

Wpływ BMI oraz hiperlipidemii na poziom wybranych markerów biochemicznych stresu oksydacyjnego oraz ryzyka przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego

The relationship between appearance of oxidative stress indicators, hyperlipidemia and body mass index in a pregnancy complicated with premature rupture of membranes

© GinPolMedProject 3 (33) 2014

Artykuł oryginalny/Original article

HUBERT HURAS¹, MAŁGORZATA RADOŃ-POKRACKA¹, MACIEJ SZYMIK¹,
ROBERT JACH²

¹ Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum, Kraków

Kierownik: dr hab. n. med. Hubert Huras

² Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum

Kierownik: dr hab. n. med. Robert Jach

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Hubert Huras

Klinika Położnictwa i Perinatologii UJCM

ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków

tel.: +48124248412; e-mail: huberthuras@wp.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1693/2226

Tabele/Tables 5

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 6

Received: 25.08.2014

Accepted: 03.09.2014

Published: 15.09.2014

Badania przeprowadzono ze środków finansowych pracy statutowej (K/ZDS/000971) przyznanych przez Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. The research was carried out from the statute work funds (K/ZDS/000971) granted by the Collegium Medicum of the Jagiellonian University

Streszczenie

Wstęp. Porody przedwczesne stanowią w Polsce około 7,4 – 8,2% ogólnej liczby porodów. Jednym z czynników prowadzących do wystąpienia porodu przedwczesnego jest przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego (*preterm premature rupture of membranes* - pPROM). Nieprawidłowy BMI (*body mass index*) związany jest z 2. krotnym wzrostem występowania przedwczesnego odpływania płynu owodniowego. Cięża sprzyja procesowi peroksydacji lipidów poprzez zaburzenia gospodarki lipidów.

Cel pracy. Analiza wpływu BMI oraz profilu lipidowego na poziom wybranych markerów biochemicznych stresu oksydacyjnego oraz ryzyka przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego. **Materiały i metody.** Badaniem objęto 40. ciężarnych hospitalizowanych z powodu pPROM, u których wykluczono infekcyjne podłoże PROM oraz 40. ciężarnych z pPROM, u których potwierdzono etiologię infekcyjną. Do grupy kontrolnej włączono 40. ciężarnych, będących w pierwszym okresie porodu z odpływaniem płynu owodniowego i rodzących w terminie porodu. Analizie poddano BMI, poziomy cholesterolu całkowitego, HDL, LDL trójglicerydów oraz markerów stresu oksydacyjnego: dysmutazy ponadtlenkowej, mieloperoksydazy, aldehydu malonowego, reduktazy oraz peroksydazy glutationowej.

Wyniki. Kobiety z grupy o nieinfekcyjnej etiologii PROM miały największy BMI w porównaniu z ciężarnymi z innych grup, również wartości poszczególnych parametrów profilu lipidowego były najwyższe w tej grupie. Zaobserwowano korelację pomiędzy BMI, hiperlipidemią oraz parametrami stresu oksydacyjnego. Nieprawidłowe BMI oraz zaburzenia lipidogramu w badanej grupie zwiększały ryzyko PROM.

Wnioski. Istnieje pozytywna zależność pomiędzy hiperlipidemią, wzrostem BMI a nasileniem stresu oksydacyjnego i ryzykiem PROM.

Słowa kluczowe: przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego; indeks masy ciała; zaburzenia gospodarki lipidowej

Summary

Introduction. Preterm deliveries in Poland are approximately 7,4-8,2% of the total number of deliveries. One of the factors leading to the occurrence of preterm labor is preterm premature rupture of membranes (pPROM). Abnormal BMI (body mass index) is associated with 2 fold increase in the occurrence of premature rupture of the membranes. This is due to the fact that pregnancy promotes lipid peroxidation process by lipid disturbances that occur during its duration.

The Aim. The aim of the study was analysis of the impact of BMI and lipid profile to the level of selected biochemical markers of oxidative stress and the risk of premature rupture of membranes in pregnancy complicated by PROM.

Materials and methods. The study included 40. pregnant women admitted with pPROM with excluded infectious etiology of PROM and 40. women with PROM who confirmed infectious background. The control group consisted of 40. pregnant women who are in the first stage of labor with amniotic fluid leakage and delivering at term. We analyzed BMI and the levels of total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides and biochemical parameters of oxidative stress: superoxide dismutase, myeloperoxidase, malonic aldehyde, glutathione reductase and glutathione peroxidase.

Results. Women with a group of non-infectious etiology of PROM have the highest BMI compared to pregnant women with other groups, the values of the individual parameters of the lipid profile were also the highest in this group. It was observed a correlation between BMI, hyperlipidemia, and oxidative stress parameters. Abnormal BMI and lipid disorders in the study group increased the risk of pPROM.

Conclusion. There is a positive relationship between hyperlipidemia, increasing BMI and the intensity of oxidative stress and risk of PROM.

Key words: premature rupture of membranes; body mass index; hyperlipidemia

WSTĘP

Porody przedwczesne stanowią w Polsce około 7,4-8,2% ogólnej liczby porodów [1]. Jednym z czynników prowadzących do wystąpienia porodu przedwczesnego jest przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego (*preterm rupture of membranes* – PROM). Jeżeli dochodzi do porodu przedwczesnego przed 37. tygodniem ciąży określane jest jako pPROM (*preterm premature rupture of membranes*). Z pośród wielu czynników ryzyka nieprawidłowy BMI związany jest z 2. krotnym wzrostem występowania PROM. Ciąża sprzyja procesowi peroksydacji lipidów poprzez zaburzenia gospodarki lipidów, do których dochodzi podczas jej przebiegu. Produkty peroksydacji lipidowej oraz związany z nimi stres oksydacyjny modyfikują właściwości fizyczne błon komórkowych. Peroksydacja lipidów powoduje również zahamowanie aktywności niektórych enzymów błonowych i białek transportujących. Ostatecznie komórka traci integralność błon wewnątrzkomórkowych i błony plazmatycznej, co w konsekwencji indukuje PROM.

