

Modificări metabolice și riscul de naștere prematură

Metabolic changes and the risk of preterm birth

Oana M. Bodean, Octavian Munteanu, Diana C. Secară, Monica M. Cîrstoiu

Departamentul de Obstetrică-Ginecologie al Spitalului Universitar de Urgență București

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

Abstract

Metabolic changes in pregnancy are physiologic and they are meant to create a new equilibrium between the mother and the fetus in order to afford a normal fetal development and favorable pregnancy outcome. The shift from physiological to pathological may sometimes happen very early, the progress of the pregnancy itself becoming very complicated and involving higher healthcare costs. For the moment, there is not enough data to allow the creation of a metabolic profile of a pregnant patient at risk for preterm birth. Also, there are few studies which try to demonstrate connections between preterm birth and elements of the metabolic syndrome that exist in early pregnancy (prior to 15 weeks of gestation). The aim of the present review is to describe some of the recent data on the importance of creating such metabolic profile and indentifying biological markers of the causes of preterm birth. This may be extremely helpful in screening, diagnosing and treating the causes and complications of this condition.

Keywords: preterm birth, metabolic syndrome, preeclampsia

Rezumat

Statusul gravidic implică, în mod fiziologic, modificări metabolice menite să permită susținerea și dezvoltarea sarcinii. Momentul trecerii de la fiziologic la patologic poate scăpa uneori din vedere, sarcina evoluând încă de timpuriu spre complicații, uneori redutabile, ce implică riscuri și costuri mari. În prezent nu există studii clare care să ofere un profil metabolic al gravidelor cu risc de naștere prematură. De asemenea, există puține studii care demonstrează o legătură între nașterea prematură și elemente ale sindromului metabolic prezente înainte de 15 săptămâni de gestație. Realizarea unui profil metabolic al acestor paciente ar putea permite realizarea unor teste screening, cu posibilitatea depistării precoce a gravidelor cu risc. În plus, identificarea unor biomarkeri ce țin și de alte cauze ale nașterii premature poate fi extrem de utilă pentru screeningul, diagnosticarea și prevenția acesteia. Scopul articolului de față este o trecere în revistă a datelor recente din literatura de specialitate legate de importanța creării unui asemenea profil metabolic și identificarea unor markeri biologici legați de cauzele nașterii premature.

Cuvinte-cheie: naștere prematură, sindrom metabolic, preeclampsie

Introducere

Definiții

Sindromul metabolic

Se definește ca fiind un ansamblu de factori de risc aterosclerotici printre care se numără: obezitatea abdominală (indice de masă corporală $>30 \text{ kg/m}^2$), niveluri crescute ale trigliceridelor serice (trigliceride $\geq 150 \text{ mg/dL}$), hipertensiune arterială (TA $\geq 130/\geq 85 \text{ mm Hg}$), niveluri scăzute ale HDL (HDL $< 50 \text{ mg/dL}$), rezistență crescută la insulină. Aceasta din urmă, asociată cu un regim de viață defectuos (dietă nesănătoasă, lipsa activității fizice), la care se adaugă factori genetici, reprezintă elementul central în patogeneza sindromului metabolic (International Diabetes Federation 2006). De asemenea, o caracteristică a acestui sindrom este inducerea unui grad de inflamație sistemică⁽¹⁻³⁾. La nivel mondial, obezitatea a atins proporții alarmante (peste 36% din populația adultă în Europa, peste 34% din populație în SUA)^(4,5). Statistic, se pare că prevalența obezității la femeile este de 24%⁽⁶⁾. Una din principalele complicații ale sindromului metabolic este diabetul zaharat de tip 2⁽⁷⁾. În cazul gravidelor, entitățile care pot complica o sarcină în care există sindrom metabolic sunt: diabet gestațional, nașterea unor feți cu greutate mică, naștere prematură, preeclampsie, hipertensiune arterială cronică sau alte boli cardiovasculare ce pot apărea post-partum sau ulterior pe parcursul vieții⁽⁸⁻¹²⁾.

