

Modificările unor parametri metabolici și evoluția sarcinii

Changes of metabolic parameters and the outcomes of pregnancy

Oana Bodean^{1,2},
Octavian Munteanu^{1,2},
Ștefan-Sorin Aramă¹,
Anda Băicuș^{1,2},
Diana Voicu²,
Elvira Brătîlă^{1,3},
Roxana Bohilțea^{1,2},
Simona Vlădăreanu^{1,4},
Monica Cîrstoiu^{1,2}

1. UMF „Carol Davila” București
2. Spitalul Universitar de Urgență București
3. Spitalul Clinic „Sf. Pantelimon” București
4. Spitalul Clinic de Urgență Elias București

Correspondență:
Dr. Munteanu Octavian
e-mail: octav_munteanu@yahoo.com

Abstract

Obesity is an essential characteristic of a growing number of pregnant women worldwide. Adipose tissue acts like an endocrine organ through a wide range of adipokines and substances that it produces. The underlying pathophysiological mechanisms of metabolic changes implied in pregnancy outcomes are not entirely understood. Metabolic syndrome (MS) in pregnancy is associated with gestational diabetes mellitus (GDM), preeclampsia, premature birth or prolonged pregnancy. The majority of these patients give birth by caesarean section (CS). Pregnancy evolution, labor and birth in SM obese and GDM patients have some particular features. The pathophysiology of these mechanisms is a subject of extended scientific investigation in order to improve care and management of these patients. The aim of this study is to find correlations between changes in metabolic parameters in a group of pregnant patients with MS and correlate them with the latest scientific data.

Keywords: obesity, pregnancy, adipokines, metabolism, fetal development

Rezumat

Obezitatea caracterizează un număr tot mai mare de gravide la nivel mondial. Țesutul adipos se comportă ca un organ endocrin prin intermediul substanțelor și al adipokinelor pe care le produce. Substratul fiziopatologic al mecanismelor implicate în evoluția sarcinii și în complicațiile acesteia sunt încă insuficient cunoscute. Sindromul metabolic (SM) în sarcină se asociază cu diabet gestațional (DG), preeclampsie, naștere prematură, restricție de creștere intrauterină fetală ori sarcini suprapurtate. Majoritatea acestor paciente nasc în final prin operație cezariană, evoluția sarcinii, travaliul și nașterea în sine la gravidele cu DG și obezitate având anumite particularități. Studiarea mecanismelor fiziopatologice din spatele acestora prezintă o importanță deosebită pentru a permite o mai bună îngrijire a acestui tip de pacientă. Scopul acestui studiu este prezentarea unor legături între modificările unor parametri metabolici la un grup de gravide cu SM și corelarea lor cu date din literatura de specialitate.

Cuvinte-cheie: obezitate, sarcină, adipokine, metabolism, dezvoltare fetală

Introducere

Conform conceptelor moderne, starea de sănătate și patologiile cronice pe care un individ le poate dezvolta pe parcursul vieții își au originea în interacțiunea complexă dintre organism, mediul intrauterin și factorii de mediu extern.

Așadar, aceste aspecte sunt influențate și programate devreme, în diferite etape - preconcepțional, în momentul concepției, pe parcursul sarcinii, în copilăria timpurie - și ulterior acționează asupra dezvoltării și metabolismului pe tot parcursul vieții adulte (Conceptul DOHaD - Developmental Origins of Health and Disease; Feil și colab., 2012)⁽¹⁻⁵⁾.

Greutatea maternă, indicele de masă corporală pregestațional, câștigul ponderal în sarcină și componenta reprezentată de țesutul adipos au roluri critice în creșterea și dezvoltarea fetală și în evoluția sarcinii în sine, reprezentând o arie de mare interes științific. În acest sens, în cele ce urmează ne propunem o trecere în revistă a unor modificări metabolice ce influențează parcursul sarcinii, coroborată cu observațiile noastre asupra unui lot de paciente internate în Spitalul Universitar de Urgență București.

Date statistice privind prevalența obezității la nivel mondial

Patologie de etiologie plurifactorială, obezitatea se definește ca fiind o acumulare excesivă sau anormală de țesut adipos, cu efecte asupra sănătății, și se clasifică prin utilizarea Indicelui de Masă Corporală (BMI; exprimat în kg/m²), conform tabelului 1.

