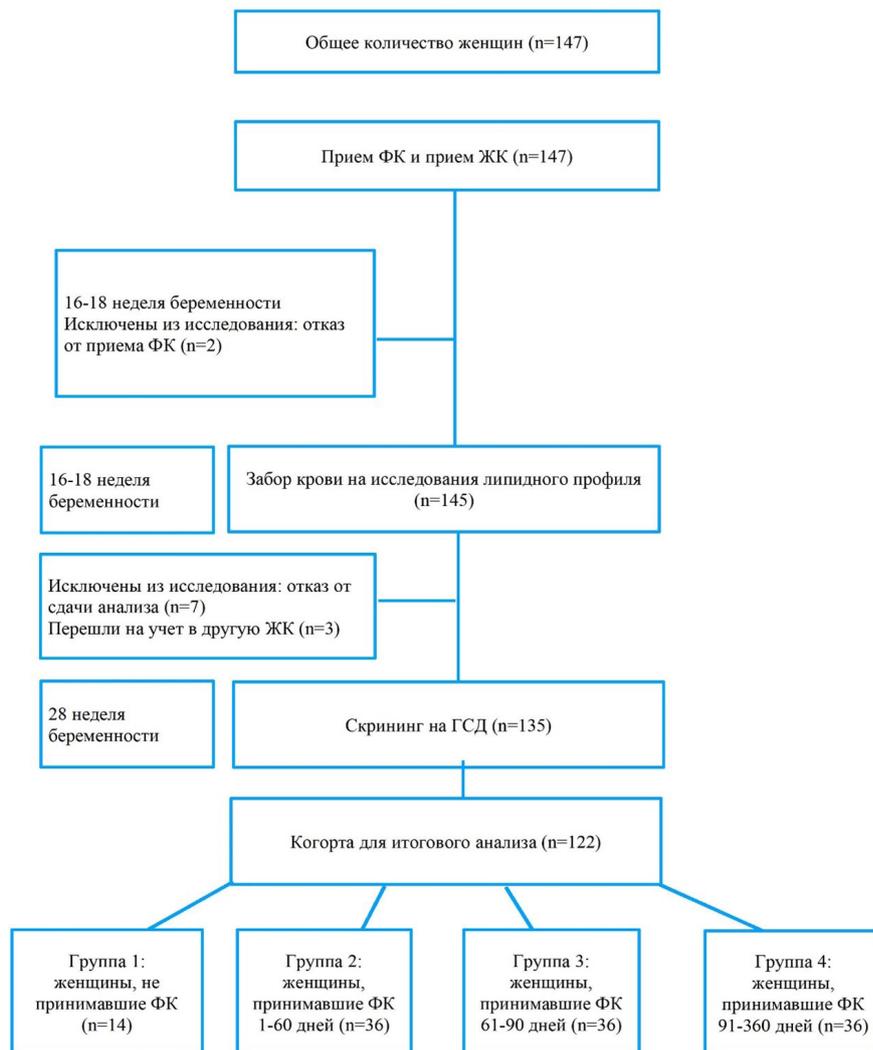


Рисунок 1 – Взаимосвязь между продолжительностью приема фолиевой кислоты и профилями липидов в крови

В четырех группах не было обнаружено существенных различий в уровне образования, возрасте и ежемесячном доходе. Однако женщины, принимавшие ФК более 60 и 90 дней, как правило, были старше, имели более высокий уровень образования и более высокий ежемесячный доход. Более подробная информация об участниках исследования представлена в Таблице 1.

Для сбора информации, включая социально-демографические данные, характеристики образа жизни и анамнез болезни, использовался опросник по общему состо-

янию здоровья, содержащий такие вопросы, как возраст матери, ИМТ до беременности, паритет, место жительства, уровень образования, социально-экономический статус и пассивное курение. Уровень образования был разделен на три категории: школьное, средне-специальное, высшее. Ежемесячный доход был разделен на три категории: <70000 тенге, 70000-150000 тенге и >150000 тенге. ИМТ до беременности основан на данных, которые предоставили беременные. Переменная «пассивное курение» была разделена на две категории: да и нет.

