



Zajímavosti ze života žen

Laktogenní hormony a metabolické zdraví matky v těhotenství a po porodu

Metabolické choroby matky (jako je gestační a pregestační diabetes a obezita matek) dosahují celosvětově epidemických rozměrů a jsou spojeny s nepříznivými výsledky pro matku a plod.

Navzdory tomu jejich etiologie zůstává neúplně objasněna. Laktogenní hormony, konkrétně lidský placentární laktogen (hPL) a prolaktin (PRL), hrají často přehlíženou roli

v metabolismu matky a glukózové homeostáze během těhotenství a (v případě PRL) i po porodu a mají klinický potenciál z diagnostického i terapeutického hlediska. Tento systematický přehled syntetizuje dostupné vědecké důkazy spojující tyto dva hormony s metabolickými stavy/výsledky u matky a plodu.

Těhotenství s sebou nese hluboké fyziologické a metabolické adaptace u matky, aby se přizpůsobila potřebám rostoucího plodu a připravila se na laktaci. Zvýšení inzulínové rezistence o 50–60 % mezi obdobími před otěhotněním a koncem třetího trimestru je fyziologickou změnou v každém těhotenství (bez ohledu na glukózovou toleranci) a je nezbytné pro prioritní dodávání glukózy přes placentu pro vývoj plodu. Toto je v normálním těhotenství paralelní s adaptivními změnami v ostrůvkách slinivky břišní, které umožňují zvýšení syntézy a sekrece inzulínu, včetně zvýšení hmotnosti beta buněk, což celkově vede k udržení glukózové homeostázy u matky.

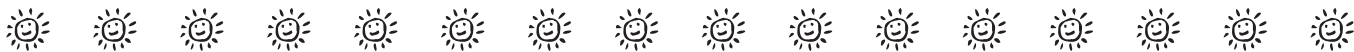
Gestační diabetes mellitus (GDM) se může vyvinout, když dojde k selhání rovnováhy mezi sekrecí inzulínu a kombinací inzulínové rezistence vyvolané těhotenstvím, a je stále častějším stavem (**postihuje 2 % až 38 % těhotných žen** na celém světě). GDM je spojen s řadou nepříznivých mateřských a fetálních výsledků, včetně makrosomie, preeklampsie a gestační hypertenze, polyhydramnionu, mrtvé narození a dítěte a neonatální hypoglykémie, stejně jako se zvýšeným celoživotním rizikem obezity a dysglykémie u potomstva. U žen s diabetem mellitus (1. nebo 2. typu) těhotensky vyvolaná inzulínová rezistence zhoršuje zavedenou pregestační inzulínovou rezistenci nebo deficit s podobnými poten-

ciálními komplikacemi.

Laktogenní hormony, zejména lidský placentární laktogen (hPL) a prolaktin (PRL), jsou dobře známé pro svou roli v prenatální přípravě prsu na laktaci a v případě PRL v nastolení a udržení laktace po porodu. Tyto hormony však hrají také ústřední roli v metabolismu matky: během těhotenství oba **přispívají k inzulínové rezistenci**, ale pravděpodobně také působí jako stimuly pro adaptaci funkce pankreatických ostrůvků u matky. **Po porodu může hormonální kontrola laktace (primárně zprostředkovaná PRL) zásadně změnit metabolismus sacharidů a lipidů a biologii adipocytů, čímž chrání kojící ženy po porodu před progresí do diabetu 2. typu.**