Un raport al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din anul 2014 a relevat un fenomen deosebit de îngrijorător: din 1980 până în 2014, prevalența obezității la nivel mondial s-a dublat, astfel încât, în 2014, 39% din adulții cu vârsta de peste 18 ani erau supraponderali (38% bărbați și 40% femei). Din totalul populației, 15% dintre femeile erau obeze, iar la momentul efectuării studiului OMS, în lume existau peste 42 de milioane de copii cu vârsta sub 5 ani diagnosticați cu obezitate infantilă (OMS, 2014). Unul dintre cele mai ample studii în acest sens, publicat în aprilie 2016 în *The Lancet*, este un studiu referitor la tendința Indicelui de Masă Corporală la adulți. Acesta este un studiu populațional cu 19,2 milioane de participanți din 200 de țări, cu date analizate din perioada 1975-2014, care a concluzionat că una din cinci femei este obeză și că, până în 2025, una din cinci persoane, indiferent de sex, va fi obeză⁽²⁾. Dezideratul OMS pentru 2025 este

Tabelul 1 Clasificarea greutateii în funcție de BMI (OMS)

BMI (kg/m ²)	Categorie
<18,5	Persoană subponderală
18,5-24,9	Persoană normoponderală
25-29,9	Persoană supraponderală
≥30	Persoană obeză

reducerea obezității la nivelul din 2010, dar acest lucru pare aproape imposibil de realizat, numărul persoanelor obeze continuând să crească^(6,7).

Obezitatea în România (Studiul ORO 2014)

În țara noastră, studiul epidemiologic ORO, început în 2014, pe 2100 de adulți, a relevat o prevalență a obezității de 21,3%. Obezitatea afectează 23% dintre bărbați și 20,3% dintre femei, iar supraponderalitatea - 41,6% dintre bărbați, comparativ cu 24,7% dintre femei.

În acest context, o sarcină la o pacientă obeză sau cu componente ale sindromului metabolic este o sarcină cu potențiale riscuri, atât pentru gravidă, cât și pentru făt. Conform IDF (International Diabetes Federation, 2006), sindromul metabolic este rezultatul unui ansamblu de factori de risc aterosclerotici, al unei componente genetice și al unui regim de viață defectuos⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Sarcina și metabolismul matern - riscuri și complicații

Pentru gravida care prezintă obezitate abdominală, trigliceride crescute (≥150 mg/dl), hipertensiune arterială (TA≥130/≥85 mm Hg), HDL <50 mg/dl, rezistență crescută la insulină, sarcina, prin modificările induse, va supune metabolismul unui plus de stres, crescând riscul de:

- diabet gestațional
- hipertensiune indusă de sarcină/preeclampsie
- făt macrosom
- făt mare pentru vârsta gestațională
- travalii și nașteri complicate
- evenimente tromboembolice
- moarte intrauterină fetală

- sarcină suprapurtată
- prematuritate
- făt cu defecte de tub neural sau cardiace
- sindrom metabolic sau obezitate ulterioare (la mamă și la nou-născut)⁽¹¹⁾.

În acest sens, IOM (Institute of Medicine) și ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) recomandă un câștig ponderal în sarcină în funcție de BMI (tabelul 2).

Țesutul adipos și particularitățile dispunerii lui

Distribuția țesutului adipos se face diferit în afara sarcinii și ulterior în sarcină la femeile normoponderale, față de cele cu greutate crescută sau cu obezitate. În ansamblu, există trei tipuri de țesut adipos, în funcție de dispunerea lui: țesut gras predominant în zona superioară a corpului, țesut adipos din zona inferioară și țesut adipos visceral. Jarvie și colab. susțin că, la pacientele predispușe să acumuleze adipozitate excesivă în regiunea superioară a corpului, adaptarea metabolismului la sarcină se face defectuos, rezultând complicații de tipul diabetului gestațional, preeclampsiei sau obezității. Gravidele normoponderale au tendința de a depune țesut gras în zona inferioară a corpului și, în marea lor majoritate, de a avea o adaptare metabolică normală, cu transport transplacental normal al nutrienților și al acizilor grași^(3,12). Obezitatea este un status inflamator cronic. Sarcina, dar și complicații cum ar fi diabetul gestațional, preeclampsia, restricția de creștere intrauterină fetală sunt asociate cu o creștere a markerilor inflamatori, așadar studierea biomarkerilor inflamatori aflați în legătură cu adipocitele este importantă pentru o mai bună înțelegere a fiziopatologiei complicațiilor sarcinii și a impactului obezității^(4,13).