Wzrost poziomu lipidów w czasie trwania ciąży związany jest z fizjologiczną odpowiedzią organizmu na zmiany hormonalne oraz zwiększone zapotrzebowanie energetyczne matki i rozwijającego się płodu. Wzrost stężenia triglicerydów oraz cholesterolu w surowicy krwi w ciąży zaobserwowano już w 1934 roku [2]. Liczne publikacje wykazały, że w prawidłowo przebiegającej ciąży występuje około 100-200% wzrost triglicerydów, 50-60% wzrost cholesterolu całkowitego, 100% wzrost lipoprotein o małej gęstości (LDL) oraz nieznaczny kilkuprocentowy wzrost lipoprotein o wy-

INTRODUCTION

Preterm delivery constitutes in Poland about 7,4 – 8,2% of the general number of deliveries [1]. One of the factors leading to preterm delivery is the preterm rupture of membranes – PROM. If preterm delivery takes place before the 37th week of pregnancy, it is defined as pPROM (*preterm premature rupture of membranes*). Among many risk factors, the incorrect BMI is connected with the double increase of PROM prevalence. Pregnancy favours the process of lipid peroxidase by way of disturbing the lipids economy. This process appears during its course. The products of lipid peroxidation and oxidative stress related with it modify the physical properties of cell membranes. Lipid peroxidation also causes the inhibition of the activity of some membrane enzymes and the transportation of proteins. Eventually, the cell loses the integrality of intracellular and plasma membranes, what consequently induces PROM.

The increase of the level of lipids during pregnancy is linked with physiological response of the organism to hormonal changes and the increased energetic need of the mother and the developing foetus. The increase of triglycerides concentration and cholesterol in the blood serum during pregnancy has already been observed as far back as in 1934 [2]. Numerous publications have shown that in a correct pregnancy, there is a circa 100-200% increase of triglycerides, 50-60% increase of total cholesterol, 100% increase of low density lipoproteins (LDL), several percent increase of high density lipoproteins (HDL) in relation to the levels before pregnancy.

sokiej gęstości (HDL) w stosunku do poziomów przed ciążą.

Mechanizm fizjologicznej hiperlipidemii w ciąży nie został jak dotąd poznany. Postuluje się, że za tym zjawiskiem stoją: wysoki poziom estrogenów, zjawisko insulinooporności oraz obniżenie aktywności lipazy lipoproteinowej [2]. Estrogeny zwiększają produkcję alfa-globulin zawierających lipoproteiny oraz glikokortykosteroidów zwiększających stężenie cholesterolu [3]. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wskazują, że znacznego stopnia hiperlipidemia indukuje stres oksydacyjny i przyczynia się do zwiększenia częstości porodów przedwczesnych [4]. Analiza zaburzeń lipidowych w czasie ciąży potwierdza, że dieta uboga w cholesterol przyczynia się do zmniejszenia odsetka porodów przedwczesnych, natomiast wysoki poziom cholesterolu oraz trójglicerydów we krwi obwodowej kobiet ciężarnych zwiększa ryzyko porodu przed 37. tygodniem ciąży [5].

CEL PRACY

Celem pracy była analiza wpływu BMI oraz profilu lipidowego na poziom wybranych markerów biochemicznych stresu oksydacyjnego oraz ryzyko przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego.

MATERIAŁY I METODY

Badanie miało charakter prospektywny, kohortowy i objęło 80. kobiet ciężarnych hospitalizowanych z powodu przedwczesnego odpływania płynu owodniowego w ciąży niedonoszonej oraz 40. osobową grupę kontrolną, ciężarnych rodzących w terminie porodu w Klinice Położnictwa i Perinatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w okresie od 1 stycznia do 30 grudnia 2009 roku. Grupę pierwszą stanowiło 40. ciężarnych hospitalizowanych z powodu pPROM, u których stwierdzono ujemny wynik wymazu mikrobiologicznego z kanału szyjki macicy oraz prawidłowe wartości leukocytozy i białka C-reaktywnego w celu wykluczenia infekcyjnego podłoża pPROM. W celu zminimalizowania czynników zakłócających markery biochemiczne stresu oksydacyjnego wykluczono ciężarne, u których w przebiegu ciąży rozpoznano jakąkolwiek patologię, a w szczególności: nadciśnienie ciążowe i przewlekłe, cukrzycę oraz choroby tarczycy. Dodatkowo wykluczono kobiety palące tytoń.

Grupę drugą stanowiło 40. ciężarnych hospitalizowanych z powodu pPROM, u których potwierdzono dodatnim wymazem mikrobiologicznym z szyjki macicy oraz nieprawidłowymi wartościami leukocytozy i białka C-reaktywnego infekcyjną etiologię pPROM. Podobnie, jak w grupie pierwszej w celu zminimalizowania czynników zakłócających markery biochemiczne stresu oksydacyjnego wykluczono ciężarne, u których w przebiegu ciąży rozpoznano jakąkolwiek patologię, a w szczególności: nadciśnienie ciążowe i prze-

So far, the mechanism of physiological hyperlipidaemia in pregnancy has not yet been explored. It is assumed that behind this phenomenon there is: a high level of estrogens, the phenomenon of insuline resistance and a reduction of lipoprotein lipase activity [2]. Estrogens increase the production of alpha-globulins containing lipoproteins and glicocortysteroids augmenting the cholesterol concentration [3]. The researches carried out on animal model show that high level hyperlipidemia induces oxidative stress and causes an increase in the frequency of preterm pregnancies [4]. The analysis of lipid disorders during pregnancy confirms that a low-cholesterol diet influences the diminishing of the percentage of preterm deliveries, whereas a high level of cholesterol and triglycerids in the peripheral blood of pregnant women increases the risk of preterm delivery before the 37th week of pregnancy [5].