Таблица 1 – Общие характеристики и частота ГСД у участниц исследования в зависимости от длительности приема ФК

Участницы исследования, принимающие ФК						
Переменные	Все	Длительность приема ФК добавок			Не принимающие ФК	p
		T1 (1-60 дней)	T2 (61-90 дней)	T3(91-360 дней)		
N	122	36	36	36	14	
возраст	24,4±3,15	23,7±3,10	24,6±3,10	24,9±3,04	24,5±3,59	0,056
ИМТ	26,6±2,61	26,4±2,75	26,8±2,42	26,6±2,68	26,4±2,85	0,799
Место жительства, n (%)						
Город	102 (83,7%)	29 (80,6%)	32 (87,8%)	32 (87,8%)	9 (68,8%)	0,127
Город-спутник	7 (5,5%)	3 (8,2%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	2 (12,5%)	
Село	13 (10,7%)	4 (11,2%)	3 (9,2%)	3 (9,2%)	3 (18,8%)	
Образование, n (%)						
Школьное	14 (11,3%)	6 (15,3%)	3 (7,1%)	2 (6,1%)	3 (28,1%)	0,012
Средне-специальное	48 (39,3%)	12 (34,7%)	15 (41,8%)	15 (40,8%)	7 (40,6%)	
Высшее	60 (49,4%)	18 (50,0%)	18 (51,0%)	19 (53,1%)	4 (31,3%)	
Доход, n (%)						
<75000	45 (36,5%)	14 (38,8%)	11(30,6%)	11 (30,6%)	9 (65,6%)	0,003
75000-150000	56 (46,3%)	15 (41,8%)	21 (57,1%)	17 (46,9%)	4 (25,0%)	
>150000	20 (17,2%)	7 (19,4%)	4 (12,2%)	8 (22,4%)	1 (9,4%)	
Пассивное курение, n (%)						
Нет	48 (39,6%)	11 (31,6%)	17 (45,9%)	15 (40,8%)	6 (40,6%)	0,230
Да	74 (60,4%)	25 (68,4%)	19 (54,1%)	21 (59,2%)	8 (59,4%)	
Паритет, n (%)						
Нерожавшие	100 (82,2%)	28 (76,5%)	29 (79,6%)	33 (91,8%)	11 (78,1%)	0,223
Рожавшие	22 (17,8%)	8 (23,5%)	7 (20,4%)	3 (8,2%)	3 (21,9%)	
ГСД, n (%)						
Да	12 (10,1%)	2 (5,1%)	3 (7,1%)	7 (18,4%)	1 (9,4%)	0,012
Нет	110 (89,9%)	34 (94,9%)	33 (92,9%)	29 (81,6%)	13 (90,6%)	

В таблице 2 представлены профили липидов во втором триместре в зависимости от распределения пациенток по группам. Женщины, принимавшие ФК более 90 дней, имели более низкую концентрацию ЛПВП и более высокие концентрации ТГ и ЛПНП по сравнению с теми, кто

принимал добавки ФК менее 90 дней. Для дальнейшего изучения взаимосвязи между продолжительностью и профилями липидов мы провели общий линейный регрессионный анализ среди женщин, принимавших добавки ФК.

Таблица 2 – Липидный профиль крови относительно длительности приема фолиевой кислоты

Липидный профиль	Продолжительность приема фолиевой кислоты				
	1-й терциль (1-60 дней)	2-й терциль (61-90 дней)	3-й терциль (91-360 дней)	Не принимающие фолиевую кислоту	Значение p
Триглицериды, ммоль/л*	1,61 (1,27 ÷ 2,09)	1,87 (1,37, ÷ 2,56)	1,97 (1,58 ÷ 2,56)	1,88 (1,33 ÷ 2,64)	0,008
ЛПВП, ммоль/л*	1,80 (1,56 ÷ 1,97)	1,77 (1,53 ÷ 1,93)	1,64 (1,46, ÷ 1,91)	1,59 (1,39 ÷ 1,86)	0,026
ЛПНП, ммоль/л**	3,01±0,707	3,30±0,662	3,35±0,936	3,13±0,441	0,012

Примечания: ЛПВП – липопротеины-холестерин высокой плотности; ЛПНП – липопротеин-холестерин низкой плотности

* Данные представлены в виде медианы (IQR), p-значения приведены для критериев Краскела-Уоллиса различий между группами;

** – данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, p-значения приведены для дисперсионного анализа различий между группами.