Lidský placentární laktogen (hPL) je peptidový hormon produkovaný placentou. Je detekovatelný již v 6. týdnu těhotenství a jeho hladina se v průběhu těhotenství zvyšuje, vrcholu dosahuje kolem 30. týdne. Rychlost sekrece hPL v blízké době porodu je přibližně 1 g/den (rychlost podstatně vyšší než u jakéhokoli jiného proteinového hormonu), a maximální koncentrace hPL je nejméně 25krát vyšší než u PRL. **hPL se s vysokou afinitou váže na prolaktinový receptor** a je stále více uznáván jako hormon hrající roli v modulaci mateřského metabolismu, aby se uspokojily energetické požadavky rostoucího plodu. Podílí se také na laktogenezi I (iniciace sekrece), kde podporuje růst alveolárních a duktálních vývodů v prsu v rámci přípravy na produkci mléka. **Jako jeden z hlavních „diabetogenních“ hormonů těhotenství** (vedle placentárního růstového hormonu, progesteronu, kortizolu a PRL) zvyšuje hPL inzulínovou rezistenci u matky a snižuje využití glukózy v krvi matky, čímž **zvyšuje hladinu glukózy v krvi matky** (což podporuje transplacentární přenos glukózy a adekvátní výživu plodu). Zdá se však, že tomu odpovídá paralelní zvýšená regulace sekreční kapacity inzulínu. V hlodavčích modelech placentární laktogen významně zvyšují glukózou indukovanou sekreci inzulínu, proliferaci beta-buněk a přežití v izolovaných pankreatických ostrůvkách. U lidí důkazy in vitro s použitím tkáně lidských ostrůvkových buněk naznačují, že **hPL také působí (pravděpodobně prostřednictvím receptoru PRL) na endokrinní slinivku břišní**, aby podpořil funkci mateřských beta-buněk, čímž zvyšuje syntézu inzulínu a glukózou stimulovanou sekreci inzulínu. Hlavním důsledkem je – ve zdravém těhotenství – **udržení mateřské normoglykémie.**





hPL také zvyšuje lipolýzu a uvolňování volných mastných kyselin (FFA). Při mateřském hladovění zvyšuje uvolňování hPL dostupnost FFA pro matku k použití jako palivo, čímž šetří glukózu a aminokyseliny pro placentární transport a výživu plodu. hPL pravděpodobně hraje roli i při indukci a udržování stavu fyziologické **hyperleptinémie**, ale relativní leptinové rezistence pozorované v těhotenství, která stimuluje chuť k jídlu matky i při rostoucím ukládání tuku. Zdá se, že hPL a PRL také zvyšují chuť k jídlu a příjem potravy prostřednictvím jiných mechanismů, s rozsáhlým rozšířením receptorů PRL v hypotalamu a indukci hyperfagie po intracerebroventrikulárním podání, což naznačuje centrální mechanismus účinku. Vzhledem k tomu, že hPL pochází z placenty, pozitivně koreluje s porodní hmotností a hmotností placenty, s potenciálním klinickým využitím v prenatální predikci makrosomie nebo omezení růstu plodu u metabolicky normálních i abnormálních těhotenství.

Prolaktin (PRL) je peptidový hormon produkovaný laktotrofy v přední hypofýze a má blízkou strukturní homologii s hPL. Bazální sérový PRL se během normálního těhotenství progresivně zvyšuje, s vrcholovými hodnotami v pozdní fázi těhotenství přibližně 10krát vyššími než před početím. Ačkoli je PRL nejlépe známý pro svůj laktogenní účinek na mléčnou žlázu, mění také citlivost na inzulín a metabolismus lipidů. PRL může vyvolat inzulínovou rezistenci mimo těhotenství (jak bylo prokázáno u netěhotných pacientek s prolaktinomem a patologickým zvýšením PRL) a stejně jako hPL pravděpodobně přispívá k inzulínrezistentnímu stavu v těhotenství a **zajišťuje dostupnost glukózy pro fetálně-placentární kompartment**. Předpokládá se však, že fyziologický příspěvek PRL ke glukózové toleranci v těhotenství a po porodu se liší od jiných stavů relativní nebo absolutní hyperprolaktinémie. Důkazy in vitro naznačují, že PRL (podobně jako hPL) může přímo zvyšovat sekreci inzulínu z lidských ostrůvků, ačkoli druhý jmenovaný hormon může mít dominantní účinek během těhotenství u lidí kvůli svým vyšším koncentracím. Za zmínku stojí, že důkazy o vlivu PRL na funkci mateřských beta buněk během těhotenství u hlodavců jsou pozoruhodné: knockout myši, kterým specificky chybí receptory PRL na beta buňkách pankreatu, mají mimo těhotenství normální glukózovou toleranci, ale s gestací se stávají progresivně glukózovou intolerancí v důsledku odpovídajícího selhání proliferace beta buněk, což

v podstatě vede k rozvoji gestačního diabetu.