AIM OF THE WORK

The aim of the work was the analysis of BMI and lipid profile influence on the level of chosen biochemical markers of oxidative stress and the risk of preterm premature rupture of membranes.

MATERIALS AND METHODS

The research was of a prospective, cohort nature and included 80 pregnant women hospitalised due to preterm amniotic fluid release in preterm delivery and a control group of 40 patients, pregnant women giving birth on time in the Clinic of Obstetrics and Perinatology, Collegium Medicum of the Jagiellonian University between January, 1 and December, 30 2009. The first group included 40 pregnant women hospitalized due to pPROM, in whom we stated a negative result of the microbiotic smear from the cervical canal and correct values of leukocytosis and C-reactive protein in order to exclude the infectious basis of pPROM. In order to minimize the factors disturbing the biochemical markers of oxidative stress, we excluded the pregnant women, in which we diagnosed a pathology during the pregnancy, and especially: hypertension in pregnancy and chronic hypertension, diabetes and thyroid diseases. Additionally, we excluded women smoking cigarettes.

The second group included 40 pregnant women hospitalized due to pPROM, in whom an infectious etiology of pPROM was diagnosed by way of positive microbiological smear from the cervix and incorrect values of leukocytosis and C-reactive protein. Similarly to the first group, in order to minimize the factors disturbing the biochemical oxidative stress, we excluded those pregnant women, in whom we diagnosed a pathology during the pregnancy, and especially: pregnancy hypertension and chronic hypertension, diabetes and thyroid diseases. Additionally, we excluded women smoking cigarettes.

wlekle, cukrzycę oraz choroby tarczycy. Dodatkowo wykluczono kobiety palące tytoń.

Grupa trzecia – grupa kontrolna, do której włączono 40. ciężarnych, będących w pierwszym okresie porodu z odpływaniem płynu owodniowego i rodzących w terminie porodu. Podobnie, jak w grupach poprzednich w celu zminimalizowania czynników zakłócających markery biochemiczne stresu oksydacyjnego wykluczono ciężarne, u których w przebiegu ciąży rozpoznano jakąkolwiek patologię, a w szczególności: nadciśnienie ciążowe i przewlekłe, cukrzycę oraz choroby tarczycy. Dodatkowo wykluczono również ciężarne palące oraz te, u których stwierdzono dodatni wynik wymazu z szyjki macicy w kierunku nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS). U wszystkich kobiet biorących udział w badaniu oznaczono BMI. Profil lipidowy w poszczególnych grupach analizowano w oparciu o jednokrotny wynik z surowicy krwi: cholesterolu całkowitego (CHOL), cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, trójglicerydów (TG).

W celu analizy wybranych parametrów biochemicznych stresu oksydacyjnego oznaczono w surowicy krwi u pacjentek z poszczególnych grup następujące związki: dihydrazę nadmanganową (SOD), mieloperoksydazę (MPO), aldehyd malonowy (MDA), reduktazę glutationową (GR), peroksydazę glutationową (GPx), całkowitą zdolność antyoksydacyjną osocza (TAS). Powyższych oznaczeń dokonano dwukrotnie w trakcie hospitalizacji w grupach pierwszej i drugiej: w ciąży oraz podczas porodu oraz jednokrotnie w grupie kontrolnej – podczas porodu.

Analizę parametrów biochemicznych wykonano w Katedrze Fizjologii CM UJ oraz Zakładzie Diagnostyki Klinicznej CM UJ. Ocenę flory mikrobiologicznej wykonano w Zakładzie Mikrobiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Przed testowaniem istotności różnic cech pomiędzy grupami w stosunku do zmiennych o charakterze ciągłym przetestowano ich zgodność z rozkładem normalnym. W celu porównania parametrów, dla których stwierdzono zgodność z tym rozkładem, po spełnieniu założenia jednorodności wariancji i ze względu na potrzebę równoczesnego porównania 3. badanych grup zastosowano analizę wariancji (ANOVA). W przypadku niespełnienia wymienionych założeń istnienie różnic testowano nieparametrycznym testem ANOVA Kruskala-Wallisa. Kolejnym etapem analizy było określenie zależności pomiędzy markerami stresu oksydacyjnego a wskaźnikiem masy ciała oraz parametrami lipidowymi (cholesterol całkowity, LDL, HDL, trójglicerydy). Przeprowadzono analizę korelacji oraz regresji liniowej. Korelację pomiędzy badanymi zmiennymi, ze względu na skośny rozkład cech, określono za pomocą współczynnika Rho Spearmana. Wyniki statystycznie istotne uznano te, dla których $p < 0,05$.

The third group – the control group, in which we included 40 pregnant women being in their first stage of labour with amniotic fluid release and giving birth on time. Similarly as in the previous groups, in order to minimize the factors disturbing the biochemical markers of the oxidative stress, we excluded those pregnant women during whose pregnancy we diagnosed a pathology, and especially: hypertension in pregnancy and chronic hypertension, diabetes and typhoid diseases. We also excluded pregnant women who smoke cigarettes and those in whom we diagnosed an additional positive result in the smear from the cervix towards streptococcal carrier from group B (GBS). BMI was determined in all women taking part in the examination. The lipid profile in particular groups were analyzed on the basis of a single result from blood serum: total cholesterol (CHOL), cholesterol HDL, cholesterol LDL, triglycerides (TG).

