

Postrzeganie zespołu metabolicznego przez ginekologa-położnika

Lubna Pal, MBBS, MRCOG, MS

U kobiet z zespołem metabolicznym zajście w ciążę, a następnie jej utrzymanie, może być trudne. Co więcej, następstwa zespołu metabolicznego mogą być o wiele bardziej podstępne i dalekosiężne, ponieważ nowe dane wiążą kilka chorób występujących w wieku dorosłym z ekspozycją *in utero* na nieprawidłowe matczyne środowisko metaboliczne.

Klinicyści reprezentujący różne dyscypliny zdają sobie dobrze sprawę z sercowo-naczyniowych implikacji zespołu metabolicznego oraz jego związku z rozwojem cukrzycy.¹ Mimo że wciąż nie zostały wyjaśnione pewne kontrowersje dotyczące możliwych implikacji tego, co zawiera się w pojęciu zespołu metabolicznego, żadnych wątpliwości nie budzą niekorzystne następstwa zdrowotne poszczególnych metabolicznych czynników ryzyka, których wspólne występowanie definiuje zespół metaboliczny.² My, ginekolodzy-położnicy, od dawna odgrywamy ważną rolę w podstawowej opiece zdrowotnej oraz prewencji u kobiet. Nigdy jednak nasza odpowiedzialność i rola jako strażników zdrowia obecnych i przyszłych pokoleń nie była tak wyraźna jak obecnie. Celem tego artykułu jest zwiększenie świadomości praktykujących ginekologów-położników w aspekcie licznych, niekiedy subtelnych, a czasami jawnych aspektów chorobowości, na którą narażone są kobiety z cechami zespołu metabolicznego. Zdając sobie sprawę z tych zagrożeń, możemy im niezwłocznie przeciwdziałać, wykorzystując odpowiednio

ukierunkowane strategie terapeutyczne o udowodnionej wartości, aby w ten sposób przyczynić się do zmniejszenia populacyjnego obciążenia tymi chorobami.

W miarę jak na całym świecie następuje eskalacja problemu otyłości i związanych z nią chorób, uzyskiwane są nowe dane wskazujące, że profil metaboliczny matki wpływa na stan zdrowia jej przyszłego dziecka.^{2,3} W tym kontekście otrzeźwiająco jest uświadomienie sobie nie tylko odpowiedzialności, jaką ponosimy wobec naszych ciężarnych pacjentek, ale również tego, jak krótkowzroczni byliśmy, koncentrując się tylko na stanie metabolicznym matki, nie dostrzegając ryzyka metabolicznego, które matki mogą przekazywać następnemu pokoleniu, mimo że wynikające z tego zagrożenia zdrowia dorosłego już potomstwa mogą ujawniać się dopiero po wielu latach.

Zespół metaboliczny z perspektywy ginekologicznej

Zaburzenia czynności rozrodczej, niepłodność i straty ciąży. Od dawna wiemy, że otyłość wpływa na fizjologię rozrodu. Dobrym przykładem jest zależność między momentem wystąpienia pierwszej miesiączki u młodej kobiety a osiągnięciem przez nią krytycznej masy ciała.⁴ Skrajnymi prze-

jawami zależności między zespołem metabolicznym a zaburzoną fizjologią rozrodu są niepłodność owulacyjna oraz zespół policystycznych jajników.⁵ Otyłość u dzieci związana jest z wczesnym rozpoczęciem miesiączkowania oraz ryzykiem zespołu metabolicznego w dzieciństwie. Nowe dane wskazują, że nadmierna masa ciała w dzieciństwie jest również czynnikiem ryzyka rozwoju zespołu policystycznych jajników w okresie dorastania.⁶ Związane z otyłością cykle bezowulacyjne przyczyniają się do nieprawidłowych krwawień z macicy, które są częstą przyczyną wizyt u ginekologów oraz zabiegów ginekologicznych.^{7,8} Do dysfunkcji owulacyjnej i menstruacyjnej związanej z nadmierną masą ciała i insulinoopornością dochodzą trudności z zajściem w ciążę oraz zwiększone ryzyko poronienia u kobiet z cechami zespołu metabolicznego.^{9,10} Reprodukcyjne reperkusje zespołu metabolicznego i otyłości nie są nieodwracalne. Zmniejszenie masy ciała może pozwolić na normalizację cykli miesięcznych i naturalne zapłodnienie,¹¹ a ryzyko poronienia u kobiet z zespołem policystycznych jajników można zmniejszyć, stosując leki uwrażliwiające tkanki na działanie insuliny, na przykład metforminę.⁹

Nowotwory. U kobiet z otyłością związaną z zespołem metabolicznym do-

Dr Pal, Assistant Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, Ct.

