

mgr Justyna Jurczewska

**Sposób żywienia, aktywność fizyczna i skład ciała a wybrane
parametry metabolizmu u pacjentek z zespołem policystycznych
jajników**

Diet, physical activity and body composition in relation to selected
metabolic parameters in patients with polycystic ovary syndrome

Rozprawa doktorska na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu
przedkładana Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Dorota Szostak-Węgierek

Promotor pomocniczy: dr n. o zdr. Joanna Ostrowska

Warszawa, 2023



Streszczenie

Wstęp

Zespół policystycznych jajników (PCOS, *ang. polycystic ovary syndrome*) jest jednym z najczęstszych zaburzeń endokrynologicznych dotyczących kobiety w wieku rozrodczym. Sugeruje się, że insulinooporność (IR, *ang. insulin resistance*) odgrywa ważną rolę w patogenezie PCOS i wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń owulacji. Można przypuszczać, że istnieje złożona zależność pomiędzy nieprawidłowym metabolizmem tkanki tłuszczowej, otyłością brzuszną, zaburzeniami owulacji, stresem oksydacyjnym oraz hiperandrogenizmem a insulinoopornością w przebiegu PCOS.

Rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego w PCOS podkreślają duże znaczenie odpowiedniej diety i aktywności fizycznej w leczeniu tej jednostki chorobowej. Niniejsza praca doktorska, składająca się z trzech prac przeglądowych będących niesystematycznym przeglądem piśmiennictwa oraz trzech prac oryginalnych, analizuje znaczenie wpływu diety, aktywności fizycznej oraz stanu odżywienia na zaburzenia metaboliczne towarzyszące PCOS, ze szczególnym uwzględnieniem insulinooporności.

Cel pracy

Nadrzędnym celem pracy była analiza wpływu diety, aktywności fizycznej oraz stanu odżywienia na zaburzenia metaboliczne towarzyszące zespołowi policystycznych jajników, ze szczególnym uwzględnieniem insulinooporności.

Do celów szczegółowych należała: ocena związku pomiędzy spożyciem mleka i produktów mlecznych a ryzykiem zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz zaburzeń owulacji, ocena wpływu czynników żywieniowych na stężenie adiponektyny oraz na ryzyko zaburzeń owulacji, u pacjentek z PCOS ocena zależności pomiędzy dietą i aktywnością fizyczną a insulinoopornością oraz stężeniem adipokin (adiponektyna, leptyna i rezystyna) wydzielanych przez tkankę tłuszczową, określenie potencjalnego wykorzystania HOMA-AD (*ang. the homeostatic model assessment – adiponectin*) jako zastępczego markera dla HOMA-IR (*ang. the homeostatic model assessment of insulin resistance*) do oceny insulinooporności, ocena zależności pomiędzy otyłością brzuszną oraz typem dystrybucji tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej a występowaniem i nasileniem insulinooporności, ocena zależności pomiędzy otyłością brzuszną a dietą i aktywnością fizyczną oraz ocena związku pomiędzy parametrami antropometrycznymi oraz składu ciała, ze szczególnym uwzględnieniem otyłości brzusznej, a parametrami obrony antyoksydacyjnej.

Material i metody

Grupę badaną stanowiło 56 kobiet z PCOS w wieku 18-40 lat. Grupę kontrolną stanowiło 33 zdrowych kobiet w tym samym wieku.

W badaniu dokonano pomiarów antropometrycznych oraz wykonano analizę składu ciała z uwzględnieniem tkanki tłuszczowej brzusznej (wisceralnej i podskórnej) metodą impedancji bioelektrycznej. Ponadto, u każdej uczestniczki badania we krwi pobranej na czczo oznaczono stężenia glukozy i insuliny, adipokin, hormonów oraz wskaźników obrony oksydacyjnej. Insulinooporność oceniano na podstawie: HOMA-IR, HOMA-AD oraz wskaźnika L/A (*ang. leptin to adiponectin ratio*) z uwzględnieniem odpowiednio następujących punktów odcięcia: HOMA-IR $\geq 2,5$; HOMA-AD $\geq 6,26$ oraz L/A $> 2,2$.

