

JOANNA KRZEMIENIEWSKA¹, MARIAN GRYBOŚ¹, JOLANTA STACHERZAK-PAWLIK²,
ANDRZEJ WILCZYŃSKI¹, ANNA GRYBOŚ-JAGIELSKA³, MIECZYŚŁAW WOŹNIAK²

Przemiana lipidowa u ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym po zastosowaniu tokolizy

Lipid Metabolism in Pregnant Women with High Risk of Preterm Delivery Treated with Tocolytic Therapy

¹ I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa AM we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Analityki Medycznej AM we Wrocławiu

³ Zakład Specjalności Zawodowych Katedry Pielęgniarstwa Klinicznego Wydziału Zdrowia Publicznego
AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. Celem terapii tokolitycznej jest zahamowanie akcji skurczowej macicy w przypadku zagrożenia przedwczesnym porodem. Leki tej grupy mogą powodować zmiany w gospodarce węglowodanowej i lipidowej.

Cel pracy. Prowadzone badania mają na celu ustalenie, czy terapia tokolityczna ma wpływ na podstawowe wskaźniki gospodarki lipidowej w ciąży patologicznej.

Materiał i metody. Grupa badana to 43 kobiety leczone fenoterolem z powodu zagrażającego przedwczesnego porodu, grupa kontrolna to 37 kobiet z fizjologicznym przebiegiem ciąży. Oznaczano stężenie fosfolipidów, cholesterolu całkowitego i związanego z frakcjami HDL i LDL oraz trójglicerydów. Wykonano rozdział elektroforetyczny lipoprotein surowicy krwi na płytkach agarozowych.

Wyniki. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupą badaną a kontrolną w podstawowych wskaźnikach biochemicznych gospodarki lipidowej. Stwierdzono statystycznie istotne podwyższenie procentowej zawartości frakcji lipoprotein α oraz obniżenie zawartości frakcji lipoprotein pre- β w lipidogramie ciężarnych pod wpływem terapii tokolitycznej.

Wnioski. Podwyższenie zawartości frakcji lipoprotein α sugeruje zmniejszenie ryzyka zachorowania na chorobę niedokrwienną serca u pacjentek przyjmujących fenoterol (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 3, 491–495).

Słowa kluczowe: fenoterol, tokoliza, lipidy, porody przedwczesne.

Abstract

Background. The purpose of tocolytic therapy is the inhibition of uterus action and prevent of preterm delivery. This medication could affect the carbohydrate and lipid metabolism.

Objectives. The present study was designed to find out if tocolytic therapy would influence the basic parameters of lipid metabolism during pathological pregnancy.

Material and Methods. Serum phospholipids, total cholesterol, HDL- and LDL-bound cholesterol, and serum lipoprotein fractions after agarose electrophoresis were determined in the group of 43 women in third trimester of pregnancy with imminent preterm labor under tocolytic therapy and 37 women in third trimester of physiological pregnancy.

Results. We have not found the distinct, statistically significant differences in biochemical parameters of lipid metabolism between the group of pregnant women treated with fenoterol and non treated. We have found the statistically significant increase of alpha-lipoprotein fraction and decrease of pre-beta-lipoprotein fraction in serum lipidogram after agarose electrophoresis.

Conclusions. Elevated level of alpha-lipoproteins fraction in lipidogram have suggested a reduced risk of development of atherosclerosis in patients under tocolytic therapy (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 3, 491–495).

Key words: fenoterol, tocolysis, lipids, preterm delivery.

Mimo istotnego postępu, jaki dokonał się w położnictwie w ostatnich latach, wcześniactwo nadal jest bardzo istotnym problemem medycznym i społecznym [1].

Lekiem często stosowanym w przypadkach zagrażającego porodu przedwczesnego jest bromowodorek fenoterolu, który należy do grupy β_2 -sympatykomimetyków [2]. Celem terapii tokiolitycznej jest zahamowanie czynności skurczowej macicy [3]. Stosowanie β -mimetyków u kobiet ciężarnych z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego niesie ze sobą ryzyko powikłań. Leki tej grupy pogarszają tolerancję węglowodanów, powodując zmiany w gospodarce węglowodanowej i lipidowej [4]. Fenoterol działa hiperglikemicznie, dlatego podając ten lek kobietom ciężarnym chorującym na cukrzycę z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego należy wziąć pod uwagę możliwość rozwoju hiperglikemii pod wpływem wdrożonego leczenia [5].