Tabelul 2 Recomandările Institutului de Medicină privind câștigul ponderal total în sarcină (IOM & ACOG, 2015)

BMI înainte de sarcină (kg/m ²)	Câștig ponderal recomandat (kg)
Femei subponderale (<18,5)	12,5-18
Femei normoponderale (18,5-24,9)	11,5-16
Femei supraponderale (25-29,9)	7-11,5
Femei obeze (≥30)	5-9

Adipokinele - rolul în sarcină

Adipocitokinele sunt hormoni produși de țesutul adipos, ce au rol în reglarea insulinoresistenței atât în sarcină, cât și în afara acesteia. În timpul sarcinii, necesitățile metabolice crescute ale fătului și placentei conduc la instalarea unui status de relativă rezistență la insulină, influențată de o serie de hormoni care antagonizează acțiunile insulinei: hormonul de creștere placentar, prolactină, cortizol, progesteron^(4,5,14,15).

Placenta produce, de asemenea, hormoni, dar și citokine implicate în procesul de insulinoresistență, creștere fetală și inducere a travaliului la gravida normală, cât și la gravida cu diabet gestațional. Adipocitokinele au rol în reglarea apetitului, a homeostaziei insulinei și în reglarea imunității. Aceste modificări sunt mai pregnante în trimestrele 2 și 3⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Adipokinele care par să fie cel mai frecvent implicate în modificările metabolice din sarcină sunt:

- leptina
- adiponectina
- rezistina
- visfatina
- TNF-alfa
- chemerina.

Legătura dintre inflamație și insulinoresistența în obezitate, sarcină și diabet gestațional este reprezentată în figura 1⁽²⁰⁾.

Material și metodă

Am realizat un studiu observațional asupra gravidelor internate în Spitalul Universitar de Urgență București în perioada 2012-2015, care au fost diagnosticate ca supraponderale și/sau obeze și cu diabet gestațional, care au născut prin operație cezariană, cunoscut fiind faptul că aceste paciente sunt mai predispuse la un astfel de final al nașterii (figura 2). De asemenea, au fost investigate și paciente care au prezentat complicații asociate obezității de tipul preeclampsiei și eclampsiei (figura 3).

Rezultate

În perioada 2012-2015 s-a înregistrat un număr crescător de sarcini complicate cu hipertensiune indusă de sarcină și preeclampsie ușoară, paciente care au prezentat componente ale sindromului metabolic, respectiv supraponderalitate/obezitate (figura 2). De asemenea, în aceeași perioadă s-a înregistrat un total de 846 de gravide supraponderale și/sau obeze care au născut prin operație cezariană. O altă complicație frecventă prezentă la aceste paciente a fost diabetul gestațional (figura 3).

Discuții

Hiperglicemia maternă și diabetul gestațional s-au asociat cu riscul de naștere prin operație cezariană, așa cum s-a putut observa la pacientele analizate, dar cum reiese și din datele din literatura de specialitate. De asemenea, parametrii metabolici precum BMI crescut, TA \geq 140/90 mmHg, hipertrigliceridemie și alte componente ale sindromului metabolic s-au asociat cu complicații în timpul sarcinii. Un element de luat în considerare la acest tip de gravide ar fi studierea componentei reprezentate de adipokine, pentru efectuarea unui profil metabolic cât mai complet.