Nașterea prematură

Conform OMS (Organizația Mondială a Sănătății), nașterea prematură (NP) se definește ca fiind nașterea unui făt viu

înainte de 37 de săptămâni complete de gestație sau la mai puțin de 259 de zile de la prima zi a ultimei menstruații. Subcategoriile, în funcție de vârsta gestațională, includ:

- ✓ NP foarte precoce (< 28 săptămâni gestaționale complete)
- ✓ NP precoce (între 28 și < 32 săptămâni gestaționale complete)
- ✓ NP tardivă (între 32 și < 37 săptămâni gestaționale complete)

La nivel mondial, frecvența nașterilor premature se situează între 5 și 18%, cu o rată de 1.5 milioane de copii născuți înainte de termen în fiecare an⁽¹³⁾.

Organizația Mondială a Sănătății a realizat în 2012 un raport global asupra nașterii premature și și-a propus ca scop scăderea ratei nașterilor premature la nivel mondial până în 2025 și scăderea mortalității fetale și materne ca urmare a nașterii înainte de termen și a complicațiilor legate de aceasta.

Nașterea prematură poate fi considerată ca fiind un adevărat "sindrom obstetrical major", caracterizându-se prin:

- ✓ etiologii multiple;
- ✓ fază preclinică lungă;
- ✓ este rezultatul unor multiple interacțiuni dintre substratul genetic și mediu.

Progresul în înțelegerea cauzelor nașterii premature se bazează pe cercetări ale unor ipoteze, iar găsirea unor soluții de prevenție și tratament este dificilă din cauza complexității problemei. Cele mai noi cercetări sunt cele de biologie celulară și moleculară de nivel înalt, prin tehnici

foarte avansate, acolo unde resursele și logistica o permit. Studiarea simultană a modificărilor la nivel de genom, transcriptom, proteom, lipidom și alți compuși biologici implicați în nașterea prematură are ca scop înțelegerea mecanismelor fiziopatologice ale acestui sindrom, cu încercarea de descoperire a unor markeri biologici utili pentru un screening cât mai timpuriu al acelor sarcini cu risc.

În tabelul 1 sunt prezentate prioritățile stabilite de Organizația Mondială a Sănătății referitoare la cercetarea asupra riscurilor de naștere prematură, cu scopul reducerii ratei acesteia la nivel mondial:

Screeningul are ca scop identificarea, în cadrul unei populații asimptomatice, a indivizilor cu risc crescut de a dezvolta o anumită patologie, bazându-se pe existența unor parametri ușor de măsurat, permițând compararea valorilor la subiecții afectați față de cei neafectați. Testele screening trebuie să fie ușor de aplicat unui număr mare de persoane, cu costuri mici și nu reprezintă teste de diagnostic.

În 2009, Chatzi și colab. descoperă o legătură între sindromul metabolic la debutul sarcinii (în medie, la 12 săptămâni de gestație) și riscul de naștere prematură (Studiul "Rhea" 2007-2009). Lotul de studiu a cuprins 1.317 gravide, care au fost urmărite pe parcursul întregii sarcini și cărora li s-au măsurat următorii parametri: trigliceride plasmatic, colesterol total, HDL și LDL colesterol, glicemie, insulinemie, valori tensionale, alături de date antropometrice (înălțime și greutate înainte de sarcină pentru calcularea BMI). Pentru a diagnostica sindromul metabolic, pacientele au trebuit să îndeplinească cel puțin 3 din următoarele criterii: indice de masă corporală >30 kg/m², trigliceride ≥150 mg/dL, HDL <50 mg/dL, glicemie à jeune ≤100 mg/dL, TA ≥130/≥85 mm Hg. Concluziile studiului au fost că prevalența sindromului metabolic în primul trimestru de sarcină este de 3,5%, cel mai important factor de risc pentru nașterea prematură (<37 de săptămâni) fiind hipertensiunea. De asemenea, gravidele cu sindrom metabolic au necesitat terminarea sarcinii prin operație cezariană sau prin declanșarea medicamentoasă a travaliului mai frecvent decât cele fără această afecțiune. Restricția de creștere intrauterină s-a corelat

și ea cu niveluri crescute ale insulinei și ale presiunii arteriale apărute din primele 15 săptămâni de sarcină. Gravidele cu preeclampsie au trebuit excluse, pentru evitarea unor confuzii privind riscul de naștere prematură⁽¹⁴⁾.