In order to analyse the chosen biochemical parameters of the oxidative stress, we determined the following compounds in the blood serum of patients from specific groups: superoxide dismutase (SOD), mieloperoxidase (MPO), malonic aldehyde (MDA), glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase (GPx), total antioxidant capacity of the plasma (TAS). The above determinations were made twice during hospitalisation in the first and second group: during pregnancy and during delivery and one time in the control group – during delivery.

The analysis of the biochemical parameters was made in the Department of Physiology CM UJ and in the Institute of Clinical Diagnosis CM UJ. The evaluation of the microbiological flora was made in the Institute of Microbiology of the University Hospital in Cracow.

Before testing the significance of differences in the traits between groups in relation to variables of a continuous character, we tested their compatibility with the normal arrangement. In order to compare the parameters for which we stated compatibility with this arrangement, after fulfilling the assumption of homogeneity of variance and due to the need of simultaneous comparison of 3 examined groups, we applied the variance analysis (ANOVA). In case of not fulfilling the mentioned assumptions, the existence of differences were tested with non-parametrical test ANOVA Kruskal-Wallis. Another stage of the analysis consisted in defining the dependence existing between markers of oxidative stress and the indicator of the body mass and the lipide parameters (total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides). We carried out an analysis of correlation and linear regression. The correlation between the examined variables, due to the oblique arrangement of traits, was defined with the help of Rho Spearman coefficient. The statistically significant results were those for whom $p < 0,05$.

WYNIKI

Średni wiek kobiet ciężarnych w grupie pierwszej wyniósł 28 lat (zakres: 19-40), w grupie drugiej 25,2 lat (zakres: 16-39), natomiast w grupie trzeciej 26,3 lat (zakres: 16-42). Kolejno analizie poddano wartości BMI oraz profilu lipidowego w ciąży fizjologicznej oraz powikłanej pPROM. Kobiety z grupy pierwszej miały największy BMI w porównaniu z ciężarnymi z innych grup, również wartości poszczególnych parametrów

RESULTS

The average age of the pregnant women in the first group was 28 years (range: 19-40), in the second group 25,2 years (range: 16-39), whereas in the third group 26,3 years (range: 16-42). Next, we analysed the BMI values and the lipide profile in natural delivery and complicated pPROM delivery. Women from the first group had the highest BMI in comparison to the pregnant women from other groups. The values of parti-

Tab.1. BMI oraz profil lipidowy w czasie porodu w grupach pPROM u kobiet z cechami infekcji i bez cech infekcji oraz w grupie kontrolnej

	Grupa kontrolna [n=40]	Grupa I [n=40]	Grupa II [n=40]
BMI [kg/m ²] średnia, (SD)	23,3 (3,2)	28,2 (4,4)	22,5 (2,5)
		p ^{B1-B2} <0,0001	
		p ^{K-B1} <0,0001	p ^{K-B2} =0,214
cholesterol [mmol/l] średnia, (SD)	5,96 (0,51)	6,84 (0,82)	5,84 (0,42)
		p ^{B1-B2} <0,0001	
		p ^{K-B1} <0,0001	p ^{K-B2} <0,241
LDL [mmol/l] średnia, (SD)	4,58 (0,24)	5,06 (0,52)	4,48 (0,26)
		p ^{B1-B2} <0,0001	
		p ^{K-B1} <0,0001	p ^{K-B2} <0,062
HDL [mmol/l] średnia, (SD)	1,70 (0,06)	1,82 (0,13)	1,69 (0,05)
		p ^{B1-B2} <0,0001	
		p ^{K-B1} <0,0001	p ^{K-B2} =0,204
TG [mmol/l] średnia, (SD)	2,30 (0,18)	2,60 (0,29)	2,24 (0,14)
		p ^{B1-B2} <0,0001	
		p ^{K-B1} <0,0001	p ^{K-B2} =0,209

Test Kruskal-Wallis: p^{K-B1}- dla porównania grupy kontrolnej z grupą pPROM bez infekcji; p^{K-B2}- dla porównania grupy kontrolnej z grupą pPROM z infekcją; p^{B1-B2}- dla porównania grupy pPROM bez infekcji z grupą pPROM z infekcją

Tab.1. The BMI and the lipid profile during delivery in pPROM groups in women with traits of infection and with traits of infection and in the control group

	Control group [n=40]	Group I [n=40]	Group II [n=40]
Average BMI [kg/m ²], (SD)	23,3 (3,2)	28,2 (4,4)	22,5 (2,5)
		p ^{B1-B2} <0,0001	
		p ^{K-B1} <0,0001	p ^{K-B2} =0,214
Average cholesterol [mmol/l], (SD)	5,96 (0,51)	6,84 (0,82)	5,84 (0,42)
		p ^{B1-B2} <0,0001	
		p ^{K-B1} <0,0001	p ^{K-B2} <0,241
Average LDL [mmol/l], (SD)	4,58 (0,24)	5,06 (0,52)	4,48 (0,26)
		p ^{B1-B2} <0,0001	
		p ^{K-B1} <0,0001	p ^{K-B2} <0,062
Average HDL [mmol/l], (SD)	1,70 (0,06)	1,82 (0,13)	1,69 (0,05)
		p ^{B1-B2} <0,0001	
		p ^{K-B1} <0,0001	p ^{K-B2} =0,204
Average TG [mmol/l], (SD)	2,30 (0,18)	2,60 (0,29)	2,24 (0,14)
		p ^{B1-B2} <0,0001	
		p ^{K-B1} <0,0001	p ^{K-B2} =0,209

The Kruskal-Wallis test: p^{K-B1}- for the comparison of the control group with pPROM group without infection; p^{K-B2}- for the comparison of the control group with pPROM group with infection; p^{B1-B2}- for the comparison of pPROM group without infection with pPROM group with infection.

profilu lipidowego były największe w grupie pierwszej. Wszystkie różnice były istotne statystycznie (tab.1.).