Concluzii

Majoritatea complicațiilor datorate obezității în sarcină sunt diagnosticate în trimestrul 2 sau 3, pe măsură ce necesitățile metabolice cresc, dar și datorită faptului că vizitele la medic devin mai frecvente în această perioadă. Cu toate acestea, elementele care predispun gravida la dezvoltarea complicațiilor sunt prezente încă din perioada pregestațională. Din aceste motive, concluzionăm prin a afirma că este utilă realizarea unui profil metabolic preconcepțional și timpuriu în sarcină, alături de consilierea gravidelor în privința managementului sarcinii, în condițiile existenței unor factori de risc. ■

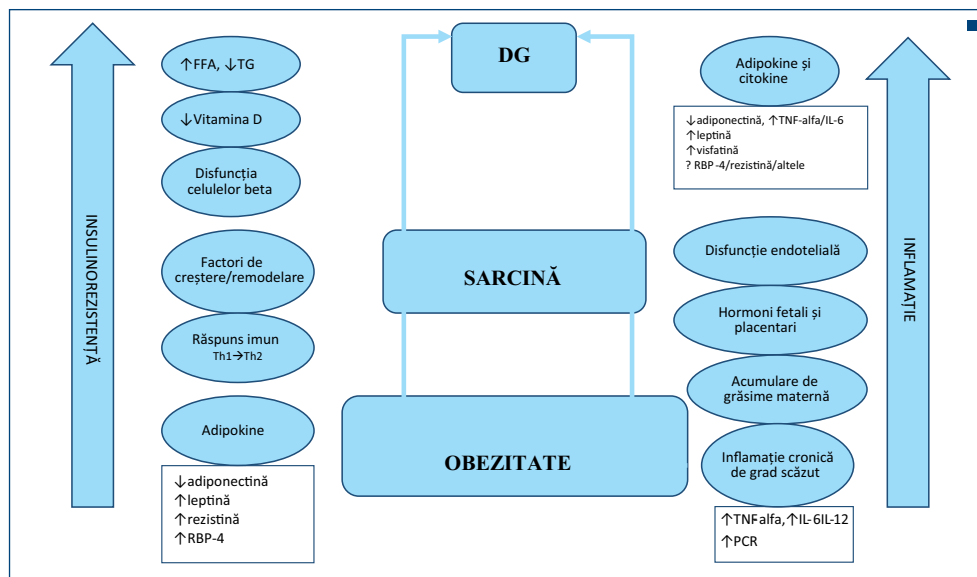


Figura 1. Inflamația și insulinoresistența în obezitate, sarcină și diabet gestațional (adaptat după Abell și colab., 2015)