brze znanym zjawiskiem jest zwiększone ryzyko proliferacyjnych patologii endometrium, w tym rozrostu, polipów oraz gruczolakoraka. Do czynników ryzyka rozwoju raka endometrium należą hiperinsulinemia, hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze, otyłość, a nawet zaburzenia lipidowe.¹² Wskazuje się również na możliwą przyczynową rolę metabolicznych czynników ryzyka w występowaniu raka jelita grubego oraz raka piersi.^{12,13} Ponieważ nasze otyłe pacjentki ginekologiczne są bardziej zagrożone rakiem piersi i endometrium, musimy sumiennie wdrażać strategię ukierunkowanego nadzoru onkologicznego w celu wykrywania tych nowotworów złośliwych u kobiet w każdym wieku z cechami zespołu metabolicznego.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa. Napisano już bardzo wiele na temat zależności między otyłością a żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE), zwłaszcza w kontekście ciąży, stosowania środków hormonalnych oraz operacji ginekologicznych. Nadmierna masa ciała jest czynnikiem ryzyka zarówno pierwszego, jak i kolejnego incydentu VTE,¹⁴ a inne metaboliczne czynniki ryzyka, poza otyłością, również są czynnikami ryzyka VTE.¹⁵ W badaniu kliniczno-kontrolnym obejmującym 208 Kореanek i Kореańczyków z VTE oraz 300 osób w grupie kontrolnej czynnikami pozwalającymi przewidywać chorobę, niezależnie od wskaźnika masy ciała (BMI), były zmniejszone stężenie cholesterolu we frakcji lipoprotein dużej gęstości (HDL) (u kobiet <40 mg/dl) (OR 1,99, 95% PU 1,17-3,39) oraz zwiększone stężenie glukozy na czczo (>110 mg/dl) (OR 2,31, 95% PU 1,35-3,94).¹⁶ A zatem, mimo iż ginekolodzy są dość uwarżliwieni na ryzyko VTE u otyłych pacjentek leczonych chirurgicznie, nie każdy ginekolog może w dostatecznym stopniu zdawać sobie sprawę z tego, że poszczególne metaboliczne czynniki ryzyka również wiążą się ze zwiększonym ryzykiem VTE.

Obciążenia metaboliczne, zaburzenia snu i jakość życia. Nowe dane wskazują na złożone zależności między zespołem metabolicznym a ob-

TABELA 1

Zespół metaboliczny i związane z nim metaboliczne czynniki ryzyka

Zespół metaboliczny*

Zaburzona homeostaza glukozy

- Cukrzyca
- Nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo lub upośledzona tolerancja glukozy
- Stosowanie leków hipoglikemizujących

Zaburzenia lipidowe

- Zwiększone stężenie triglicerydów (≥ 150 mg/dl)
- Obniżone stężenie cholesterolu HDL (<50 mg/dl)

Otyłość

- Obwód pasa >88 cm u kobiet (>80 cm u Azjatek)

Nadciśnienie tętnicze

- Ciśnienie tętnicze >130/85 mm Hg
- Stosowanie leków hipotensyjnych

Metaboliczne czynniki ryzyka**

Hiperglikemia	Środowisko prozapalne
Hiperinsulinemia	Otyłość
Zaburzenia lipidowe	Nadciśnienie tętnicze

HDL – lipoproteiny o dużej gęstości.

*Rozpoznanie zespołu metabolicznego można ustalić w przypadku obecności dowolnych dwóch spośród powyższych kryteriów.

**Metaboliczne czynniki ryzyka mają niekorzystne implikacje dla zdrowia.

turacyjnym bezdechem podczas snu, który jest czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.¹⁷ Obturacyjny bezdech podczas snu, opisywany zarówno u otyłych, jak i szczupłych kobiet z zespołem policystycznych jajników,¹⁸ uważa się za jedną z przyczyn, a zarazem konsekwencję, i insulinooporności. Tę pierwszą zależność ilustruje zmniejszenie insulinooporności wywołanej przez obturacyjny bezdech podczas snu, które uzyskuje się dzięki wspomaganemu wentylacji, polegającemu na oddychaniu pod ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych,¹⁹ natomiast za istnieniem również odwrotnej zależności przemawia zmniejszenie nasilenia obturacyjnego bezdechu podczas snu wywołanego przez insulinooporność, które można uzyskać przez stosowanie leków uwrażliwiających tkanki na działanie insuliny.²⁰