Do analizy wpływu BMI badanych kobiet na markery stresu oksydacyjnego wykorzystano modele regresji liniowej, a dodatkowo do oceny siły liniowego związku wykorzystano wartości korelacji. Analizę przeprowadzono wśród wszystkich włączonych do badania kobiet oraz odrębnie dla każdej z poszczególnych grup. Aby możliwe było stwierdzenie istnienia zależności konieczne było uwzględnienie osób reprezentujących relatywnie dużą zmienność. Istotne zależności obserwowano tylko wówczas, gdy analizowano wszystkie kobiety razem. Korelacja pomiędzy BMI a parametrami stresu oksydacyjnego była słaba i wynosiła w granicach od 12% do 30%. Podobnie w całej badanej grupie

parameters of the lipid profile were also the highest in the first group. All differences were statistically significant (tab.1.).

For the analysis of the influence of BMI on the examined women on the markers of the oxidative stress, we used the models of linear regression, and additionally for the evaluation of the strength of the linear compound we used the correlation value. The analysis was carried out among all women included in the examination and separately for each specific group. So that it were possible to state the dependency, it was necessary to include patients representing a relatively great variability. Significant dependencies were observed only when we analysed the women altogether. The correlation between BMI and the parameters of the

Tab. 2. Wpływ BMI na wybrane parametry stresu oksydacyjnego – wartość b oszacowana dla zmiany BMI o 1 kg/m²

	Cała grupa		Grupa kontrolna [n=40]		Grupa I [n=40]		Grupa II [n=40]	
	rho	b	rho	b	rho	b	rho	b
dysmutaza ponadtlenkowa (SOD)	0,38 p<0,001	2,80 p<0,001	-0,28 p=0,078	-0,54 p=0,119	0,14 p=0,397	0,31 p=0,451	-0,09 p=0,584	-0,53 p=0,375
mieloperoksydaza (MPO)	0,34 p=0,001	4,31 p<0,001	0,02 p=0,907	-0,02 p=0,986	-0,001 p=0,996	0,08 p=0,929	-0,07 p=0,675	-0,16 p=0,664
aldehyd malonowy (MDA)	0,46 p<0,001	3,63 p<0,001	0,24 p=0,132	0,63 p=0,325	0,15 p=0,361	0,25 p=0,520	0,01 p=0,965	0,11 p=0,792
reduktaza glutationowa (GR)	0,37 p<0,001	1,26 p<0,001	-0,29 p=0,065	-0,44 p=0,110	-0,11 p=0,518	-0,08 p=0,666	0,01 p=0,943	-0,06 p=0,833
peroksydaza glutationowa (GPx)	0,41 p<0,001	4,36 p<0,001	-0,10 p=0,525	0,11 p=0,932	0,01 p=0,961	-0,02 p=0,966	0,06 p=0,704	0,08 p=0,931
całkowita zdolność antyoksydacyjna osocza (TAS)	0,41 p<0,001	4,36 p<0,001	-0,10 p=0,927	0,11 p=0,820	0,01 p=0,250	-0,02 p=0,203	0,06 p=0,346	0,08 p=0,486

Tab. 2. The influence of BMI on the chosen parameters of the oxidative stress - b value estimated for the BMI change by 1 kg/m²

	The whole group		Control group [n=40]		Group I [n=40]		Group II [n=40]	
	rho	b	rho	b	rho	b	rho	b
Superoxide dismutase (SOD)	0,38 p<0,001	2,80 p<0,001	-0,28 p=0,078	-0,54 p=0,119	0,14 p=0,397	0,31 p=0,451	-0,09 p=0,584	-0,53 p=0,375
myeloperoxidase (MPO)	0,34 p=0,001	4,31 p<0,001	0,02 p=0,907	-0,02 p=0,986	-0,001 p=0,996	0,08 p=0,929	-0,07 p=0,675	-0,16 p=0,664
Malonic aldehyde (MDA)	0,46 p<0,001	3,63 p<0,001	0,24 p=0,132	0,63 p=0,325	0,15 p=0,361	0,25 p=0,520	0,01 p=0,965	0,11 p=0,792
Glutathione reductase (GR)	0,37 p<0,001	1,26 p<0,001	-0,29 p=0,065	-0,44 p=0,110	-0,11 p=0,518	-0,08 p=0,666	0,01 p=0,943	-0,06 p=0,833
Glutathione peroxidase (GPx)	0,41 p<0,001	4,36 p<0,001	-0,10 p=0,525	0,11 p=0,932	0,01 p=0,961	-0,02 p=0,966	0,06 p=0,704	0,08 p=0,931
Total antioxidant capacity of the plasma (TAS)	0,41 p<0,001	4,36 p<0,001	-0,10 p=0,927	0,11 p=0,820	0,01 p=0,250	-0,02 p=0,203	0,06 p=0,346	0,08 p=0,486

obserwowano wzrost wartości markerów stresu oksydacyjnego przy jednostkowym wzroście BMI (tab.2.).

Badając znaczenie zwiększonego wskaźnika BMI zaobserwowano, że wraz ze wzrostem BMI o 1 kg/m² ryzyko pPROM wzrastało o 14%. Wzrost ryzyka był większy (o 37%) jeśli analizę ograniczono wyłącznie do kobiet z grupy I (tab.3.).

Przebadano także, jak parametry profilu lipidowego wpływają na wybrane markery stresu oksydacyjnego. Podobnie, jak w przypadku analizy wpływu BMI i tutaj statystycznie istotne estymatory zaobserwowano jedynie wtedy, kiedy badano wszystkie kobiety razem. Obserwowano wówczas korelację na poziomie od 36% do 47%. Wyniki analiz dla poziomu cholesterolu całkowitego przeprowadzonych odrębnie w grupach kobiet ciężarnych objętych badaniem przedstawiono w tabeli 4.