Un alt studiu, publicat recent (Puhkala și colab., 2013), pleacă de la faptul cunoscut că femeile cu istoric de diabet gestațional au risc crescut de a dezvolta diabet zahar de tip 2 și sindrom metabolic după naștere și ajunge la concluzia că pacientele care au niveluri crescute ale insulinei la debutul sarcinii și ulterior diabet gestațional vor dezvolta sindrom metabolic la un an post-partum⁽¹⁵⁾.

Studii asemănătoare întreprinse de Horvath și colab. (2009, 2013) au ajuns la aceeași concluzie: prezența sindromului metabolic în sarcină, încă din primul trimestru, se asociază cu complicații ale sarcinii (naștere prematură, restricție de creștere intrauterină, hipertensiune indusă de sarcină, preeclampsie)^(16,17).

Romero și colab. încearcă, prin studierea metabolicii lichidului amniotic uman, ale plasmei materne, urinii și lichidului cervico-vaginal, să ajute la înțelegerea metabolismului fătului și a mediului în care se dezvoltă acesta (lichid amniotic și membrane amniotice) atât în condiții fiziologice, cât și în prezența infecției intra-amniotice, cu scopul realizării unor teste rapide de identificare a pacientelor cu risc de naștere înainte de termen⁽¹⁸⁾.

În ceea ce privește preeclampsia, numeroase studii au încercat să găsească metode de screening în vederea depistării precoce a gravidelor cu risc crescut de a manifesta această complicație, care nu are o altă soluție decât terminarea cursului sarcinii, de cele mai multe ori prematur.

Preeclampsia

Este cea mai frecventă complicație medicală a sarcinii, afectând între 5 și 8% dintre femeile gravide. Se caracterizează prin: hipertensiune (>140/90 mm Hg), edeme și proteinurie (>0,3 g/24 h) instalate după 20 de săptămâni de gestație. Aceste criterii clasice de definire, bazate pe concepte vechi de mai bine de 50 de ani, sunt recent puse în discuție în vederea revizuirii, în urma descoperirilor moderne⁽¹⁹⁾.

Tabelul 1 Priorități în cercetare, pe parcursul sarcinii, cu scopul reducerii ratei nașterilor premature

Studii epidemiologice legate de:
■ Examinarea relațiilor dintre factorii de risc materni și nașterea prematură la nivel populațional (nutriție, infecții, vârstă, factori socio-demografici etc.)
Cercetări științifice asupra sarcinilor normale și patologice cu scopul:
■ Identificării cauzelor nașterii premature
■ Înțelegerii mecanismelor ce duc la declanșarea travaliului
■ Explorării determinantilor genetici ai nașterii premature și ai interacțiunilor dintre factorii de mediu și cei genetici, ce duc la un risc crescut de naștere prematură
■ Dezvoltarea unor teste screening simple, bazate pe descoperiri biologice și genetice, cu scopul identificării femeilor cu risc crescut de travaliu prematur și naștere prematură
■ Dezvoltarea unor mijloace solide de diagnostic, cu aplicabilitate universală

Tabel adaptat după: World Health Organization - Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth 2012

Mecanismele implicate în apariția preeclampsiei sunt numeroase, dar etiologia bolii nu este clară, dovezile acumulate până în prezent sugerând interacțiunea dintre factori placentari (hipoperfuzie/hipoxie placentară), modificări ale angiogenezei la nivel placentar, factori imunologici (răspuns inflamator sistemic matern exacerbă), factori genetici, eliberarea sistemică de material necrotic placentar și altele.