Klinicznie jawna depresja znacznie zwiększa łączne obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Opisywano wprawdzie związek między otyłością a depresją, ale dane na ten temat są rozbieżne.²¹ Tę niespójność może właśnie tłumaczyć płęć żeńska, ponieważ

u kobiet częściej obserwuje się zgodne współwystępowanie depresji i otyłości.²² W populacyjnej analizie grupy kobiet w Stanach Zjednoczonych, które uczestniczyły w badaniu National Health and Nutrition Examination Survey w 2005 lub 2006 roku, wskaźnik masy ciała wykazywał dodatni związek z prawdopodobieństwem występowania umiarkowanej lub ciężkiej depresji.²³

Mimo że niektórzy badacze wyrażali pogląd, że to właśnie otyłość jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do stresu psychologicznego i gorszej jakości życia, inni stwierdzili zależność między ogólnym pogorszeniem jakości życia w związku z kwestiami zdrowotnymi a poszczególnymi metabolicznymi czynnikami ryzyka.²⁴

Zespół metaboliczny oraz metaboliczne czynniki ryzyka z perspektywy położniczej

Istnieje korelacja między metabolicznymi czynnikami ryzyka i zespołem metabolicznym a powikłaniami ciąży. Wśród czynników ryzyka stanu przedrzucawkowego zidentyfikowano

TABELA 2

Częste pozasercowe zagrożenia zdrowotne związane z zespołem metabolicznym

Pacjentki ginekologiczne

Zaburzenia funkcji rozrodczych^{7,9}

- Cykle oligoowulacyjne i bezowulacyjne
- Zmniejszenie płodności
- Ryzyko poronień

Patologia endometrium¹³

- Hiperplazja/polipy

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa¹⁴⁻¹⁶

Choroby wątroby i dróg żółciowych¹¹

- Kamica żółciowa
- Niealkoholowe stłuszczenie wątroby

Zaburzenia snu/bezdech podczas snu¹⁷⁻²⁰

Problemy dermatologiczne³⁴

- Rogowacenie ciemne
- Trądzik
- Hirsutyzm
- Brodawki starcze
- Żółtaczki

Pacjentki położnicze²⁵⁻³⁰

Zaburzona homeostaza glukozy

Stan przedrzucawkowy

Makrosomia płodu i związane z tym zagrożenia

Zwiększone ryzyko wystąpienia pewnych stanów w przypadku narażenia płodu *in utero* na działanie metabolicznych czynników ryzyka^{2,3}

Zespół metaboliczny

Otyłość

Cukrzyca

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Nowotwory^{12,13}

- Rak endometrium
- Rak piersi
- Rak jelita grubego

Zapalenie trzustki¹¹

Depresja/pogorszenie jakości życia²¹⁻²⁴

Żółtaczka noworodków

Urodzenia martwe

Porody operacyjne i urazy położnicze

Kluczowe zagadnienia

- Nowe dane wskazują, że profil metaboliczny matki wpływa na stan zdrowia jej przyszłego dziecka.
- Wydaje się, że hipertriglicydemia u matki jest niezależnym czynnikiem ryzyka stanu przedrzucawkowego.
- Nowe dane wskazują na złożone zależności między zespołem metabolicznym a obturacyjnym bezdechem podczas snu, który jest czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.
- Karmienie piersią oraz czas trwania laktacji mogą być czynnikami zmniejszającymi ryzyko zespołu metabolicznego.

ciała, jej przyrostu, masy łożyska oraz występowania cukrzycy ciążowej. Oznacza to, że u kobiet z metabolicznymi czynnikami ryzyka, które wspólnie składają się na zespół metaboliczny, nie tylko obserwuje się zwiększone ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego w ciągu całego życia, ale również krótkoterminowe ryzyko położnicze wcale nie jest u nich takie błahe.

Położnicy muszą też śledzić pojawiające się nowe dane na temat wielokierunkowych korzyści z karmienia piersią. Karmienie piersią w wywiadzie oraz czas trwania laktacji mogą być czynnikami zmniejszającymi ryzyko zespołu metabolicznego i niealkoholowego stłuszczenia wątroby.^{31,32} To, jak długo matka karmi piersią, może więc okazać się strategią kardioprotekcyjną u kobiet z grupy ryzyka przyszłej choroby układu sercowo-naczyniowego.

Ryzyko metaboliczne jest przekazywane przez matkę potomstwu

Jak stwierdzono wyżej, odpowiedzialność ginekologów-położników jako strażników zdrowia obecnych i przyszłych pokoleń nie może być bardziej oczywista. Z ekspozycją *in utero* na matczyne metaboliczne czynniki ryzyka można powiązać wiele różnych chorób. Taka zależność pojawia się w patofizjologii otyłości w dzieciństwie, dziecięcego zespołu metabolicznego, zaburzeń lipidowych oraz chorób układu sercowo-naczyniowego.^{2,3,33}

