

P R A C E O R Y G I N A L N E
położnictwo

Ocena stężenia czynników antyangiogennych, triglicerydów, glukozy, insuliny oraz SHBG u kobiet z dwoma postaciami stanu przedrzucawkowego

Concentrations of antiangiogenic factors, triglycerides, glucose and insulin in women with two types of preeclampsia

Jakub Kornacki, Przemysław Wirstlein, Jana Skrzypczak

Klinika Rozrodczości, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Ocena stężenia czynników antyangiogennych (sFlt-1 i sEng), triglicerydów, glukozy, insuliny oraz SHBG w surowicy krwi kobiet w dwóch postaciach stanu przedrzucawkowego-łożyskowej i matczynej

Materiał i metody: Badania przeprowadzono w 3. trymestrze ciąży u 30 pacjentek z łożyskową postacią stanu przedrzucawkowego (PE) oraz u 20 kobiet z matczynym typem choroby. Wszystkie ciężarne objęte badaniem były hospitalizowane w Klinice Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, w latach 2010-2012. Podstawą do rozpoznania postaci łożyskowej choroby było występowanie objawów spełniających kryteria diagnostyczne stanu przedrzucawkowego oraz obecność wykładników dopplerowskich niewydolności łożyska. Postać matczyną stanu przedrzucawkowego rozpoznawano przy braku obecności wykładników niewydolności łożyska w badaniu dopplerowskim. Do oznaczenia stężenia w surowicy sFlt-1 i sEng wykorzystano metodę ELISA (R&D Systems).

Wyniki: Łożyskowa postać stanu przedrzucawkowego była rozpoznawana istotnie wcześniej niż postać matczyna choroby. U pacjentek z postacią łożyskową PE ciąża trwała istotnie krócej, masa urodzeniowa noworodków była istotnie niższa, a odsetek IUGR wyższy niż u kobiet z postacią matczyną choroby. Stężenie sFlt-1 oraz sEng było istotnie wyższe u pacjentek z łożyskową postacią choroby w porównaniu do kobiet z matczynym typem stanu przedrzucawkowego. Poziom triglicerydów, glukozy, insuliny, SHBG nie różniły się istotnie pomiędzy dwoma badanymi grupami.

Adres do korespondencji:

Jakub Kornacki
Klinika Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Polska, 60-535 Poznań, ul. Polna 33
tel./fax.: +48 61 8419302
e-mail: kuba.kornacki@wp.pl

Otrzymano: 22.02.2013
Zaakceptowano do druku: 15.06.2013

Jakub Kornacki et al. Ocena stężenia czynników antyangiogennych, triglicerydów, glukozy, insuliny oraz SHBG...

Wnioski:

1. Dwuetapowy mechanizm stanu przedrzucawkowego, w którym podwyższonemu stężeniu czynników antyangiogennych towarzyszy istotne zaburzenie przepływu łożyskowego wydaje się lepiej tłumaczyć patofizjologię postaci łożyskowej aniżeli postaci matczynej choroby.
2. Późny początek występowania objawów klinicznych w postaci matczynej stanu przedrzucawkowego i mniejsza częstość IUGR, współistniejące z niższym poziomem czynników antyangiogennych we krwi, poddają w wątpliwość pierwotny udział patologii łożyska w mechanizmie powstawania choroby.
3. Z punktu widzenia prawdopodobnego patomechanizmu ich powstawania, obie postaci schorzenia mają charakter odmiennych jednostek chorobowych, mimo braku różnic pomiędzy postaciami w stopniu zaburzeń metabolicznych w 3. trymestrze ciąży.
4. Uzyskane wyniki markerów zaburzeń metabolicznych u kobiet z dwoma postaciami stanu przedrzucawkowego uzasadniają podjęcie badań w tym zakresie w I trymestrze ciąży.

Słowa kluczowe: **stan przedrzucawkowy / czynniki antyangiogenne /
/ zaburzenia metaboliczne / badanie dopplerowskie / łożysko /**

Abstract

Objectives: Assessment of serum concentrations of antiangiogenic factors, triglycerides, glucose, insulin and SHBG in women with two forms of preeclampsia (placental and maternal).