Как показано в таблице 3, длительное употребление ФК может быть фактором риска повышения ТГ и снижения концентрации ЛПВП во втором триместре. Также было обнаружено, что женщины, которые не принимали добавки ФК, имели более высокие концентрации липидов в крови по сравнению с теми, кто принимал добавки ФК менее 60 дней. В то же время у женщин, у которых в по-

следующем развился ГСД, концентрация ТГ во II триместре была выше. Эти результаты свидетельствуют о том, что прием ФК в течение более длительного времени до беременности и на ранних сроках беременности или отказ от приема ФК может впоследствии вызвать неблагоприятные профили липидов в крови во втором триместре.

Таблица 3 – Связь продолжительности приема фолиевой кислоты с липидным профилем во втором триместре

Параметры метаболитов жиров	Продолжительность приема фолиевой кислоты		
	β	R2	Значение p
Триглицериды*	0,148	0,022	0,013
ЛПВП*	-0,136	0,019	0,022
ЛПНП	0,065	0,04	0,274

Примечание: ЛПВП – липопротеины-холестерин высокой плотности; ЛПНП – липопротеин-холестерин низкой плотности

* – логарифмическое преобразование для линейного регрессионного анализа

Связь между продолжительностью приема ФК и риском развития ГСД. Между продолжительностью приема ФК и частотой ГСД наблюдалась U-образная зависимость (рисунок 2). В этом исследовании у 12,3% участников впоследствии развился ГСД. Тем не менее, частота ГСД достигает 12,3% у женщин, которые принимали добавки ФК более 90 дней. Кроме того, в нашем исследовании женщины, не принимавшие ФК, имели более высокую частоту ГСД (9,4%) по сравнению с женщинами, принимавшими ФК менее 90 дней. Результаты оценки взаимосвязи между продолжительностью приема ФК и риском развития ГСД представлены в таблице 4. По результатам логистического регрессионного анализа грубое отношение шансов (ОШ) риска ГСД при сравнении приема добавок ФК в течение >90 дней с приемом добавок ФК ≤60 дней был 4,18 (95% ДИ: 1,49-11,8). После поправки на ИМТ до беременности, возраст, уровень образования, паритет

и ежемесячный доход скорректированное ОШ составило 3,35 (95% ДИ: 1,15-9,81). В частности, связь оставалась значимой (ОШ – 4,08; 95% ДИ: 1,22-13,7).



Рисунок 2 – Связь между продолжительностью приема фолиевой кислоты и риском развития гестационного сахарного диабета

Обсуждение: В настоящем исследовании наиболее примечательным результатом было то, что прием добавок ФК в течение более 90 дней указывало на увеличение риска развития ГСД. Между тем, среди женщин, длительно принимавших ФК, продолжительность приёма была связана с более высокой концентрацией ТГ и более низкой концентрацией ЛПВП во втором триместре. Кроме того, следует отметить, что женщины, не принимавшие ФК, имели более высокие концентрации липидов в крови и частоту последующего развития ГСД. Также, женщины, у которых впоследствии развился ГСД, имели более высокую концентрацию ТГ во втором триместре.

В этом исследовании женщины принимали ФК дольше рекомендуемой продолжительности. Так, в Казахстане женщинам репродуктивного возраста рекомендуется регулярно принимать фолиевую кислоту в дозировке 400 мкг/сутки за 3 месяца до планирования беременности в качестве прегравидарной подготовки и до конца первого триместра беременности. То есть женщинам репродуктивного возраста в Казахстане рекомендуется принимать ФК в течение 6 мес. Наши данные показали, что только 7,7% беременных придерживались рекомендации, 2,1% беременных принимали ФК более 6 мес., а 9,8% беременных не принимали ФК. Однако в другом исследовании 14,4% участниц принимали ФК в течение 6 мес., ещё 24,3% участниц принимали ФК более 6 мес. во время беременности, а 15,3% участниц принимали ФК более 6 мес. до беременности [12]. В одном исследовании в Ирландии 17,7% женщин принимали ФК более чем за год до беременности [11]. Однако данные исследования изучали оптимальный период приема фолиевой кислоты без учета взаимосвязи с ГСД.

В настоящем исследовании женщины принимали ФК в течение более короткого периода по сравнению с женщинами в других исследованиях, что может быть причиной низкого заработка женщин, прикрепленных к ГП №1 г. Караганда.