Podsumowując, odpowiedzialność położnika nie kończy się wraz z niepowikłanym urodzeniem dziecka, a odpowiedzialność ginekologa wraz z corocznymi badaniami ginekologicznymi. Po pierwsze, musimy zdawać sobie sprawę z tego, że ciężarne z metabolicznymi czynnikami ryzyka – a także ich nienarodzone dzieci – stanowią zagrożoną populację, która odniesie korzyść ze ściślejszego nadzoru położniczego i pediatrycznego. Nasze pacjentki potrzebują – i na to zasługują – ukierunkowanego poradnictwa dotyczącego korzyści

otyłość, insulinooporność, zaburzenia lipidowe, a ostatnio również obturacyjny bezdech podczas snu.²⁵⁻²⁷ Wydaje się, że hipertriglicydemia u matki, będąca jednym z czynników ryzyka składających się na zespół metaboliczny, jest niezależnym czynnikiem ryzyka stanu przedrzucawkowego.²⁸ Otyłość i insulinooporność

u matki zwiększają ryzyko makrosomii płodu oraz związanych z nią powikłań w stopniu wykraczającym poza ryzyko wynikające z hiperglikemii i cukrzycy indukowanej ciążą.²⁹ W jednym z badań wysokie stężenie insuliny oraz zmniejszone cholesterolu HDL zwiększały ryzyko makrosomii niezależnie od wskaźnika masy

zdrowotnych wynikających z laktacji, a także dalszego zachęcania do karmienia piersią i odpowiedniego wsparcia w okresie poporodowym. Większe zaangażowanie położników w tę kwestię, również w postaci bardziej sformalizowanej współpracy z organizacjami propagującymi karmienie piersią, takimi jak La Leche League w Stanach Zjednoczonych, zachęci pacjentki do wytrwałości w próbach karmienia piersią i przyczyni się do wydłużenia czasu karmienia piersią, a strategie te przynioszą długoterminowe korzyści zdrowotne jednocześnie dwóm pokoleniom!

Metaboliczne czynniki ryzyka zidentyfikowane u pacjentki ginekologicznej powinny również prowadzić do energicznych działań mających na celu modyfikację stylu życia, redukcję masy ciała oraz poprawę statusu metabolicznego. Takie postępowanie jest szczególnie ważne u kobiet w wieku rozrodczym, które rozważają zajście w ciążę. W tej grupie ko-

rzystniejsze środowisko metaboliczne stwarza nadzieję uzyskania korzystnego wpływu na stan zdrowia dwóch pokoleń. Pomimo ogromu wyzwań związanych z globalną epidemią otyłości wspólne działania stwarzają realną szansę powstrzymania narastającej fali otyłości, jej powikłań i chorób współistniejących. Pracując razem, lekarze zajmujący się zdrowiem kobiet mogą naprawdę osiągnąć te ambitne cele.

Contemporary OB/GYN, Vol. 54, No. 10, October 2009, p. 50.
A look at metabolic syndrome through the lens of an ob/gyn.

PIŚMIENNICTWO

1. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-2497.
2. Väärasmäki M, Pouta A, Elliot P, et al. Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in a general-population birth cohort. Am J Epidemiol. 2009;169:1209-1215. Epub 2009 Apr 10.
3. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. Diabetes Care. 2008; 31:340-346. Epub 2007 Nov 13.
4. Baker ER. Body weight and the initiation of puberty. Clin Obstet Gynecol. 1985;28:573-579.
5. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes. 1989;38:1165-1174.
6. Littlejohn EE, Weiss RE, Deplewski D, et al. Intractable early childhood obesity as the initial sign of insulin resistant hyperinsulinism and precursor of polycystic ovary syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007;20:41-51.
7. Zain MM, Norman RJ. Impact of obesity on female fertility and fertility treatment. Womens Health (Lond Engl). 2008;4:183-194.
8. Goodman A. Abnormal genital tract bleeding. Clin Cornerstone. 2000;3:25-35.
9. Diejomaoh M, Jirous J, Al-Azemi M, et al. Insulin resistance in women with recurrent spontaneous miscarriage of unknown aetiology. Med Princ Pract. 2007;16:114-118.
10. Nawaz FH, Khalid R, Naru T, et al. Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? J Obstet Gynaecol Res. 2008;34:832-837.
11. Frigg A, Peterli R, Peters T, et al. Reduction in comorbidities 4 years after laparoscopic adjustable gastric banding. Obes Surg. 2004;14:216-223.
12. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. Eur J Cancer. 2008;44:293-7. Epub 2007 Dec 4.
13. Papaioannou S, Tafettas J. Anovulation with or without PCO, hyperandrogenaemia and hyperinsulinaemia as promoters of endometrial and breast cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009 Mar 3. [Epub ahead of print]
14. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. Arch Intern Med. 2008;168:1678-1683.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str 72