Complicațiile materne acute ale preeclampsiei pot fi: eclampsie, accident vascular cerebral, abrupcio placentae, coagulare intravasculară diseminată, sindrom HELLP (hemoliză, citoliză hepatică, trombocitopenie), hemoragii sau ruptură hepatică, edem pulmonar, sindromul de detresă respiratorie al adultului, insuficiență renală acută și deces. Datorită severității acestor redutabile complicații ale sarcinii, ce produc, în lume, peste 50.000 de decese materne anual, identificarea unor biomarkeri pentru screeningul cât mai precoce al preeclampsiei ar fi deosebit de utilă. Până în prezent, în literatura de specialitate sunt descriși o serie de potențiali markeri biochimici, printre care: PAPP-A (proteina plasmatică A asociată sarcinii), PIGF (factor de creștere placentară), inhibina A, sFlt-1 (tirozin-kinaza solubilă 1 fms-like) și alții (inconstant prezenți sau crescuți la gravidele care vor face preeclampsie comparativ cu celelalte) ^(20,21). Singurul marker de screening pentru preeclampsie valabil în acest moment este velocimetria Doppler a arterelor uterine. Combinarea informațiilor oferite de ecografia Doppler, unii dintre markerii de mai sus, alte valori paraclinice (enzime hepatice, proteinurie, acid uric, număr de trombocite, tensiune arterială medie) și alte particularități ale pacientei pot indica un risc individual de dezvoltare a preeclampsiei. În țara noastră și în lume există teste care încearcă, prin însumarea acestor date, să preconizeze evoluția spre preeclampsie a unor sarcini, dar valoarea lor rămâne încă scăzută. Spre exemplu, testul existent în România se bazează pe utilizarea sFlt-1 și PIGF, doi biomarkeri inovatori. Astfel, în preeclampsie, placenta eliberează disfuncțional factorul antiangiogenic tirozin-kinaza solubilă 1 fms-like (sFlt1) în concentrație mai mare decât placenta normală. Acesta se leagă la PIGF și este un antagonist pentru activitatea acestuia. În cazurile de rutină, testul ajută la identificarea acelor paciente care necesită o îngrijire deosebită. În cazurile critice, care prezintă un tablou clinic deosebit, aceste teste pot ajuta în stabilirea deciziei corecte și a timpului

optim pentru intervenție. Raportul sFlt-1/PIGF s-a dovedit mai semnificativ clinic decât determinarea lor individuală.

Împreună cu evaluarea stării generale, raportul sFlt-1/PIGF este un factor obiectiv în evaluarea suspiciunii de preeclampsie. Cercetări recente au arătat că valoarea raportului sFlt-1/PIGF poate fi asociată cu severitatea preeclampsiei, oferind o predicție pe termen scurt în privința duratei sarcinii, ceea ce ajută la identificarea femeilor la risc de naștere imediată (Verlohren et al.). Pentru măsurarea nivelurilor de PIGF și sFlt-1 există teste standardizate și automate disponibile la nivel global, pentru a asigura diagnosticul și monitorizarea corectă a preeclampsiei pe scară largă. Testul poate face diferența între femeile gravide cu o formă periculoasă, cu debut precoce de preeclampsie și femeile sănătoase, având o specificitate de 97% și o sensibilitate de 89%, și a primit aprobarea pentru utilizarea în laborator încă din 2009. Din păcate, aceste teste nu pot fi utilizate ca teste de screening.