Другая возможная причина разницы в продолжительности приёма заключается в том, что мы исследовали прием фолиевой кислоты только до беременности и на ранних сроках беременности. По сути, эти результаты отражали тот факт, что большинство женщин были менее осведомлены о необходимости прегравидарной подготовки в виде приема ФК.

В нашем исследовании более длительный прием ФК был связан со значительно более высоким риском разви-

тия ГСД. В нескольких исследованиях оценивалась корреляция между приемом ФК и ГСД, в то время как они были сосредоточены только на концентрации ФК или периоде их приема (до беременности, первый/второй/третий триместр) [12-14]. Например, одно когортное исследование из Китая обнаружило, что ежедневный прием ФК в первом триместре был связан с повышенным риском развития ГСД, в отличие от приема ФК только до беременности или только во втором триместре [13]. Ранее исследование, проведенное на юге Индии, показало отсутствие связи концентрации ФК с женским ожирением, резистентностью к инсулину или заболеваемостью ГСД. Однако недавнее мультиэтническое исследование показало значительную связь высокой концентрации ФК с ГСД у индийских женщин, при этом у китайских и малайских женщин существенных ассоциаций не наблюдалось [14]. Таким образом, взаимосвязь между концентрацией ФК и риском ГСД противоречива. В совокупности эти результаты показывают, что продолжительность или разные периоды приема ФК могут быть связаны с частотой развития ГСД. Хорошо известно, что добавки ФК имеют решающее значение для роста плода и здоровья матери. В частности, беременным женщинам необходимо регулярно принимать ФК для предотвращения возникновения дефектов нервной трубки. Конечно, необходимы дальнейшие крупномасштабные когортные исследования, чтобы подтвердить, увеличивает ли длительный (>90 дней) прием ФК риск развития ГСД.

Как нам известно, ни одно исследование не оценивало связь приема ФК с профилями липидов в крови у беременных женщин. В польском исследовании 122 пожилые женщины получали 400 мкг/сут фолиевой кислоты в течение 8 недель, что привело к увеличению концентрации глюкозы на 15% и увеличению концентрации ТГ и ЛПНП в крови [15]. Более того, исследования на животных показали, что введение мышам ФК в дозе 20 мг/кг в течение 6 месяцев вызывало дефицит псевдо-МТГФР, изменение метаболизма липидов и привело к повреждению печени [8]. Таким образом, эти результаты показали, что механизм, с помощью которого прием ФК может вызвать накопление липидов, связан со снижением активности МТГФР. МТГФР продуцирует метилтетрагидрофолат для реметилирования гомоцистеина в метионин с помощью метионинсинтазы. В одноуглеродном метаболизме более низкая активность МТГФР была связана со снижением синтеза фосфатидилхолина-7,8, что, следовательно, могло

вызвать накопление ТГ [14, 16]. Однако мало что известно о механизме добавления ФК при сниженной активности МТГФР.

Некоторые исследователи предположили, что снижение активности МТГФР может быть связано с эффектами неметаболизированной ФК, поскольку высокие концентрации неметаболизированной ФК в плазме могут приводить к накоплению дигидрофолата в клетке, который, как было показано, ингибирует МТГФР и тем самым ингибирует реметиляцию гомополиаминоцистеина. Таким образом, постулируется, что высокие концентрации ФК в плазме могут привести к «функциональному» дефициту ФК. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния добавок ФК на активность МТГФР и дальнейшего подтверждения влияния снижения активности МТГФР на липиды крови у беременных. В заключение, наши результаты показали, что прием ФК в течение более длительного времени (> 90 дней) до беременности и на ранних сроках беременности связан с последующим изменением в профиле липидов в крови во втором триместре.

Наши результаты также показали, что женщины, которые не принимали добавки ФК, имели более высокие концентрации липидов в крови по сравнению с женщинами, которые принимали ФК менее 90 дней. Поэтому мы предположили, что отказ от приема каких-либо пищевых добавок с ФК может привести к дефициту ФК и впоследствии увеличить концентрацию липидов в крови во втором триместре. Дефицит ФК может быть связан с накоплением липидов. Недавнее китайское исследование показало, что хронический дефицит ФК вызывает ожирение, нарушения липидного обмена, резистентность к инсулину и ингибирует передачу сигналов инсулина [17]. Кроме того, другие исследования подтвердили, что дефицит ФК может привести к значительному увеличению накопления липидов в печени. Таким образом, отказ от приема ФК или прием ФК в течение более длительного времени может быть небезопасным для беременных женщин.