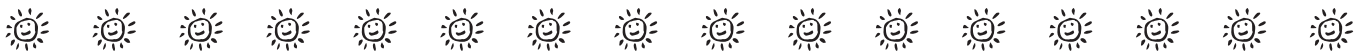
Poporodní fyziologická hyperprolaktinémie je klíčovou endokrinní změnou zodpovědnou za zahájení a udržení laktace. Koncentrace PRL během laktace jsou mezi koncentracemi v netěhotném stavu a v pozdním těhotenství a pulsatilní charakter sekrece (ztráta během těhotenství) se obnovuje. Po kojení dochází k prudkému nárůstu **PRL a vrcholy jsou vyšší u žen, které výhradně kojí** než u žen, které krmí umělou výživou nebo pouze umělou výživou. U žen, které nekojí, klesá PRL na koncentrace v netěhotném stavu do 3 týdnů po porodu.

Laktace – pod hlavní kontrolou PRL – je jedinečný metabolický stav spojený se zvýšením plazmatických hladin volných mastných kyselin a s mobilizací lipidů z potravy a tukových zásob do prsu za účelem produkce mléka. Pozorovací důkazy naznačují, že **laktace je spojena s metabolickými přínosy pro matku, s konzistentními nálezy nižší míry přetrvávající poporodní dysglykémie a progresu do diabetu**.

PRL proto může spojovat účinnou a trvalou laktogenezi se zlepšeným metabolickým stavem matky po porodu. Zda je to primárně zprostředkováno zlepšenou kapacitou sekrece inzulínu, nebo sníženou inzulínovou rezistencí, zůstává nejasné, protože v poporodním kontextu existují domnělé biologické mechanismy pro obojí. Bez ohledu na to může **laktace představovat zvláštní příležitost** pro ženy s poporodní inzulínovou rezistencí (relevantní pro mnoho žen po těhotenství s gestačním diabetem) k významnému zlepšení dlouhodobých zdravotních výsledků zlepšením sekrece nebo citlivosti na inzulín. Někteří autoři dokonce tvrdí, že laktaci (zcela odděleně od jejích dalších přínosů pro matku a potomstvo) lze u této skupiny pacientů **považovat za terapeutický zásah**, analogický s předepisováním léků zvyšujících citlivost na inzulín. Je také stále zřejmější, že vztah mezi zhoršeným metabolismem glukózy / inzulínu a špatnými výsledky laktace může

být obousměrný. I když výsledky laktace nejsou předmětem této studie, **ženy s obezitou nebo diabetem mají zvýšené riziko zpoždění laktogeneze** a přetrvávající nízké produkce mléka, což může být způsobeno **suboptimální odpovědí PRL na sání kojence** a zhoršenou dynamikou inzulínových receptorů na úrovni laktocytů. Autoři spojující PRL s dynamikou glukózy během laktace naznačují, že „dobrá plasticita beta-buněk“ u metabolicky zdravých žen může mít na laktaci permissivní vliv, což umožňuje PRL hrát jeho primární evoluční roli. Ženy, které by mohly mít největší prospěch z metabolických výhod prodloužené laktace, se proto mohou potýkat s největšími překážkami v jejím dosažení. Úplnější pochopení působení laktogenních hormonů a také toho, jak je





měněno u metabolicky abnormálních těhotenství, je nezbytné pro podporu laktace u této populace.