Do oceny sposobu odżywiania wykorzystano autorski kwestionariusz częstotliwości spożycia produktów, który uwzględniał produkty mające negatywny lub pozytywny związek z wrażliwością tkanek na insulinę. Metodą punktową określono stopień przestrzegania diety zalecanej w insulinooporności. Aktywność fizyczną mierzono za pomocą monitora aktywności Actigraph GT3X-BT.

Wyniki

W przeglądzie piśmiennictwa stanowiącym wstęp do badania właściwego stwierdzono, że związek pomiędzy spożyciem mleka i produktów mlecznych a ryzykiem zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest niejasny i zależy przede wszystkim od ilości produktów mlecznych w diecie oraz ich rodzaju. Produkty te wydają się nie mieć negatywnego wpływu na płodność kobiet, jednakże obserwuje się niekorzystny wpływ odtłuszczonych produktów mlecznych na ryzyko zaburzeń owulacji. Stwierdzono również, że czynniki żywieniowe są znaczącymi czynnikami wpływającymi na stężenie adiponektyny oraz na ryzyko wystąpienia zaburzeń owulacji.

W badaniu właściwym zaobserwowano, że w grupie PCOS wyższy poziom aktywności fizycznej (wyrażony jako MVPA, *ang. moderate-to-vigorous physical activity*) był związany z niższym HOMA-IR ($t=-2,109$; $p=0,038$). Ponadto, w grupie PCOS wyższy poziom aktywności fizycznej (wyrażony jako MVPA) przekładał się na większą szansę na prawidłową wartość HOMA-IR (OR 1,012 95% CI 1,003-1,021; $p=0,01$). Takich zależności nie zaobserwowano pomiędzy aktywnością fizyczną a pozostałymi wskaźnikami IR oraz adipokinami, jak również pomiędzy dietą a wszystkimi wskaźnikami IR oraz adipokinami. Zaobserwowano też silną korelację pomiędzy wartościami HOMA-IR a HOMA-AD u kobiet z PCOS, a przy wykorzystaniu HOMA-AD częściej rozpoznawano u nich IR.

Kobiety z PCOS z otyłością brzuszną charakteryzowały się istotnie statystycznie wyższymi stężeniami insuliny na czczo (odpowiednio $p < 0,001$; $p = 0,007$; $p < 0,001$ i $p = 0,005$) oraz istotnie wyższymi wartościami wskaźników HOMA-IR, HOMA-AD oraz L/A w porównaniu do kobiet z PCOS bez otyłości brzusznej. Zaobserwowano istotnie statystycznie większą częstość występowania IR mierzonej za pomocą HOMA-IR, HOMA-AD i stosunku L/A u kobiet z PCOS ze zwiększoną zawartością tkanki tłuszczowej wisceralnej, zwiększonym wskaźnikiem VAT/SAT (ang. *visceral to subcutaneous fat ratio*) oraz WHR (ang. *waist-to-hip ratio*) w porównaniu z kobietami z prawidłowymi wartościami tych parametrów. Ponadto kobiety z IR zdiagnozowaną za pomocą wszystkich wskaźników charakteryzowały się istotnie wyższą zawartością VAT (ang. *visceral adipose tissue*) i SAT (ang. *subcutaneous adipose tissue*) oraz wyższymi wskaźnikami VAT/SAT oraz WHR niż kobiety bez insulinooporności. Stwierdzono też, że stosunek VAT/SAT był najlepszym predyktorem IR diagnozowanej za pomocą HOMA-IR i HOMA-AD. Z kolei VAT $> 120 \text{ cm}^2$ okazał się najlepszym i najsilniejszym predyktorem IR mierzonej wskaźnikiem L/A, podczas gdy VAT/SAT najsilniej zwiększał prawdopodobieństwo nieprawidłowych wartości HOMA-AD.

