

Hubert HURAS
 Joanna SPACZYŃSKA
 Anna GADAMER
 Małgorzata RADOŃ-POKRACKA

Wpływ zmian poziomów leptyny na ryzyko porodu przedwczesnego u pacjentek z nadmiernym BMI

An influence of changes in the levels of leptin on the risk of preterm delivery in patients with excessive BMI

Klinika Położnictwa i Perinatologii
 Uniwersytetu Jagiellońskiego
 Collegium Medicum w Krakowie
 Kierownik:
 Prof. UJ. dr hab. n. med. *Hubert Huras*

Dodatkowe słowa kluczowe:

Leptyna
 poród przedwczesny
 nadwaga
 otyłość

Additional key words:

Leptin
 premature birth
 overweight
 obesity

Wstęp. W literaturze spotkać można jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące roli leptyny w etiopatogenezie porodu przedwczesnego u ciężarnych z nadmiernym BMI. Celem pracy była ocena zależności pomiędzy poziomem leptyny a występowaniem objawów porodu przedwczesnego a także ocena zmian poziomu leptyny w zależności od BMI oraz wpływ leptyny na stan urodzeniowy noworodków określony według skali Apgar.

Materiał i metoda. Analizie prospektywnej zostały poddane dane uzyskane od 80 pacjentek hospitalizowanych w Oddziale Klinicznym Położnictwa i Perinatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Badanie miało charakter prospektywny i kohortowy. Do badania włączono ciężarne, w ciąży pojedynczej, u których stwierdzono wskaźnik BMI wyższy lub równy 25.

Wyniki. Stwierdzono znacząco wyższe poziomy leptyny w grupie pacjentek z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego i $BMI \geq 25$ w porównaniu do niższych wartości stężeń leptyny z grupie pacjentek z $BMI < 25$ ($p=0,01414$). Stwierdzono wyższe poziomy stężeń leptyny u pacjentek z $BMI \geq 25$ w porównaniu do pacjentek z $BMI < 25$ w grupach pacjentek rodzących o czasie (0,0492). Ciężarne z objawami porodu przedwczesnego i nadmiernym BMI miały wyższe poziomy leptyny niż kobiety rodzące o czasie z nieprawidłowym, nadmiernym BMI.

Wnioski. Stwierdzono wyższe poziomy stężenia leptyny w grupie pacjentek z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego w stosunku do grup kontrolnych, co może sprzyjać nasileniu stanu zapalnego będącego przyczyną wystąpienia objawów porodu przedwczesnego. Nie stwierdzono zależności pomiędzy zmianami poziomu leptyny w przebiegu ciąży a stanem urodzeniowym noworodków w oparciu o skalę Apgar.

Wstęp

Leptyna jest białkiem o ciężarze gatunkowym 16kDa, będącym produktem genu otyłości Ob (u ludzi – gen LEP), które krąży we krwi w formie wolnej (aktywnej) i formie

Introduction. In the literature are found in only a few reports on the role of leptin in the etiology of preterm birth in pregnant women with excessive BMI. The aim of the study was to evaluate the relationship between leptin levels and the prevalence of symptoms of preterm labor as well as assessment of changes in leptin levels depending on the BMI and the effect of leptin on the state of postnatal neonatal determined by Apgar scale. Material and method. Prospective analysis applied to the data obtained from 80 patients hospitalized in the Department of Obstetrics and Perinatology University Hospital in Cracow. The study was prospective and cohort. The study included pregnant single diagnosed with a BMI greater than or equal to 25.

Results. It had significantly higher levels of leptin in the group of patients with symptoms of pre-term labor and $BMI \geq 25$ compared to lower concentrations of leptin from the group of patients with a $BMI < 25$ ($p = 0.01414$). It has been found higher levels of plasma leptin in patients with $BMI \geq 25$ compared to patients with a $BMI < 25$, in the groups of patients during the nascent (0.0492).

Conclusions. Pregnant with symptoms of preterm labor and excessive BMI had higher levels of leptin than women giving birth on time with abnormal, excessive BMI. It was found higher levels of leptin in the group of patients with symptoms of pre-term labor in comparison to the control groups, which may favor the severity of inflammation which is the cause of the symptoms of preterm labor. There was no correlation between the changes in leptin levels during pregnancy and the state natal infants based on the Apgar scale.

związanej [1,2]. Leptyna jest produkowana w ponad 95% przez dojrzałe adipocyty tkanki tłuszczowej, jej niewielkie ilości są syntetyzowane także w innych narządach: żołądku, mięśniach, gruczole piersiowym