Navrhovaná studie bude podle našich znalostí první, která systematicky shromáždí a syntetizuje existující vědeckou literaturu spojující dva klíčové laktogenní hormony, hPL a PRL, s metabolickým zdravím matky v těhotenství a po porodu (a v širším smyslu i s výsledky u kojenců). Systematické studie, které hodnotí biomarkery nebo se zaměřují na fyziologické otázky, jsou v endokrinní literatuře vzácné a představují příležitost posunout se od subjektivní, narativní práce směrem k inkluzivním, rozsáhlým studiím s potenciálem pro objektivní a na důkazech založené závěry. Ačkoli jsou tyto hormony již dlouho uznávány pro svou roli v prenatální přípravě prsu na laktaci a (v případě PRL) pro postnatální zahájení a udržení laktace, jejich metabolické role byly relativně nedoceny. **Oba hormony přispívají k inzulínové rezistenci spojené s těhotenstvím, ale také potenciálně hrají ústřední roli v adaptaci mateřské slinivky břišní** během těhotenství, stimulují adaptaci beta-buněk a zvyšují hmotnost beta-buněk a sekreci inzulínu. Během normálního těhotenství to může umožnit kompenzaci inzulínové rezistence vyvolané těhotenstvím, což vede k celkovému udržení euglykémie.

Přestože pravděpodobně hraje klíčovou roli v regulaci dynamiky glukózy a inzulínu během těhotenství, **vztah mezi hladinami hPL a patofyziologií gestačního diabetu (GDM) zůstává nejasný**. Několik studií zkoumalo možné souvislosti, přičemž některé neuvádějí žádnou souvislost mezi hladinami hPL u matky a stavem

GDM a jiné uvádějí vyšší hPL u subjektů s GDM než u kontrolní skupiny, zejména pokud jsou léčeny inzulínem. Pokud jde o hladiny hPL během těhotenství postižených preexistujícím diabetem (diabetes mellitus 1. typu (T1DM)/diabetes mellitus 2. typu), většina autorů uvádí sériově vyšší hPL během těhotenství u diabetických žen ve srovnání s kontrolní skupinou, ačkoli jiné studie u T1DM prokázaly nižší hladiny v prostředí špatné kontroly. Vyšší hladiny hPL navíc jasně souvisejí se zvýšenou hmotností placenty a makrosomií a několik autorů naznačilo, že zvýšené hladiny hPL u mnoha diabetických těhotenství mohou jednoduše odrážet vyšší hmotnost placenty. To neznámá, že je etiologicky nevýznamný; je však možné, že placentomegalie pozorovaná u diabetu matky způsobuje vyšší hladiny hPL, stimuluje expanzi beta-buněk matky a plodu a zvyšuje produkci inzulínu plodem, čímž podporuje glykogenezi, ukládání tuku a další růst plodu.

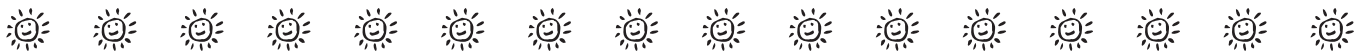
Důležité je však, že tato oblast literatury je obzvláště zastaralá, přičemž mnoho studií bylo provedeno dlouho před 21. stoletím a před současnými diagnostickými definicemi diabetu v těhotenství. Přesný typ diabetu u matky u účastnic studie je proto často nejasný (jsou jednoduše považovány za „diabetické“, jsou definovány podle dnes již historické Whiteovy klasifikace diabetu v těhotenství nebo jsou označovány jako „inzulín-dependentní“). Takové studie poskytly cenné základní poznatky o patofyziologii vztahu mezi laktogenem a metabolismem matky, ale srovnání s dostupnými lépe popsányými současnými kohortami není možné. **V tomto systematickém přehledu**

je proto nařízeno zahrnout dostatečně jasnou definici typu diabetu (nebo dostatečné podrobnosti, aby bylo možné ji s jistotou odvodit), protože se jedná o minimální požadavek, pokud mají být výsledky použitelné pro moderní porodnické populace.