Gdy analizę przeprowadzono w grupie 120. kobiet włączonych do badania obserwowano, że zmiana jednostkowa stężenia cholesterolu całkowitego (o 1 mmol/l) związana była z największą zmianą stężenia mieloperoxydazy (o 25,5 nmol/l) oraz peroksydazy glutationowej (o 25,0 nmol/l). Natomiast zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego związane było ze zmniejszeniem całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza.

Analizując wpływ pozostałych lipidów na wybrane markery stresu oksydacyjnego wykazano że wzrost LDL o 1 mmol/l najsilniej oddziaływał na poziom dysmutazy ponadtlenkowej i wiązał się ze wzrostem jej o 27,59 nmol/ml. Z kolei wzrost wartości HDL i trójglicerydów o 1 mmol/l najsilniej związana była ze wzrostem poziomu mieloperoxydazy- o odpowiednio 177,37 i 70,1 nmol/ml.

Analizując znaczenie stężenia cholesterolu zaobserwowano, że wzrost tego parametru o 1 mmol/l prowadził do zwiększenia ryzyka pPROM w całej grupie badanych kobiet ponad 2. krotnie, natomiast w grupie kobiet z pPROM bez infekcji ponad 7. krotnie (tab.5.).

Nie tak silne, jednak statystycznie istotne zwiększenie ryzyka pPROM obserwowano, także w sytuacji podwyższonego stężenia cholesterolu LDL. Ryzyko to wzrastało o 13% w całej badanej grupie kobiet i o 58% w grupie kobiet z pPROM bez infekcji.

oxidative stress was weak and fell within the norms between 12% and 30%. Similarly in the whole examined group, we observed an increase of markers of the oxidative stress by a single BMI growth (tab.2.).

While examining the significance of the elevated BMI indicator, we observed that together with BMI increase by 1 kg/m², the pPROM risk was increasing by 14%. The increase of the risk was greater (by 37%) if the analysis was limited exclusively to women from group I (tab.3.).

We also examined how the parameters of the lipid profile influence the chosen markers of the oxidative stress. Similarly as to the case of the analysis of BMI influence and here the statistically significant estimators were seen only when all the women altogether had been examined. We then observed the correlation at the level from 36% to 47%. Table 4 presents the results of the analysis for the level of total cholesterol carried out separately in the groups of pregnant women included in the examination.

When the analysis was carried out in the group of 120 women included in the examination, we observed that the unit change of total cholesterol concentration (by 1 mmol/l) was related with the greatest change of mieloperoxidase (by 25,5 nmol/l) and glutathione peroxidase (by 25,0 nmol/l). Whereas the increase of the total cholesterol concentration was linked with the decrease of plasm total antioxidative capacity.

While analysing the influence of the remaining lipids on the chosen markers of the oxidative stress, it was proved that LDL increase by 1 mmol/l has mostly influenced the level of superoxide dismutase and was related with its increase by 27,59 nmol/ml. In turn, the increase of HDL value and triglycerids value by 1 mmol/l was mostly related with the increase of the level of mieloperoxidase - 177,37 and 70,1 nmol/ml respectively.

While analysing the importance of cholesterol concentration we observed that the increase of this parameter by 1 mmol/l led to a more than two times increase of pPROM risk in the whole group of examined women, whereas in the group of women with pPROM without infection - more than 7 times (tab.5.).

Tab. 3. Ryzyko przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego związane ze zwiększeniem BMI o 1 kg/m². Model regresji logistycznej

	Iloraz szans	95% PU	Istotność
BMI* [kg/m ²]	1,14	1,03-1,27	p=0,015
BMI** [kg/m ²]	1,37	1,19-1,59	p<0,001

* – model jednowymiarowy w grupie wszystkich badanych kobiet

** – model jednowymiarowy, w grupie kobiet bez potwierdzonej infekcyjnej etiologii pPROM

Tab. 3. The risk of preterm premature rupture of membranes linked with BMI increase by 1 kg/m². Model of logistic regression

	The quotient of chances	95% PU	Significance
BMI* [kg/m ²]	1,14	1,03-1,27	p=0,015
BMI** [kg/m ²]	1,37	1,19-1,59	p<0,001

* – one dimensional model in the group of all examined women;

** – one dimensional model, in the group of women without confirmed infectious etiology of pPROM

Tab. 4. Wpływ stężenia cholesterolu całkowitego na wybrane parametry stresu oksydacyjnego. Korelacje i regresja liniowa jednoczynnikowa; wartość b oszacowana dla zmiany stężenia cholesterolu całkowitego o 1 mmol/l

	Cała grupa		Grupa kontrolna [n=40]		Grupa I [n=40]		Grupa II [n=40]	
	rho	b	rho	b	rho	b	rho	b
dysmutaza ponadtlenkowa (SOD)	0,39 p<0,001	16,3 p<0,001	-0,25 p=0,124	-3,1 p=0,152	0,17 p=0,299	1,75 p=0,424	-0,04 p=0,792	-2,98 p=0,414
mieloperoksydaza (MPO)	0,36 p=0,001	25,5 p<0,001	0,11 p=0,492	3,1 p=0,664	0,02 p=0,895	0,81 p=0,865	-0,08 p=0,631	-1,23 p=0,578
aldehyd malonowy (MDA)	0,47 p<0,001	20,7 p<0,001	0,22 p=0,174	3,9 p=0,331	0,16 p=0,318	1,47 p=0,485	0,03 p=0,876	0,78 p=0,752
reduktaza glutationowa (GR)	0,38 p<0,001	7,2 p<0,001	-0,3 p=0,056	-2,9 p=0,092	-0,13 p=0,438	-0,56 p=0,581	0,1 p=0,549	0,43 p=0,811
peroksydaza glutationowa (GPx)	0,41 p<0,001	25,0 p<0,001	-0,11 p=0,506	1,02 p=0,894	-0,03 p=0,840	-0,52 p=0,861	0,04 p=0,822	0,85 p=0,880
całkowita zdolność antyoksydacyjna osocza (TAS)	-0,4 p<0,001	-0,11 p<0,001	0,08 p=0,603	0,01 p=0,692	0,15 p=0,345	0,01 p=0,382	-0,1 p=0,555	-0,01 p=0,533