W okresie ciąży zmieniają się wszystkie podstawowe wskaźniki gospodarki lipidowej. Wzrasta stężenie lipidów i lipoprotein oraz niektórych apolipoprotein [6, 7], np. apolipoproteiny B, głównego składnika frakcji LDL. W tym okresie podlega także zmianom metabolizm lipidów, ponieważ frakcja LDL-lipoprotein staje się bardziej podatna na utlenianie [8]. Hiperlipidemia jest wyraźnie zaznaczona w drugiej połowie ciąży [9], najbardziej zauważalny jest wzrost stężenia trójglicerydów i cholesterolu całkowitego [10, 11]. Hiperlipidemia ciężarnych jest odwracalna i w kilka tygodni po porodzie wskaźniki gospodarki lipidowej powracają do wartości prawidłowych. Sugeruje się, że wielorództwo zwiększa ryzyko rozwoju miażdżycy i zachorowania na chorobę wieńcową serca [9], nasilenie hiperlipidemii (z wyjątkiem trójglicerydów) natomiast nie wpływa na masę urodzeniową noworodków [12]. Hiperlipidemia w ciąży jest zjawiskiem fizjologicznym, a niektóre obserwowane zmiany w profilu lipidowym mogą być odzwierciedleniem albo patologii ciąży, albo dislipoproteinemii niezależnej od ciąży, a zależnej głównie od predyspozycji genetycznych [13]. Stwierdzono na przykład, że genotyp apolipoproteiny apoE ma istotny wpływ na zmiany profilu lipidów i lipoprotein u kobiet ciężarnych [14].

Przeprowadzone badania miały na celu określenie wpływu tokolizy na zachowanie się podstawowych wskaźników gospodarki lipidowej, tj. stężenia fosfolipidów (FL), cholesterolu całkowitego (CH), cholesterolu związanego z frakcją HDL (HDL-CH), cholesterolu związanego z frakcją LDL (LDL-CH), trójglicerydów (TG) oraz procentowej zawartości poszczególnych frakcji lipoprotein surowicy krwi: lipoprotein β , lipoprotein pre- β , lipoprotein α , obliczonej na podstawie li-

pidogramu u kobiet w trzecim trymestrze ciąży z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego leczonych fenoterolem oraz u kobiet w trzecim trymestrze ciąży prawidłowej. Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej zależności między stężeniami lipidów i lipoprotein a zmianami ilościowymi w poszczególnych frakcjach lipoproteinowych, oznaczanych na podstawie lipidogramu, oraz wpływ tokolizy fenoterolem na te zmiany.

Materiał i metody

Badaniem objęto 80 kobiet w trzecim trymestrze ciąży przebywających w I Klinice Ginekologii i Położnictwa AM we Wrocławiu. Badania przeprowadzono u pacjentek w nieograniczonym przedziale wiekowym zarówno u pierwiastek, jak i wieloródek. Ciężarne podzielono na dwie grupy:

- grupa badana (F) liczyła 43 ciężarne kobiety z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego, leczone bromowodorkiem fenoterolu, w wieku 17–46 lat (średnia wieku $26,6 \pm 4,9$ roku),
- grupa kontrolna (K) liczyła 37 ciężarnych z fizjologicznym przebiegiem ciąży w wieku 17–38 lat (średnia wieku $28,6 \pm 5,0$).

W pracy nie występuje grupa pacjentek z zagrażającym przedwczesnym porodem bez stosowania tokolizy, ponieważ brak leczenia tokolitycznego byłby błędem w sztuce lekarskiej i mógłby się przyczynić do wystąpienia przedwczesnego porodu.

Krew do badań pobierano rano, po 12–14-godzinnej przerwie pokarmowej, w sposób ogólnie przyjęty.

Oznaczenia stężenia: fosfolipidów, cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu związanego z frakcją HDL i LDL, trójglicerydów, wykonano metodami enzymatycznymi, korzystając z zestawów firmy Analco (USA). Cholesterol związany z frakcją HDL oznaczano metodą strąceniową (kwasem fosforowolframowym i jonami manganu), a stężenie cholesterolu związanego z frakcją LDL obliczano według wzoru Friedewalda.

Elektroforezę lipoprotein prowadzono na płytkach agarozowych firmy Cormey – Gel Lipo. Po zakończeniu elektroforezy płytki barwiono czernią Sudanu i oznaczano procentową zawartość poszczególnych frakcji lipoprotein metodą densytometryczną.