Vzhledem k těmto výzvám má lepší pochopení role hPL u metabolicky abnormálních těhotenství potenciální klinické uplatnění. Například přesná prenatální predikce makrosomie plodu zůstává náročná a současně strategie predikce makrosomie (včetně fyzikálního vyšetření a ultrazvukového vyšetření) jsou náročné na zdroje a nepřesné. **Existuje tedy jasná potřeba biomarkerů v mateřském séru pro zlepšení prenatální predikce makrosomie**, zejména u žen s vysokým rizikem výsledku (jako jsou ženy s pregestačním diabetem nebo gestačním diabetem). Přestože několik kandidátních mateřských biomarkerů bylo hodnoceno z hlediska jejich souvislosti s porodní hmotností nebo makrosomií (jak u diabetických, tak u nediatetických těhotenství), důkazy jsou smíšené a nejistoty ohledně klinické užitečnosti přetrvávají. hPL (který byl klinicky v některých prostředích používán k posouzení stavu fetoplacentární jednotky v 70. a 80. letech 20. století, předtím, než byl porodnický ultrazvuk široce dostupný) byl v poslední době do značné míry přehlížen jako kandidátní biomarker v této funkci, ale předchozí práce naznačují, že by mohl mít významný potenciál, pokud by byl znovu prozkoumán. **Například jedna studie z roku 1998 měřila hPL v době screeningu GDM (n=257) a zjistila, že u podskupiny žen s normálním glukózovým provokačním testem**, jejichž děti nakonec vážily >4000 g (n=11), byla průměrná hPL v době testování ve skutečnosti podobná průměrné hPL zjištěné u žen s GDM. **To naznačuje, že hPL by mohl být vyhodnocen jako biomarker pro predikci makrosomie**, a to jak u žen s diagnostikovaným diabetem, tak u žen bez něj. Takové použití by vyžadovalo validaci markeru v moderních kohortách, kde by byla základní etiologie mateřského diabetu dostatečně pochopena a popsána.

Na rozdíl od hPL, (který je jako placentární hormon po porodu vyplavován z oběhu) má PRL pravděpodobně vliv na metabolismus matky během těhotenství i po porodu, zejména pokud následuje laktace. Literatura v této oblasti je podobně protichůdná. Například hladiny PRL v séru matky během těhotenství s GDM byly





zkoumány několika skupinami, přičemž většina uváděla hladiny podobné hladinám u normálních těhotenství. **Novější studie však toto tvrzení přímo vyvracejí. Dvě skupiny prokázaly, že vyšší hladiny PRL v prvním a třetím trimestru** těhotenství jsou spojeny se sníženou glukózovou tolerancí na OGTT a obě skupiny naznačují, že PRL může být nezávisle zapojen do patogeneze GDM. Třetí studie prokázala opačný výsledek a ukázala inverzní souvislost mezi PRL ve třetím trimestru a rizikem GDM. Tento nedostatek konsensu zdůrazňuje potřebu účinné syntézy důkazů a následného dalšího výzkumu.

Poporodní období laktace (pod hlavní kontrolou PRL) zřejmě přináší matce metabolické výhody, ale mechanismus, kterým k tomu dochází, není jasný. Jedna skupina zjistila, že **mateřský sérový PRL v pozdním těhotenství byl významně vyšší u žen, které po porodu dosáhly normální glukózy tolerance**, než u žen, které po porodu dosáhly prediabetu/diabetu; a že vyšší prenatální PRL nezávisle prediktoroval zlepšenou poporodní kapacitu sekrece inzulínu. Tato skupina naznačila, že tato zjištění mohou odrážet poporodní prodloužení příznivých účinků PRL na hmotu beta buněk a adaptaci ostrůvků, ke kterým pravděpodobně dochází během těhotenství. Jiná skupina, která měřila PRL po porodu, prezentovala odlišná zjištění a diskusi: ženy s vyšším cirkulujícím PRL v kontextu laktace ve své studii měly sníženou funkci beta buněk a nižší indexy sekrece inzulínu, ale byly méně rezistentní na inzulín. Autoři naznačují, že toto zlepšení inzulínové rezistence může být důsledkem mobilizace svalových a jaterních lipidů do mateřského mléka pod kontrolou PRL, což může být obzvláště prospěšné u žen, které jsou na začátku studie rezistentní na inzulín (je známo, že ženy s nedávným GDM mají ve srovnání s kontrolní skupinou zvýšený obsah intramyocelulárních lipidů 4–6 měsíců po porodu).