Adres do korespondencji:
 Prof. UJ. dr hab. n. med. Hubert Huras
 Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu
 Jagiellońskiego Collegium Medicum
 ul. Kopernika 23
 31-501 Kraków
 Tel. 12 424 84 12
 Faks: 12 424 85 43
 e-mail: piotr.ossowski@uj.edu.pl

[1]. Udowodniono możliwość syntezy leptyny i jej receptora w łożysku i niektórych nowotworach pochodzenia trofoblastycznego. U osób szczupłych większa część leptyny krąży w postaci związanej z białkami, natomiast u osób z otyłością większość leptyny krąży w postaci wolnej. Ilość syntetyzowanej leptyny, jej stężenie we krwi są bezpośrednio zależne od ilości komórek tkanki tłuszczowej [1]. Istnieje silna dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a ilością tkanki tłuszczowej w organizmie i wskaźnikiem masy ciała, przy czym kobiety mają znacznie wyższe stężenie leptyny niż mężczyźni. Mechanizm działania leptyny polega na hamowaniu przyjmowania pokarmu poprzez oddziaływanie na ośrodkowy układ nerwowy [2]. Zaburzenie syntezy leptyny powoduje wzmożone łaknienie oraz brak poczucia sytości pomimo przyjmowania pokarmu. Również leptynooporność skutkuje wystąpieniem otyłości, pomimo wysokiego poziomu leptyny we krwi [1,2]. Badania Tamasa i wsp. wykazały, że poziom leptyny jest najniższy we wczesnej ciąży, rośnie 2,7-razy w II trymestrze, osiąga plateau w III trymestrze i ulega gwałtownemu obniżeniu w ciągu pierwszej doby po odbytych porodzie do wartości obserwowanych przed ciążą [3]. Interesująca jest rola leptyny w występowaniu wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu (IUGR). U dzieci z IUGR dla których charakterystyczny jest wzrost ciała od pierwszych dni życia obserwuje się wyższe stężenie leptyny, utrzymujące się wiele lat, co może wynikać z nabytej przedporodowo leptynooporności i dysfunkcji tkanki tłuszczowej, co w konsekwencji prowadzi do wystąpienia zespołu metabolicznego i jego powikłań w późniejszym życiu [4]. Leptyna ma także swój udział w patogenezie stanu przedrzucawkowego u pacjentek z nadmierną masą ciała co wykazali w swoim badaniu Taylor BD i wsp. [5].

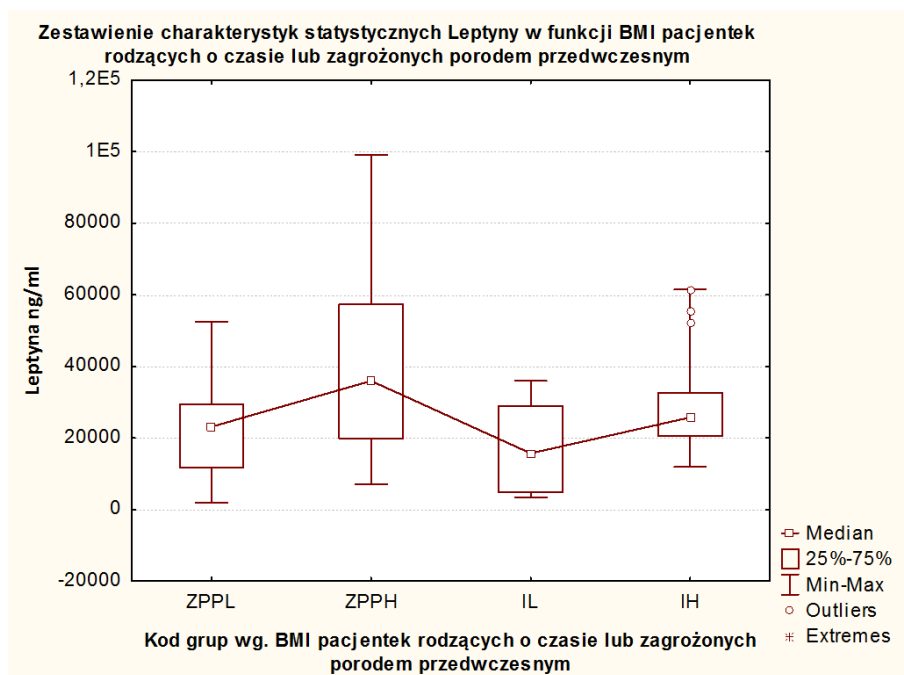
W literaturze spotkać można jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące roli leptyny w etiopatogenezie porodu przedwczesnego u ciężarnych z nadmiernym BMI.