Statystycznego opracowania wyników dokonano za pomocą programu *STATISTICA 6*. Sprawdzano normalność rozkładu poszczególnych parametrów w grupach testem Shapiro-Wilka. Istotność statystyczną różnic między badanymi grupami określano we wszystkich grupach testem nieparametrycznym Kołmogorowa-Smirnowa. Ponadto

badano korelacje między poszczególnymi wskaźnikami wewnątrz badanych grup metodą Spearmana.

Wyniki

Statystyczne opracowanie wyników, wykonane za pomocą programu STATISTICA 6 przez sprawdzenie normalności rozkładu poszczególnych parametrów w grupach testem Shapiro-Wilka, wykazało, że w 3 badanych grupach rozkład badanej cechy nie odpowiada warunkom rozkładu normalnego, dlatego istotność statystyczną różnic między badanymi grupami określano we wszystkich grupach testem nieparametrycznym Kołmogorowa-Smirnowa.

Podstawowe wyniki badań laboratoryjnych gospodarki lipidowej u pacjentek z grupy kontrolnej i pacjentek leczonych fenoterolem przedstawiono w tabeli 1.

Jednocześnie stwierdzono występowanie istotnych korelacji między badanymi grupami. Wykazano, że: CH jest dodatnio skorelowany

z grupą LDL-CH (+0,87 w grupie F i +0,96 w grupie K), HDL-CH jest ujemnie skorelowany z grupą frakcji β (-0,46 w grupie F), HDL-CH jest dodatnio skorelowany z frakcją lipidogramu α (+0,34 w grupie F i +0,54 w grupie K); LDL-CH jest dodatnio skorelowany z frakcją lipidogramu β (+0,41 w grupie F i +0,60 w grupie K), a TG są w istotny sposób skorelowane z poziomem frakcji lipidogramu pre- β (+0,72 w grupie F i +0,52 w grupie K).

Omówienie

Mimo znacznego postępu w badaniach nad przebiegiem ciąży, do tej pory nie zostały jeszcze do końca poznane mechanizmy adaptacyjne w ustroju kobiet ciężarnych, które są następstwem rozwijającej się ciąży. W II połowie ciąży występuje hiperlipidemia. Zwykle stwierdza się istotny wzrost (do 40%) stężenia cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL i HDL oraz trójglicerydów [15].

Tabela 1. Podstawowe wskaźniki gospodarki lipidowej u kobiet ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym po zastosowaniu tokolizy

Table 1. Lipid metabolism in pregnant women with high risk of preterm delivery treated with tocolytic therapy

Parametry (Parameters)	Grupa kontrolna (K) (Control group)			Grupa leczona fenoterolem (F) (Group treated with fenoterol)		
	N	mediana	min–maks	N	mediana	min–maks
Fosfolipidy (Phospholipids) mg/dl	37	279,74	232,35–418,37	43	273,00	139,00–350,00
Cholesterol całkowity (Cholesterol total) mg/dl	37	246,00	154,00–389,00	43	231,00	144,00–299,00
HDL-cholesterol mg/dl	37	55,00	31,00–97,00	43	61,00	31,00–90,00
LDL-cholesterol mg/dl	37	134,00	54,40–250,80	43	128,00	56,00–191,00
Trójglicerydy (Triglyceride) mg/dl	37	245,00	107,00–427,00	43	211,00	72,00–400,00
Frakcja lipoprotein β (Fraction β of Lp) %	37	46,42	40,15–67,45	43	48,88	33,26–72,74
Frakcja lipoprotein pre- β (Fraction pre- β Lp) %	37	25,47	17,43–40,31	43	20,25 *	8,87–40,95
Frakcja lipoprotein α (Fraction α of Lp) %	37	24,32	10,23–40,49	43	29,28 *	12,47–41,88

* Różnice statystycznie istotne między grupą pacjentek podczas terapii tokolitycznej a grupą kontrolną.

* Statistically significant differences between the pregnant women treated with fenoterol and the control group.

Dowodzono, że zmiany we frakcjach lipoproteinowych u kobiet ciężarnych są przynajmniej w części spowodowane wpływem hormonów [16]. Dowiedziono, że występowanie intensywnego pasma lipoprotein β na żelu agarozowym podczas elektroforezy jest markerem dla III typu hiperlipidemii [17]. Obecność β -VLDL może odzwierciedlać fizjologiczny wzrost syntezy apolipoprotein w ciąży [5].