Результаты исследования показывают, что прием ФК > 3 мес. до и во время беременности указывает на увеличение риска развития ГСД. Также мы обнаружили, что прием ФК может вызывать изменения метаболизма липидов во втором триместре. Мы предполагаем, что изменения в метаболизме липидов могут дать направление для изучения потенциальных механизмов, посредством которых

прием ФК увеличивает риск ГСД.

Данное исследование имеет некоторые ограничения, на которые стоит обратить внимание. Во-первых, размер выборки был относительно небольшим, поэтому необходимы дальнейшие исследования на больших выборках. Во-вторых, в этой работе не исследовались концентрации ФК в эритроцитах. В-третьих, мы не собирали информацию о значении уровня глюкозы в крови. В-четвертых, из-за небольшого размера выборки мы не проводили анализ по подгруппам для разных триместров. В-пятых, данные ИМТ до беременности были предоставлены пациентами по памяти. В будущих исследованиях необходимо проводить измерения до беременности для получения объективных результатов. В-шестых, необходимы данные семейного анамнеза относительно склонности к развитию сахарного диабета.

Заключение: В настоящем исследовании была изучена связь приема ФК с риском развития ГСД и метаболизмом липидов. Мы наблюдали U-образную зависимость между продолжительностью приема ФК и риском развития ГСД. Женщины, не принимавшие ФК и принимавшие ФК более 90 дней, имели более высокую заболеваемость ГСД по сравнению с теми, кто принимал ФК менее 90 дней. Кроме того, профили липидов в крови во втором триместре положительно коррелировали с продолжительностью приема ФК и риском развития ГСД. Необходимо проведение дальнейших исследований с большей выборкой пациентов различного возраста, ИМТ, паритета, семейного анамнеза для проверки причинно-следственной связи и основных механизмов, влияющих на развитие ГСД. В совокупности, наши результаты подчеркивают важность продолжительности приема ФК и необходимость проведения дальнейших исследований роли метаболизма ФК в метаболизме глюкозы и влияния ФК на развитие гиперлипемии и ГСД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Guariguata L., Linnenkamp U., Beagley J., Whiting D.R., Cho N.H. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 103. – P. 176-85. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.003>
2. Ovesen P.G., Jensen D.M., Damm P., Rasmussen S., Kesmodel U.S. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes. a nation-wide study // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28. – P. 1720-1724. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.966677>
3. Mitanchez D., Zydorczyk C., Siddeek B., Boubred F., Benahmed M., Simeoni U. The offspring of the diabetic mother: short- and long-term implications // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 29. – P. 256-69. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.08.004>
4. Xu Y., Shen S., Sun L., Yang H., Jin B., Cao X. Metabolic syndrome risk after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – P. e87863. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087863>
5. Da S.R.P., Kelly K.B., Al R.A., Jacobs R.L. Novel insights on interactions between folate and lipid metabolism // *Biofactors.* – 2014. – Vol. 40. – P. 277-283. <https://doi.org/10.1002/biof.1154>
6. Chittiboyina S., Chen Z., Chiorean E.G., Kamendulis L.M., Hoccovar B.A. The role of the folate pathway in pancreatic cancer risk // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – P. e0193298. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193298>
7. Finer S., Saravanan P., Hitman G., Yajnik C. The role of the one-carbon cycle in the developmental origins of type 2