Concluzii

În mod fiziologic, sarcina induce modificări metabolice multiple, asemănătoare cu cele din sindromul metabolic. Exacerbarea acestora sau preexistența unor componente ale sindromului metabolic poate duce la complicații majore pe parcursul perioadei de gestație, fiind implicate, printre altele, în fiziopatologia nașterii unor feți înainte de termen. Avem de-a face cu sindroame cu factori de risc multipli, pentru care se încearcă realizarea unor teste screening ușor de aplicat, cu scopul identificării cât mai precoce a pacientelor cu sarcini la risc. Din datele din literatura de specialitate reiese că, în ceea ce privește studierea preeclampsiei, s-au făcut numeroase progrese, însă un factor determinant clar al acestei complicații redutabile a sarcinii rămâne încă eluziv. În prezent, în România există un test care combină o serie de biomarkeri și care încearcă să stabilească un risc individual de dezvoltare a preeclampsiei. Din păcate, acest test nu are valoare de screening, necesitând ajustări și aplicarea pe un număr mai mare de paciente. De asemenea, nu există date suficiente despre implicațiile sindromului metabolic în sarcină, deși se observă că preexistența acestuia duce la o evoluție nefavorabilă a sarcinii, introducând gravida respectivă la categoria de sarcină cu risc. ■

Bibliografie

1. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., et al. - Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752.
2. Haffner S.M. - The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2006;97(2A):3A-11A.
3. Hotamisligil G.S. - Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-867.
4. Balkau B., Charles M.A., Drivsholm T., et al. - Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002;28(5):364-376.
5. Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Das U.N., et al. - The implications of anthropometric, inflammatory and glycaemic control indices in the epidemiology of the metabolic syndrome given by different definitions: a classification analysis. *Diabetes ObesMetab*. 2007;9(5):660-668.
6. Williams et al. - *Williams' s Obstetrics 23rd Edition*, McGraw Hill 2010;946-955.
7. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., et al. - The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2289-2304.
8. Catov J.M., Newman A.B., Roberts J.M., et al. - Preterm delivery and later maternal cardiovascular disease risk. *Epidemiology*. 2007;18(6):733-739.
9. Smith G.C., Pell J.P., Walsh D. - Pregnancy complications and maternal risk of ischemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet*. 2001;357(9273):2002-2006.
10. Catov J.M., Newman A.B., Roberts J.M., et al. - Association between infant birth weight and maternal cardiovascular risk factors in the health, aging, and body composition study. *Ann Epidemiology*. 2007;17(1):36-43.
11. Smith G.D., Sterne J., Tynelius P., et al. - Birth weight of offspring and subsequent cardiovascular mortality of the parents. *Epidemiology*. 2005;16(4):563-569.
12. Ehrenberg H.M., Iams J.D., Goldenberg R.L., et al. - Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):48-52.
13. World Health Organization - *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth* 2012.
14. Chatzi L., Plana E. - Metabolic Syndrome in Early Pregnancy and Risk of Preterm Birth. *American Journal of Epidemiology* 2009, Vol. 170, No. 7
15. Puhkala J., Kinnunen T. - Prevalence of Metabolic Syndrome One Year after Delivery in Finnish Women at Increased Risk for Gestational Diabetes Mellitus during Pregnancy. *Journal of Pregnancy, Hindawi Publishing Corporation, Volume 2013*.
16. Horvath B. et al. - Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Metab. Syndr. Relat. Disord*. 2013 Jun;11(3):185-8.
17. Horvath B. et al. - The metabolic syndrome and the risks of unfavorable outcome of pregnancy. *Orv. Hetil*. 2009 Jul 19;150(29):1361-5.
18. Romero R., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E. - Metabolomics in Premature Labor: A Novel Approach to Identify Patients at Risk for Preterm Delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 December ; 23(12): 1344-1359.
19. Staff A., Benton S. - Redefining Preeclampsia Using Placenta-Derived Biomarkers. *Hypertension* 2013;61:932-942.
20. Bari M., Peltecu G. - Current insights into the study and management of preeclampsia. *Ginecologie* Vol. 9 Nr. 31 (1/2013).
21. Reddy A., Suri S. - Maternal Circulating Levels of Activin A, Inhibin A, sFlt-1 and Endoglin at Parturition in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *PlosOne* Feb.2009, Vol 4, Issue 2.