Celem pracy była ocena zależności pomiędzy poziomem leptyny a występowaniem objawów porodu przedwczesnego a także ocena zmian poziomu leptyny w zależności od BMI. Analizie poddano również wpływ leptyny na stan urodzeniowy noworodków określony według skali Apgar.

Material i metodyka

Analizie prospektywnej zostały poddane dane uzyskane od 80 pacjentek hospitalizowanych w Oddziale Klinicznym Położnictwa i Perinatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Badanie miało charakter prospektywny i kohortowy. Do badania włączono ciężarne, w ciąży pojedynczej, u których stwierdzono wskaźnik BMI wyższy lub równy 25. Na przeprowadzenie badania została uzyskana zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. W zależności od obliczonego BMI zostały utworzone 4 grupy pacjentek (80 osób):

1. pacjentki z nieprawidłowym BMI, (BMI większe lub równe 25) u których wystąpiły objawy zagrażającego porodu przedwczesnego (n=20). W tej grupie wszystkie pacjentki



Rycina 1

Zależność pomiędzy poziomami leptyny w zależności od BMI w poszczególnych grupach badanych.

The relationship between the levels of leptin according to the BMI in the individual study groups.

Zagrażający poród przedwczesny (ZPP) i BMI <25; Kod: ZPPL	Poród o czasie i BMI <25; Kod: IL
Zagrażający poród przedwczesny (ZPP) i BMI ≥25; Kod: ZPPH	Poród o czasie i BMI ≥25; Kod: IH

poddane hospitalizacji i leczeniu zostały wypisane z Oddziału z ciążą żywą utrzymaną.

2. pacjentki z nieprawidłowym BMI (BMI większe lub równe 25), które urodziły o czasie (n=20).

3. Pacjentki z prawidłowym BMI (BMI mniejsze od 25), u których wystąpiły objawy zagrażającego porodu przedwczesnego (n=20). W tej grupie wszystkie pacjentki poddane hospitalizacji i leczeniu zostały wypisane z Oddziału z ciążą żywą utrzymaną.

4. pacjentki z prawidłowym BMI (BMI mniejsze od 25), które urodziły o czasie (n=20).

Poziom leptyny oznaczono jednorazowo w trakcie hospitalizacji u wszystkich pacjentek z poszczególnych grup. U pacjentek będących w terminie porodu poziom leptyny oznaczono przed porodem, natomiast u pacjentek z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego przed podaniem sterydów celem stymulacji dojrzewania płuc płodu. Analizie poddano także dane położnicze dotyczące sposobu zakończenia ciąży oraz noworodka - stan urodzeniowy w oparciu o skalę Apgar.

Wyniki

Test ANOVA Kruskala-Wallisa wykazał istotne różnice w poziomach leptyny pomiędzy grupami z istotnością $p = 0,0171$. Stwierdzono znacząco wyższe poziomy leptyny w grupie pacjentek z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego i BMI ≥25 w porównaniu do niższych wartości stężeń leptyny z grupie pacjentek z BMI <25 ($p=0,01414$). Ponadto stwierdzono wyższe poziomy stężenie leptyny u pacjentek z BMI ≥25 w porównaniu do pacjentek z BMI <25 w grupach pacjentek rodzących o cza-

sie (0,0492). Ciężarne z objawami porodu przedwczesnego i nadmiernym BMI miały wyższe poziomy leptyny niż kobiety rodzące o czasie z nieprawidłowym, nadmiernym BMI. Analizując sposób zakończenia ciąży wykazano, że 70 % ciężarnych urodziło drogami natury. Przebieg odbytych porodów i cięć cesarskich był bez powikłań. W przeprowadzonym badaniu wszystkie noworodki poddane analizie urodzone zostały o czasie w stanie ogólnym dobrym. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy poziomem leptyny a oceną stanu ogólnego noworodka w oparciu o skalę Apgar.

Omówienie

Wyniki przeprowadzonego badania wskazują na wyższe poziomy leptyny w surowicy krwi pacjentek z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego z BMI wyższym lub równym 25. Niezależnie jednak od wyniku pomiaru BMI, poziomy leptyny w grupie pacjentek z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego były istotnie statystycznie wyższe od poziomów leptyny mierzonych w grupie pacjentek, które rodziły o czasie. Należy zauważyć, że pomiary poziomów leptyny w grupie pacjentek z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego zostały dokonane przed ewentualnym podaniem betametazonu lub deksametazonu. O'Connor DM i wsp. zauważają, że stosowanie leków stymulujących dojrzewanie płuc płodu może wpływać na utrzymywanie się podwyższonego poziomu leptyny [6]. Według Sinha NK i wsp. stężenie leptyny bezpośrednio koreluje z masą tkanki tłuszczowej: rośnie z przybieraniem na wagę i gwałtownie spada wraz ze zmniejszaniem się masy ciała [7].