- diabetes and obesity // Diabet. Med. – 2014. – Vol. 31. – P. 263-72. <https://doi.org/10.1111/dme.12390>
8. Christensen K.E., Mikael L.G., Leung K.Y., Lévesque N., Deng L., Wu Q. High folic acid consumption leads to pseudo-MTHFR deficiency, altered lipid metabolism, and liver injury in mice // Am. J. Clin. Nutr. – 2015. – Vol. 101. – P. 646-58. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.086603>
 9. Gomes S., Lopes C., Pinto E. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO // Public Health Nutr. – 2016. – Vol. 19. – P. 176-189. <https://doi.org/10.1017/S1368980015000555>
 10. Crider K.S., Devine O., Hao L., Dowling N.F., Li S., Molloy A.M. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model // BMJ. – 2014. – Vol. 349. – P. g4554. <https://doi.org/10.1017/S1368980015000555>
 11. Cawley S., Mullaney L., Kennedy R., Farren M., McCartney D., Turner M.J. Duration of periconceptional folic acid supplementation in women booking for antenatal care // Public Health Nutr. – 2017. – Vol. 20. – P. 371-379. <https://doi.org/10.1017/S1368980016002585>
 12. Yan J., Zheng Y.Z., Cao L.J., Liu Y.Y., Li W., Huang G.W. Periconceptional folic acid supplementation in Chinese women: a cross-sectional study // Biomed Environ. Sci. – 2017. – Vol. 30. – P. 737-748. <https://doi.org/10.3967/bes2017.099>
 13. Zhu B., Ge X., Huang K., Mao L., Yan S., Xu Y. Folic acid supplement intake in early pregnancy increases risk of gestational diabetes mellitus: evidence from a prospective cohort study // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39. – P. e36-e37. <https://doi.org/10.2337/dc.15-2389>
 14. Lai J.S., Pang W.W., Cai S., Lee Y.S., Chan J.K.Y., Shek L.P.C. High folate and low vitamin B12 status during pregnancy is associated with gestational diabetes mellitus // Clin Nutr. – 2018. – Vol. 37. – P. 940-947. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.03.022>
 15. Chmurzynska A., Malinowska A.M., Twardowska-Rajewska J., Gawecki J. Elderly women: homocysteine reduction by short-term folic acid supplementation resulting in increased glucose concentrations and affecting lipid metabolism (C677T MTHFR polymorphism) // Nutrition. – 2013. – Vol. 29. – P. 841-844. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.09.015>
 16. Trimmer E.E. Methylenetetrahydrofolate reductase: biochemical characterization and medical significance // Curr. Pharm. Des. – 2013. – Vol. 19. – P. 2574-2593. <https://doi.org/10.2174/1381612811319140008>
 17. Zhao M., Yuan M.M., Yuan L., Huang L.L., Liao J.H., Yu X.L. Chronic folate deficiency induces glucose and lipid metabolism disorders and subsequent cognitive dysfunction in mice // PLoS One. – 2018. – Vol. 13. – P. e0202910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202910>

ФОЛИЙ ҚЫШҚЫЛЫН ҚАБЫЛДАУ ҰЗАҚТЫҒЫ ЖӘНЕ ГЕСТАЦИЯЛЫҚ ҚАНТ ДИАБЕТІ ҚАУПІ

Ж.Т. Амирбекова¹, Н.С. Григорян¹, Д.С. Айдарханова¹, А.Н. Кидралиева¹,
Ф.З. Сайдазимова¹

¹НАО «Қарағанды қаласының медициналық университеті», Қарағанды, Қазақстан Республикасы

Андатпа

Өзектілігі: Жүктілікке тіркелген жүкті әйелдер арасында фолий қышқылын ұзақ уақыт қабылдау жиі кездеседі, бұл ана мен ұрық үшін ықтимал жанама әсерлер туралы алаңдатады.

Зерттеудің мақсаты – фолий қышқылын қабылдау ұзақтығы мен гестациялық қант диабетінің (ГДМ) даму қаупі арасындағы байланысты анықтауға және әрі қарайғы зерттеулердің бағыттары мен перспективаларын болжауға бағытталған зерттеу.

Материалдар мен әдістері: осы проспективалық зерттеуге 2018 жылдың тамызы мен 2020 жылдың сәуірі аралығында Қарағанды қаласының №1 қалалық емханасында байқалған 16-18 апта гестация мерзімі бар 147 жүкті әйел қатысты. регрессия.

Нәтижелері: Қатысушылардағы GDM жиілігі 12,3% құрады. Біз фолий қышқылын қабылдау ұзақтығы мен GDM даму қаупі арасындағы U-тәрізді байланысты байқадық. Фолий қышқылын ≤ 60 күн қабылдаған әйелдермен салыстырғанда фолий қышқылын қабылдамаған және фолий қышқылын > 90 күн қабылдаған әйелдерде ГДМ жиілігі жоғары болды. Сонымен қатар, липидті профиль фолий қышқылын қабылдау ұзақтығымен және GDM даму қаупімен оң корреляцияланды. Демографиялық сипаттамаларға, қоректік заттарға, қабылдауға және липидті профильге түзетілгеннен кейін, >90 күн бойы фолий қышқылын қабылдау ≤60 күн ішінде фолий қышқылын енгізумен салыстырылған кезде GDM түзетілген ықтималдық арақатынасы 3,45 болды (95% CI: 1,01-11,08).