Podwyższone stężenie lipidów zarówno przed porodem, jak i dłużej niż 6 tygodni po porodzie może być zapowiedzią hiperlipidemii, która rozwinię się w późniejszym wieku (prelipemia), lub może nasuwać przypuszczenie istnienia genetycznie uwarunkowanej hiperlipidemii. Warto więc zwrócić uwagę na stężenia lipidów u kobiet stosujących lub mających zamiar stosować doustne środki antykoncepcyjne.

Wśród kobiet chorujących na cukrzycę występuje bardziej nasilona hiperlipidemia. W przebiegu insulinoniezależnej cukrzycy wyraźnie wzrastają stężenia VLDL i TG [18], stężenie lipoprotein LDL natomiast zależy od stopnia wyrównania glikemii. W źle kontrolowanej cukrzycy występuje podwyższone stężenie LDL, które normalizuje się po uzyskaniu normoglikemii [19]. Jednocześnie u kobiet ciężarnych chorych na cukrzycę zaobserwowano spadek stężenia HDL, zwłaszcza frakcji HDL-2, która chroni naczynia przed zmianami miażdżycowymi [18].

Przeprowadzone badania wykazały, że leczenie fenoterolem korzystnie działa na gospodarkę lipidową, tj. obniża średnie wartości fosfolipidów, cholesterolu całkowitego, tróglliceridów, frakcji LDL-cholesterolu, podwyższa natomiast frakcję HDL-CH; zmiany te nie były jednak istotne statystycznie (tab. 1).

Dotychczas nie poznano do końca fenoterolu na gospodarkę lipidową. Być może działa w obrębie wątroby, wpływając na lipolizę, gospodarkę białkową i zmiany w gospodarce lipidowej. Zmiany te są czynnikiem pośrednim działania fenoterolu na upośledzoną tolerancję węglowodanów, a zmiany w gospodarce węglowodanowej o cha-

rakterze hiperglikemicznym doprowadzają do zmian w syntezie tłuszczów i białek.

Podczas elektroforezy lipoprotein surowicy krwi w żelu agarozowym frakcja HDL występuje głównie w pasmie lipoprotein α , VLDL w pasmie α_2 -globulin (pre- β lipoproteiny), a frakcja LDL w pasmie lipoprotein β [20], co sugeruje korelację między poziomem frakcji lipoprotein α i stężeniem HDL-CH. Występowanie znamiennej statystycznie podwyższenia stężenia frakcji α w lipidogramie podczas terapii tokolitycznej, nieznacznie jedynie podwyższenie stężenia HDL-CH w tej grupie mogło być spowodowane różnicami w składzie lipidowym frakcji α w lipidogramie.

Stwierdzono, że stężenie pre- β lipoprotein są niższe w sposób statystycznie istotny u kobiet przyjmujących fenoterol w porównaniu z kobietami, które tego leku nie stosowały, stężenie lipoprotein α natomiast zawierających głównie frakcję HDL wzrasta w sposób statystycznie istotny u kobiet leczonych fenoterolem, co pozwala sądzić, że lek ten może działać ochronnie przeciwmiażdżycowo i przeciwwątrobowo. Stosowanie tego leku w pewnym stopniu może więc zmniejszyć ryzyko rozwoju miażdżycy. W tym wypadku działanie fenoterolu jest podobne do działania niacyny lub estrogenów, gdyż leki te pobudzają syntezę apolipoproteiny A-I i podwyższają procentową zawartość frakcji lipoprotein α we krwi [20].

Zmniejszenie stężenia pre- β lipoprotein w grupie kobiet leczonych fenoterolem może mieć korzystne znaczenie u kobiet chorujących na cukrzycę, u których zwykle stwierdza się duży poziom frakcji VLDL. Stosowanie β -mimetyków, mimo ich działania hiperglikemizującego, korzystnie wpływa na gospodarkę lipidową, ponieważ obniża stężenie VLDL.

Stosowanie fenoterolu działającego diabetycznie, a tym samym zwiększającego ryzyko wystąpienia zmian naczyniowych i narządowych w czasie ciąży, równoważone jest wpływem na wartości lipoprotein α i lipoprotein pre- β , co zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.