Tab. 4. The influence of the concentration of total cholesterol on the chosen parameters of the oxidative stress. Correlation and one-factor linear regression; b value estimated for the change of total cholesterol concentration by 1 mmol/l

	The whole group		Control group [n=40]		Group I [n=40]		Group II [n=40]	
	rho	b	rho	b	rho	b	rho	b
Superoxide dismutase (SOD)	0,39 p<0,001	16,3 p<0,001	-0,25 p=0,124	-3,1 p=0,152	0,17 p=0,299	1,75 p=0,424	-0,04 p=0,792	-2,98 p=0,414
mieloperoksydase (MPO)	0,36 p=0,001	25,5 p<0,001	0,11 p=0,492	3,1 p=0,664	0,02 p=0,895	0,81 p=0,865	-0,08 p=0,631	-1,23 p=0,578
Malonic aldehyde (MDA)	0,47 p<0,001	20,7 p<0,001	0,22 p=0,174	3,9 p=0,331	0,16 p=0,318	1,47 p=0,485	0,03 p=0,876	0,78 p=0,752
Glutathione reductase (GR)	0,38 p<0,001	7,2 p<0,001	-0,3 p=0,056	-2,9 p=0,092	-0,13 p=0,438	-0,56 p=0,581	0,1 p=0,549	0,43 p=0,811
Glutathione peroxidase (GPx)	0,41 p<0,001	25,0 p<0,001	-0,11 p=0,506	1,02 p=0,894	-0,03 p=0,840	-0,52 p=0,861	0,04 p=0,822	0,85 p=0,880
Total antioxidant capacity of the plasma (TAS)	-0,4 p<0,001	-0,11 p<0,001	0,08 p=0,603	0,01 p=0,692	0,15 p=0,345	0,01 p=0,382	-0,1 p=0,555	-0,01 p=0,533

Tab. 5. Ryzyko przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego związane ze zwiększeniem stężenia cholesterolu całkowitego o 1 mmol/l. Model regresji logistycznej

	Iloraz szans	95% PU	Istotność
Cholesterol* [mmol/l]	2,23	1,18-4,18	p=0,013
Cholesterol** [mmol/l]	7,30	2,81-18,98	p<0,001

* – model jednowymiarowy w grupie wszystkich badanych kobiet
 ** – model jednowymiarowy, w grupie kobiet bez potwierdzonej infekcyjnej etiologii pPROM

Tab. 5. The risk of preterm premature rupture of membranes related with an increase of total cholesterol by 1 mmol/l. Model of logistic regression

	The quotient of chances	95% PU	significance
Cholesterol* [mmol/l]	2,23	1,18-4,18	p=0,013
Cholesterol** [mmol/l]	7,30	2,81-18,98	p<0,001

* – one-dimensional model in the group of all examined women;
 ** – one-dimensional model, in the group of women without confirmed infectious etiology of pPROM

DYSKUSJA

W ciąży fizjologicznej w wyniku zmian metabolicznych i hormonalnych dochodzi do początkowego spadku poziomu lipidów w pierwszym trymestrze, a następnie do ich stopniowego wzrostu. Mechanizm, dzięki któremu w ciąży zmienia się profil lipidowy, nie został w pełni poznany i najpewniej związany jest z działaniem hormonów (estradiolu, progesteronu, prolaktyny i laktogenu łożyskowego) oraz zwiększoną aktywnością lipazy wątrobowej, a obniżeniem lipazy lipoproteinowej. Mayer i wsp. wykazali, że obserwowane w ciąży zmiany w profilu lipidowym związane są z takimi powikłaniami położniczymi jak: stan przedrzucawkowy, cukrzyca ciążowa, przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego oraz poród przedwczesny. Znacząco podwyższone ryzyko tych powikłań występuje także przy nieprawidłowym indeksie masy ciała [6]. Na podstawie uzyskanych wyników wartości BMI oraz profilu lipidowego w ciąży fizjologicznej oraz powikłanej pPROM stwierdzono, że kobiety z grupy pierwszej miały największy BMI w porównaniu z ciążymi z innych grup. Średnia wartość BMI ciężarnych z grupy pierwszej na poziomie 28,2 (kg/m²) pozwala zakwalifikować je do grupy osób z nadwagą. Również wartości poszczególnych parametrów profilu lipidowego były największe w grupie pierwszej (tab.1). Nieprawidłowy poziom lipidów w ciąży oraz proces peroksydacji lipidów związane są ze zjawiskiem stresu oksydacyjnego.