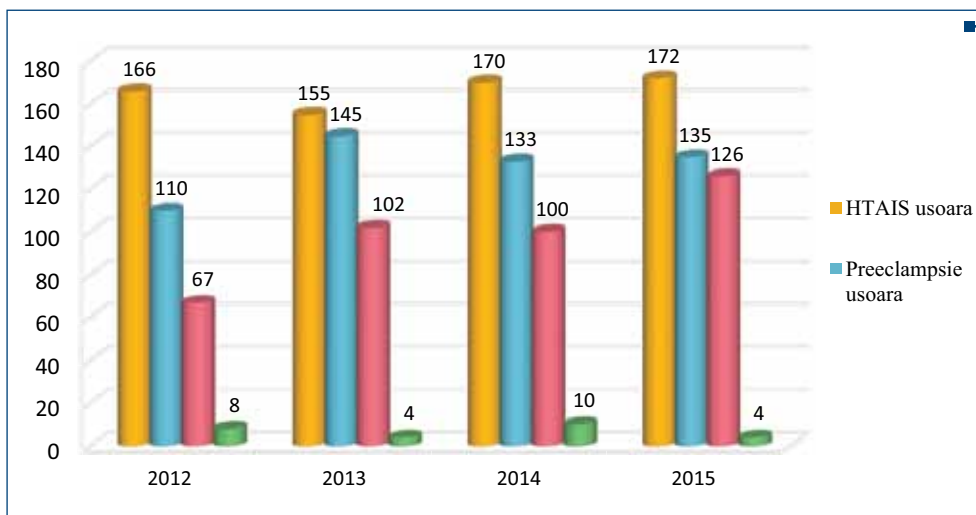


Figura 2. Situația pacientelor cu HTAIS și preeclampsie în SUUB între 2012-2015

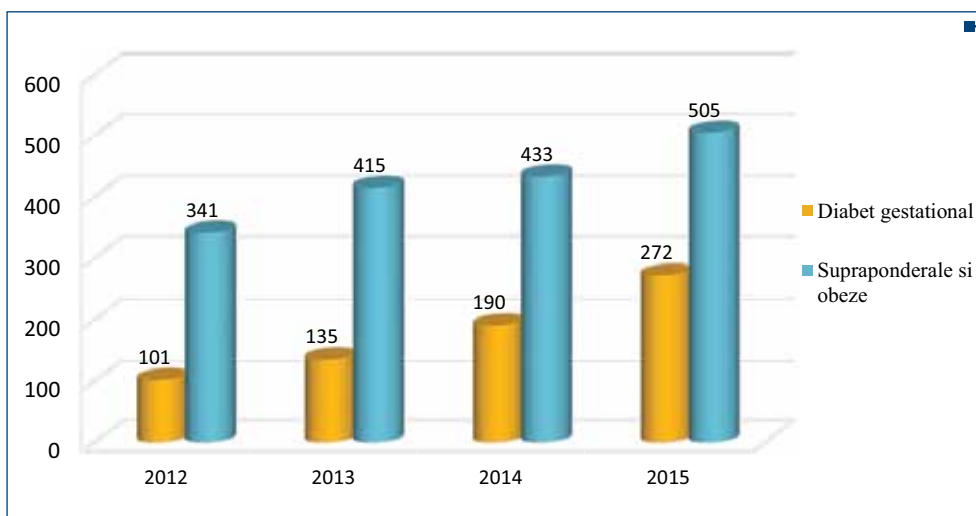


Figura 3. Situația pacientelor cu DGM și obezitate/supra-ponderale care au născut prin operație cezariană în SUUB între 2012-2015

Bibliografie

- Feil R, Fraga M. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet*, 2012; 13:97-109.
- NCD Risk Factor Collaboration și colab. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*, 2016; 387:10026:1377-96.
- Jarvie Eleanor, et al. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clin Sci*, 2010, 119.3:123-9.
- Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci*, 2009; 16:10:921-37.
- Abell, Sally K, et al. Inflammatory and other biomarkers: role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*, 2015; 16.6: 13442-73.
- Kane SC; DaSilva Costa F, Brennecke S. First trimester biomarkers in the prediction of later pregnancy complications. *BioMed Res Int*, 2014; 2014:6.
- Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF, 3rd; Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci*, 2009, 16:206-15.
- Denison FC, Roberts KA, Barr SM, Norman JE. Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. *Reprod*, 2010; 140:373-85
- Genc MR, Ford CE. The clinical use of inflammatory markers during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2010; 22:116-21.
- Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn*, 2014; 34:618-27.
- Akolekar R, Syngelaki A, Sarguis R, Zváncá M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*, 2011; 31:66-74.
- Cameron AJ, Welborn TA, Zimmet PZ, Dunsta DW, Owen N, Salmon J, Dalton M, Jolley D, Shaw JE. Overweight and obesity in Australia: The 1999-2000 Australian diabetes, obesity and lifestyle study (AusDiab). *Med J Aust*, 2003; 178:427-32.
- Williams MA, Giu C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89(5):2306-11.
- Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol*, 2008; 69:407-11.
- Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Menard J, Ardilouze JL, Perron P, Hivert MF. Lower adiponectin levels at first trimester of pregnancy are associated with increased insulin resistance and higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2013; 36:1577-83.
- Weerakiet S, Lertnarkorn K, Panburana P, Pitakitronakorn S, Vesathada K, Wansumrith, S. Can adiponectin predict gestational diabetes? *Gynecol Endocrinol*, 2006; 22:362-8.
- Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*, 2007; 178:1748-58.
- Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, Tuck SM, Szosland K, Bienkiewicz M, Vatis M, Lewinski A, Prelevic GM, Randevo HS. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: A comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*, 2007; 50:1033-7.
- Gkiomisi A, Makedou KG, Anastasilakis AD, Polyzos SA, Kourtis A, Gerou S, Gavana E, Dagklis T, Rousso D, Giannoulis C. Serum visfatin levels in women with and without gestational diabetes mellitus during pregnancy and postpartum. *Cytokine*, 2013; 61:127-32.
- Herrera E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development. A review. *Placenta*, 2002; 23(Suppl. A):S9-S19.