Қорытынды: бұл зерттеу фолий қышқылын ұзақ уақыт қолдану, екінші триместрдегі липидтердің профильдері және GDM даму қаупі арасындағы оң байланысты көрсетеді. Себеп-салдар байланысын және ЖДМ дамуына әсер ететін негізгі механизмдерді тексеру үшін әртүрлі жастағы, BMI және Паритет пациенттерінің үлкен үлгісімен қосымша зерттеулер жүргізу қажет.

Түйінді сөздер: фолий қышқылы, гестациялық қант диабеті, липидті профиль.

DURATION OF FOLIC ACID INTAKE AND RISK OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Zh.T. Amirbekova¹, N.S. Grigoryan¹, D.S. Aidarkhanova¹, A.N. Kidralieva¹, F.Z. Saidazimova¹

¹“Medical University of Karaganda” NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: Among pregnant women registered for pregnancy, long-term folic acid intake is expected, which raises concern about possible side effects for both the mother and the fetus.

The study aimed to find the relation between the duration of folic acid intake and the risk of developing gestational diabetes mellitus (GDM) in patients and to predict the directions and prospects for further research.

Materials and methods: This prospective study involved 147 pregnant women aged 16-18 weeks who were observed in the City Polyclinic No. 1 of Karaganda (Kazakhstan) from August 2018 to April 2020. The relationship between folic acid intake, lipid profile, and the risk of developing GDM was analyzed using linear and logistic regression models.

Results: The incidence of GDM in participants was 12.3%. We observed a U-shaped relationship between the duration of folic acid intake and the risk of developing GDM. Women who did not take folic acid and those who took folic acid for > 90 days had a higher incidence of GDM than those who took folic acid for ≤ 60 days. Moreover, the lipid profile positively correlated with the duration of folic acid intake and the risk of developing GDM. After adjusting for demographic characteristics, nutrient intake, and lipid profile, the odds ratio of GDM at folic acid supplementation for >90 days compared to folic acid supplementation for ≤60 days were 3.45 (95% CI: 1.01-11.08).

Conclusion: This study indicates a positive association between long-term folic acid supplementation, second-trimester lipid profiles, and the risk of developing GDM. Further research is needed to check a larger sample of patients of different ages, BMI, and parity to test the causal relationships and the main mechanisms affecting the development of GDM.

Keywords: folic acid, gestational diabetes mellitus, lipid profile.

Данные авторов:

Амирбекова Ж.Т. – д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог 1 категории, заведующая кафедрой «Акушерства, гинекологии и перинатологии» НАО «Медицинский Университет Караганды», тел 8 (7212)503930, e-mail: amirbekovaz@kgmu.kz <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>.

Григорян Н.С. (корреспондирующий автор) – резидент по направлению «Акушерство и гинекология» НАО «Медицинский Университет Караганды» г. Караганда, Казахстан, тел.: 8 (7212) 503930, e-mail: nar.grigo@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2415-0380>.

Айдарханов Д.С. – резидент по направлению «Акушерство и гинекология», НАО «Медицинский Университет Караганды» г. Караганда, Казахстан, тел.: 8 (7212) 503930, e-mail iskakova08800@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7534-7883>.

Кидралиева А.Н. – резидент по направлению «Акушерство и гинекология», НАО «Медицинский Университет Караганды» г. Караганда, Казахстан, тел.: 8 (7212) 503930, e-mail: alua_k_96@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8556-2296>.

Сайдазимова Ф.З. – резидент по направлению «Акушерство и гинекология», НАО «Медицинский Университет Караганды» г. Караганда, Казахстан, тел.: 8 (7212) 503930, e-mail: feruzasaidazumova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5262-9327>.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – Амирбекова Ж.Т., Григорян Н.С.

научный дизайн – Амирбекова Ж.Т., Сайдазимова Ф.З.

исполнение заявленного научного исследования – Амирбекова Ж.Т., Кидралиева А.Н.

интерпретация заявленного научного исследования – Айдарханова Д.С.

создание научной статьи – Айдарханова Д.С., Кидралиева А.Н.

Адрес для корреспонденции: Григорян Н.С., НАО «Медицинский Университет Караганды», ул. Гоголя 40, Караганда 100008, Республика Казахстан

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.