Piśmiennictwo

- [1] Biczysko R, Troszyński M: Medycyna perinatalna. Red. Słomko Z. PZWL, Warszawa. 1985, 530–543.
- [2] Engelhardt S, Zieger W, Kassubek J, Michel MC, Lohse MJ, Brodde OE: Tocolytic therapy with fenoterol induces selective down-regulation of betaadrenergic receptors in human myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82, 1235–1242.
- [3] Mandach von U, Boni R, Danko J, Huch R, Huch A: Pharmacokinetics of fenoterol in pregnant women. *Arzneimittelforschung* 1995, 45, 186–189.
- [4] Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wallentin L: Plasma lipoproteins including high density lipoprotein subfractions during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985, 66, 468–472.
- [5] Knopp RH, Chapman M, Bergelin RO, Wahl PW, Warth MR, Irvine S: Relationships of lipoprotein lipids to mild fasting hyperglycemia and diabetes in pregnancy. *Diabetes* 1982, 31, 1092–1097.
- [6] Herrera E, Gomez-Coronado D, Lasuncion MA: Lipid metabolism in pregnancy. *Biol Neonate* 1987, 51, 70–77.

- [7] **Smolarczyk R, Romejko E, Wójcicka-Jagodzińska J, Czajkowski K, Teliga-Czajkowska J, Piekarski P:** Metabolizm lipidów u kobiet z poronieniem zagrażającym. *Ginekol Pol* 1996, 67, 10, 481–487.
- [8] **Pavan L, Tsatsaris V, Hermouet A, Therond P, Evain-Brion D, Fournier T:** Oxidized low-density lipoproteins inhibit trophoblast cell invasion. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89, 1969–1972.
- [9] **Dejager S, Turpin G:** Hyperlipidemia in pregnancy. *Presse Med* 1996, 25, 1839–1845.
- [10] **Jimenez DM, Pocovi M, Ramon-Cajal J, Romero MA, Martinez H, Grande F:** Longitudinal study of plasma lipids and lipoprotein cholesterol in normal pregnancy and puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 1998, 25, 158–164.
- [11] **Okazaki M, Usui S, Tokunaga K, Nakajima Y, Takeichi S, Nakano T, Nakajima K:** Hypertriglyceremia in pregnancy does not contribute to the enhanced formation of remnant lipoprotein particles. *Clin Chim Acta* 2004, 339, 169–181.
- [12] **Karoń J, Patek J, Głowacki J, Tomala J:** Zmieniony ciążą profil lipidowo-lipoproteinowy surowicy kobiet a urodzeniowa masa noworodka. *Ginekol Pol* 1996, 67, 387–390.
- [13] **Mazurkiewicz JC, Watts GF, Warburton FG, Slavin BM, Lowy C, Koukkou E:** Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in pregnant non-diabetic patients. *J Clin Pathol* 1994, 47, 728–731.
- [14] **Bello L, Gaffney D, Caslake M, Santos-Silva A, Pereira-Leite L, Quantinilha A, Rebelo I:** Apolipoprotein E and cholesteryl ester transfer protein polymorphism in normal and preeclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004, 112, 9–15.
- [15] **Chiang AN, Yang ML, Hung JH, Chou P, Shyn SK, Ng HT:** Alterations of serum lipid levels and their biological relevances during and after pregnancy. *Life Sciences* 1995, 56, 2367–2375.
- [16] **Knopp RH, Warth MR, Charles D, Childs M, Li JR, Mabuchi H, Van Allen MI:** Lipoprotein metabolism in pregnancy, fat transport to the fetus, and the effects of diabetes. *Biol Neonate* 1986, 50, 297–317.
- [17] **Hazzard WR:** Primary type III hyperlipoproteinemia. In: *Hyperlipidemia: diagnosis and therapy*. Eds.: Rifkind BM, Levy RI, New York 1977. Grune and Stratton, Inc., 137–175.
- [18] **Howard BV, Howard MWJ:** The pathophysiology and treatment of lipid disorders in diabetes mellitus. In: *Joslin's diabetes mellitus*. Eds.: Kahn CR, Weir GC, Lea and Febiger, Waverly co., 1992, 372–396.
- [19] **Idzio-Waluś B:** Zaburzenia gospodarki lipidowej w cukrzycy. W: *Przewlekłe powikłania cukrzycy*. Red. J. Sie-radzki. Kraków 1995, 212–232.
- [20] **Stein EA, Mayers GL:** Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, Bur-tis CA, and Ashwood ER. Eds.: WB Saunders Comp., Philadelphia 1994, 1002–1081.

Adres do korespondencji:

Marian Gryboś
ul. Bacciarellego 40/41
51-649 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.01.2005 r.
Po recenzji: 26.01.2005 r.
Zaakceptowano do druku: 26.01.2005 r.

Received: 10.01.2005
Revised: 26.01.2005
Accepted: 26.01.2005