Existuje tedy jasná potřeba systematického přehledu literatury v této oblasti. **Oba laktogenní hormony hrají jednoznačně ústřední roli v regulaci mateřského metabolismu** (jak během těhotenství a po porodu, tak u žen s normálním i abnormálním těhotenstvím). Dosud však nebyly důkazy účinně syntetizovány.

Je třeba poznamenat určitá omezení procesu hodnocení. Zprvu, vzhledem k záměrně širokému rozsahu hodnocení budou zahrnuté studie hetero-

genní co do designu, metodologie a výzkumných otázek. Ve fázi analýzy budou hPL a PRL posuzovány samostatně a studie budou seskupeny podle podobných výsledků, ale je možné, že výrazná heterogenita bude bránit smysluplným závěrům nebo statistické metaanalýze. Z druhého, některé základní klinické práce o hladinách hPL a PRL u normálních a diabetických těhotenství jsou nyní velmi zastaralé a sahají až do 70. a 80. let 20. století. I když jsou robustní a hodné zařazení, rozdíl v experimentálním designu a (zejména) klasifikaci a léčbě diabetu u matek budou představovat výzvu při porovnávání takových studií s moderními kohortami. Proto byly v našich kritériích pro zařazení a vyloučení stanoveny jasné požadavky na adekvátnost definic diabetu u matek. Kde je to možné, budeme se snažit provést analýzu podskupin podle roku publikace nebo jinak provést narativní srovnání mezi staršími a novějšími studii. Také extrahujeme a tabelujeme proměnné, jako jsou přesná použitá diagnostická kritéria GDM a použitá metodologie testu v každém případě, protože tyto detaily se pravděpodobně liší v závislosti na době publikace (zejména mnoho starších studií zahrnuje rutinní používání radioimunoanalýzy, která je nyní do značné míry nahrazena moderními technikami enzymově vázaného imunotestu). Konečně, jak již bylo popsáno, **vztah mezi laktogenními hormony a mateřským metabolismem je téměř jistě obousměrný**, přičemž některé studie zkoumají vliv laktogenních hormonů (expozice) na metabolické stavy (výsledek), zatímco v jiných jsou expozice a výsledek obrácené. Přehled je navržen tak, aby zachytil obojí, ale – zejména v poporodním kontextu – obousměrná povaha vztahu může zkreslit obse-
rvační studie. I když to nelze v naší metodologii přehledu přímo řešit, bude to zohledněno při syntéze a interpretaci zjištění.

ZÁVĚR

Tato systematic-

ká studie důkladně a systematicky shromáždí a syntetizuje současné důkazy spojující klíčové laktogenní hormony hPL a PRL s metabolickým zdravím matky v těhotenství a po porodu. Oba hormony hrají klíčovou roli v udržování glukózy homeostázy během těhotenství, včetně přímého působení na beta buňky mateřské endokrinní slinivky břišní. Přesná role těchto hormonů – zejména u metabolicky abnormálních těhotenství – však zůstává nejasná a důkazy jsou protichůdné. hPL dále může mít nevyužitý potenciál klinického uplatnění v prenatální predikci makrosomie.

Zatímco laktace pod hormonální kontrolou PRL může regulovat metabolismus glukózy a lipidů a pomáhat chránit ženy po porodu před přetrvávající dysglykemií.