Zaobserwowano, że lepsze przestrzeganie diety zalecanej w IR było związane z istotnie statystycznie niższą zawartością VAT ($t = -2,635$; $p = 0,011$), zawartością SAT ($t = -2,905$; $p = 0,005$) i wartością WHR ($t = -2,631$; $p = 0,011$). Dodatkowo zauważono, że większa intensywna aktywność fizyczna była związana z istotnie statystycznie niższą zawartością VAT ($t = -2,277$; $p = 0,027$), zawartością SAT ($t = -2,028$; $p = 0,048$), wskaźnikiem VAT/SAT ($t = -2,280$; $p = 0,027$) i WHR ($t = -2,421$; $p = 0,019$). Ponadto lepsze przestrzeganie zalecanej diety w IR przekładało się na większe o 43% szanse na prawidłową zawartość VAT (OR 1,427 95% CI 1,091–1,868; $p = 0,009$) i o 33% na większe szanse na prawidłową wartość WHR (OR 1,325 95% CI 1,023–1,716; $p = 0,033$). Dodatkowo, wyższa intensywna aktywność fizyczna wiązała się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia prawidłowych wartości VAT (OR 1,063 95% CI 1,007–1,122; $p = 0,028$) i VAT/SAT (OR 1,057 95% CI 1,006–1,110; $p = 0,028$). Ponadto, analiza wieloczynnikowa wykazała, że dieta była czynnikiem niezależnym od aktywności fizycznej, który zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia prawidłowej zawartości VAT (OR 1,430 95% CI 1,097–1,864; $p = 0,008$), VAT/SAT (OR 1,273 95% CI 1,003–1,615; $p = 0,047$) i WHR (OR 1,322 95% CI 1,025–1,704; $p = 0,031$).

Stwierdzono, że stężenie GSSG (ang. *oxidized glutathione*) i Keap1 (ang. *Kelch-like ECH-associated protein 1*) były istotnie statystycznie wyższe, natomiast wartość wskaźnika R (stosunek glutationu zredukowanego do glutationu utlenionego) była istotnie statystycznie niższa w surowicy kobiet z VAT/SAT $> 0,9$ w porównaniu z grupą z prawidłowymi wartościami

tego wskaźnika. Podobne różnice wykazano dla GSSG i wskaźnika R pomiędzy grupami WHR $\geq 0,85$ i WHR $< 0,85$ (odpowiednio $p < 0,05$ i $p < 0,01$). Co więcej, wszystkie parametry obrony antyoksydacyjnej były skorelowane z parametrami antropometrycznymi oraz składu ciała. Stwierdzono ujemne korelacje pomiędzy wskaźnikiem R a masą ciała, BMI (*ang. body mass index*), WHR, VAT, SAT oraz wskaźnikiem VAT/SAT i całkowitą tkanką tłuszczową oraz stwierdzono dodatnie powiązania z masą beztłuszczową i całkowitą zawartością wody w organizmie. Natomiast odwrotne zależności stwierdzono pomiędzy poziomem GSSG a wymienionymi powyżej parametrami składu ciała.

Wnioski

Przegląd piśmiennictwa wykazał, że pomimo niespójnych wyników badań, mleko i produkty mleczne są istotnym elementem diety kobiet z PCOS. Ponadto sposób odżywiania jest znaczącym modyfikatorem stężenia adiponektyny oraz czynnikiem wpływającym na ryzyko zaburzeń owulacji.

W badaniu właściwym wykazano, że aktywność fizyczna wiąże się z mniejszym nasileniem insulinooporności u kobiet z PCOS oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia otyłości brzusznej. Natomiast dieta wydaje się być kluczowym elementem w postępowaniu terapeutycznym u kobiet z centralną kumulacją tkanki tłuszczowej. Co więcej, nieprawidłowości w składzie ciała, w szczególności otyłość brzuszna, zwiększają ryzyko oporności na insulinę oraz wiążą się z dysfunkcją parametrów obrony antyoksydacyjnej. Dlatego też dieta i aktywność fizyczna są istotnymi elementami w postępowaniu terapeutycznym kobiet z PCOS i każda kobieta z tą jednostką chorobową powinna otrzymać poradę dotyczącą modyfikacji stylu życia w zapobieganiu powikłaniom metabolicznym.