Zhang Y i wsp. przypuszczają, że przyczyną wzrostu stężenia leptyny w ciąży może być istotny przyrost masy tkanki tłuszczowej [8]. El Rafei R i wsp. zauważyli, że istotnym czynnikiem wpływającym na ryzyko porodu przedwczesnego jest także przyrost masy ciała matki w trakcie ciąży - w wynikach badań podają, że wysoki przyrost masy ciała zwiększa ryzyko SGA a także porodu przedwczesnego u matek z normalną masą ciała przed ciążą natomiast u kobiet otyłych wysoki BMI zwiększa ryzyko SGA i porodu przedwczesnego [9]. Kirchgessner T i wsp. wykazali, że podwyższone stężenie leptyny, może mieć wpływ na wytworzenie uogólnionego stanu zapalnego manifestującego się zwiększeniem stężenia takich cytokin jak interleukina 1, interleukina 6 i TNF α między innymi w krążeniu ciężarnej i łożysku co może stymulować czynność skurczową macicy [10]. Problem udziału leptyny w etiopatogenezie porodu przedwczesnego u pacjentek z nieprawidłowym BMI wydaje się być bardzo skomplikowany i wymagający większej ilości badań prospektywnych ponieważ istnieje wiele czynników mogących mieć wpływ na podniesione ryzyko porodu przedwczesnego u pacjentek z nadmiernym BMI. Podobnego zdania są Komiński MA i wsp., którzy wykazali dodatni trend bez istot-

ności statystycznej pomiędzy zwiększonym poziomem leptyny a występowaniem porodu przedwczesnego [11]. Przeprowadzone badanie w naszym ośrodku potwierdza udział leptyny w etiopatogenezie porodu przedwczesnego.

Wnioski

1. Stwierdzono wyższe poziomy stężenia leptyny w grupie pacjentek z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego w stosunku do grup kontrolnych, co może sprzyjać nasileniu stanu zapalnego będącego przyczyną wystąpienia objawów porodu przedwczesnego.

2. Nie stwierdzono zależności pomiędzy zmianami poziomu leptyny w przebiegu ciąży a stanem urodzeniowym noworodków w oparciu o skalę Apgar.

Piśmiennictwo

1. **Michalak M, Poniedziałek-Czajkowska E, Michałowska A:** Adipokiny i ich rola w medycynie perinatalnej. w: Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Zespół metaboliczny u kobiet – problem interdyscyplinarny. Oddział Lubelski polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej, Lublin 2010.
2. **Iciek R:** Polimorfizm genu leptyny i jej receptora w ciąży powiklanej cukrzycą typu 1. Rozprawa doktorska. Uniwersytet medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2010.
3. **Tamas P, Suljok E, Szabo I, Vizer M, Ertl T, Ra-**

scher W: Changes of maternal serum leptin levels during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1998; 46: 169-177.

4. **Shroff MR, Holzman C, Tian Y, Evans RW:** Mid-pregnancy maternal leptin levels, birthweight for gestational age and preterm delivery. *Clin Endocrinol.* 2013; 78: 607-613.
5. **Taylor BD, Ness RB, Olsen J, Hougaard DM:** Serum leptin measured in early pregnancy is higher in women with preeclampsia compared with normotensive pregnant women. *Hypertension* 2015; 65: 594-599.
6. **O'Connor DM, Blache D, Hoggard NI, Brookes E, Wooding FB. et al:** Developmental control of plasma leptin and adipose leptin mRNA in the ovine fetus during late gestation: role of glucocorticoids and thyroid hormones. *Endocrinology* 2007; 148: 3750-3757.
7. **Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman MI, Kriaiucianus A, Stephens TW. et al:** Nocturnal rise of leptin in lean, obese and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest.* 1996; 97:1344-1347.
8. **Zhang Y, Proenca R, Maffei M:** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
9. **El Rafei R, Abbas HA, Charafeddine L, Nakad P, Al Bizri A. et al:** Association of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with preterm births and fetal size: an observational study from Lebanon. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015 Oct 15.
10. **Kirchgessner T, Uysal K, Wiesbrock S I, Marino MW, Hotamisligil GS:** Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest.* 1997; 100: 2777-2782.
11. **Komiński MA, Gambala CT, Sutherland M, Vardy K:** Adipokins in pregnancies at risk of preterm delivery. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32: 78-81.