W pracy postanowiono sprawdzić, jak zachowują się poszczególne markery stresu oksydacyjnego oraz całkowita zdolność antyoksydacyjna osocza w badanych grupach. Badając poziom dysmutazy nadtlenkowej, mieloperoksydazy, aldehydu malonowego, reduktazy glutationowej oraz peroksydazy glutationowej stwierdzano najniższe wartości tych markerów w grupie kontrolnej, wyższe w grupie kobiet z pPROM z potwierdzoną infekcją oraz najwyższe w grupie pPROM bez infekcji. Wartości całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza zachowywały się odwrotnie. Ponadto wykazano, że profil lipidowy pacjentek z grupy pierwszej był najbardziej patologiczny, co związane jest z nieprawidłową wartością średniego BMI w badanej grupie (tab.1.). Również nieprawidłowe wartości poszczególnych składowych profilu lipidowego u wszystkich kobiet miały istotny wpływ na wybrane parametry stresu oksydacyjnego – nasilając go i tym samym zmniejszając całkowitą zdolność antyoksydacyjną osocza. Nieprawidłowe BMI oraz hiperlipidemia powodowały nie tylko wzrost wartości poszczególnych parametrów stresu oksydacyjnego, ale przyczyniały się również do zwiększenia ryzyka wystąpienia pPROM. Największe ryzyko przedwczesnego odpłynięcia płynu owodniowego obserwowano w grupie kobiet bez potwierdzonej infekcyjnej etiologii pPROM. Jednostkowy wzrost BMI powodował w tej grupie wzrost ryzyka o 37%, natomiast wzrost stężenia cholesterolu o 1 mmol/l zwiększał to ryzyko ponad 7. krotnie.

A statistically significant increase of pPROM risk was observed, although not that strong, also in a situation of an increased concentration of cholesterol LDL. This risk increased by 13% in the whole examined group of women and by 58% in the group of women with pPROM without infection.

DISCUSSION

In natural pregnancy, due to metabolic and hormonal changes, there comes to an initial decrease of lipids level in the first trimester, and then to their gradual growth. The mechanism, thanks to which there is a change of the lipid profile during the pregnancy, has not been yet fully explored and it is most surely related with the action of hormones (estradiole, progesterone, prolactine and placenta lactogene) and an increased activity of the liver lipase, and the reduction of lipoprotein lipase. Mayer et al. have shown that the changes in the lipid profile observed in pregnancy are connected with such obstetrics complications as: pregnancy toxemia, pregnancy diabetes, preterm premature rupture of the membranes. A significant increased risk of these complications occur also due to an incorrect BMI [6]. On the basis of obtained results of BMI values and the lipid profile in natural delivery and complicated pPROM, it was stated that women from the first group had the highest BMI in comparison to pregnant women from other groups. The average BMI value of pregnant women from the first group at the level of 28,2 (kg/m²) allows to qualify them to the group of people with overweight. Also values of particular parameters of the lipid profile were the greatest in the first group (tab.1). The incorrect level of lipids during pregnancy and the process of lipase peroxidation are related with the phenomenon of oxidatives stress.

In this work we decided to check how the particular markers of oxidative stress and the total anti-oxidative capacity of plasma are behaving in the examined groups. While examining the level of superoxide dismutase, mieloperoxidase, malonic aldehyde, glutathione reductase and glutathione peroxydase, we stated the lowest values of these markers in the control group, a higher one in the group of women with pPROM with a confirmed infection and the highest in the group with pPROM without infection. The values of the total antioxidative capacity of the plasma were behaving reversely. Moreover it was proved that the lipid profile of the patients from the first group was the most pathological one, what is related with the incorrect value of average BMI in the examined group (tab.1). Also the incorrect values of particular components of the lipid profile in all women has a significant influence on the chosen parameters of the oxidative stress – intensifying it and so reducing the antioxidative capacity of the plasma. The incorrect BMI and hyperlipidemy caused not only an increase of the value of particular parameters of the oxidative stress, but also influenced the increase of pPROM risk. The greatest risk of preterm

Wyniki przeprowadzonego badania wskazują na wieloczynnikową etiopatogenezę PROM. Wykazanie korelacji rzędu 12-30% pomiędzy BMI oraz 36-47% pomiędzy hiperlipidemią a parametrami stresu oksydacyjnego wskazuje na wieloczynnikową etiopatogenezę PROM. Nieprawidłowe BMI oraz zaburzenia gospodarki lipidowej indukują stres oksydacyjny oraz przyczyniają się do zwiększenia ryzyka wystąpienia przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego.

WNIOSKI

1. Istnieje pozytywna zależność pomiędzy hiperlipidemią, wzrostem BMI a nasileniem stresu oksydacyjnego.
2. Nieprawidłowe BMI oraz hiperlipidemia zwiększają ryzyko przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego.

premature amniotic fluid release was observed in the group of women with confirmed infectious pPROM etiology. A single increase of BMI caused in this group a risk increase by 37%, whereas the increase of cholesterol concentration by 1 mmol/l was increasing this risk more than 7 times.

The results of the carried out research indicate that PROM has a multifactor etiopathogenesis. The proved correlation of range of 12-30% between BMI and 36-47% between hyperlipidemy and the parameters of oxidative stress show that PROM has a multifactor etiopathogenesis. Incorrect BMI and disorders of lipid economy induce an oxidative stress and influence the increase of the risk of preterm premature rupture of membranes prevalence.

CONCLUSIONS

1. There exists a positive correlation between hyperlipidemy, the BMI increase and an intensification of oxidative stress.
2. Incorrect BMI and hyperlipidemy increase the risk of preterm premature rupture of membranes.

Piśmiennictwo / References:

1. **Reroń A.** Rola czynnika infekcyjnego w porodach przedwczesnych. *Problemy Współczesnej Perinatologii*. 2001; 87-96.
2. **Tykowski A, Szczepaniak-Chichel L, Chwilkowska A.** Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek. *Pol Mer Lek* 2009;XXVII:157:44-47.
3. **Bręborowicz GH.** *Położnictwo i Ginekologia*. PZWL 2008;51.
4. **De Assis SMA, Seguro AC, Helon CMB.** Effects of maternal hypercholesterolemia on pregnancy and development of offspring. *Pediatr Nephrol* 2003;18:328-324.
5. **Mudd L, Holzman C, Catov J et al.** Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery. *AOGS*, 2012;91:726-735.
6. **Mayer A, Noveck L, Gogerman B.** Serum lipid profiles during pregnancy based 35000 lipidograms. *AJOG*, 2006;195:6:suppl page 163.