Material and methods: The study was conducted among 30 patients with placental preeclampsia and 20 women with maternal form of the disease. All patients were hospitalized at the Division of Reproduction, Poznan University of Medical Sciences, between 2010-2012. The placental form of preeclampsia was diagnosed in cases when Doppler signs of placental insufficiency were present. The maternal type of the disease was diagnosed in the absence of coexisting markers of placental insufficiency in the Doppler study. ELISA was used to determine the concentrations of antiangiogenic factors (sFlt-1 and sEng).

Results: The placental form of preeclampsia was diagnosed significantly earlier than maternal type of the disease. In women with placental preeclampsia the gestational age at delivery and newborn birth weight were significantly lower than in patients with maternal preeclampsia. IUGR incidence (expressed as a percentage) was significantly higher in patients with placental preeclampsia as compared to the women with maternal form of the disease. Serum concentrations of sFlt-1 and sEng were significantly higher in women with placental preeclampsia. No differences in concentrations of glucose, insulin, triglycerides and SHBG were found between groups.

Conclusions:

1. The Two Stage Model of preeclampsia, characterized by increased concentrations of antiangiogenic factors in maternal blood secondary to decreased placental blood flow, seems to better explain the pathophysiology of the placental form of preeclampsia than the maternal one.
2. Late onset of clinical symptoms in maternal preeclampsia, lower incidence of IUGR, as well as lower concentrations of antiangiogenic factors in maternal blood, do not indicate the primary role of placental pathology in the pathogenesis of the disease.
3. In spite of no difference in metabolic abnormalities in third trimester of pregnancy between two types of preeclampsia, the pathophysiology of the two forms of the disease seems to be different.
4. The obtained results of metabolic markers in women with two types of preeclampsia justify the need of further studies in this field in first trimester of pregnancy.

Key words: **preeclampsia / antiangiogenic factors / metabolic disorders /
/ Doppler ultrasound/placenta /**

Wstęp

Jedną z najbardziej charakterystycznych cech klinicznych stanu przedrzucawkowego (PE) jest różnorodny i indywidualnie odmienny przebieg choroby.

W praktyce oznacza to, że przebieg ciąży, tydzień jej zakończenia oraz częstość powikłań matczyńskich i płodowych u pacjentek spełniających aktualne kryteria rozpoznania stanu przedrzucawkowego jest różny i często niełatwy do przewidzenia [1].

Wprowadzenie podziału stanu przedrzucawkowego na postać ciężką i łagodną oraz postać wczesną (*early onset*) i późną (*late onset*) ułatwia w praktyce klinicznej właściwe podejście do ciężarnej z PE z uwzględnieniem stopnia nadzoru nad matką i płodem [1].

Inną, nowszą i coraz bardziej popularną, z punktu widzenia nie tylko klinicznego, ale też patofizjologicznego, klasyfikacją stanu przedrzucawkowego jest podział choroby na postać łożyskową i matczyną [2, 3].

Jakub Kornacki et al. Ocena stężenia czynników antyangiogennych, triglicerydów, glukozy, insuliny oraz SHBG...

Postać łożyskowa PE dotyczy zwykle pierwiastek, ujawnia się wcześniej niż postać matczyzna choroby, a w jej obrazie klinicznym charakterystyczną cechą jest występowanie objawów niewydolności łożyska z jego najbardziej typową konsekwencją czyli wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu (IUGR) [2, 3].

Postać matczyzna PE, zgodnie z aktualną wiedzą, rozwija się zwykle później niż postać łożyskowa, dotyczy kobiet z istniejącymi już przed ciążą zaburzeniami metabolicznymi, a w jej obrazie klinicznym charakterystyczny jest między innymi dość częsty brak występowania objawów niewydolności łożyska i IUGR [2, 3].

Odmienne obrazy kliniczne w powyższych postaciach stanu przedrzucawkowego może wskazywać na różną ich etiopatogenezę. W pierwszej z nich, w odróżnieniu do drugiej, znaczącą rolę wydaje się odgrywać łożysko i jego pierwotna patologia [1, 4]. W drugiej postaci, większe znaczenie patofizjologiczne wydają się mieć pierwotnie występujące u pacjentek zmiany w ścianach naczyń (mikroangiopatia), dyslipidemia, otyłość czy insulinooporność [5, 6].

Dwuetaповy model rozwoju stanu przedrzucawkowego, zgodnie z którym uszkodzenie śródbłonna ciężarnej jest wtórne do hipoperfuzji łożyska i następowej produkcji w jego obrębie nadmiernej ilości czynników antyangiogennych wydaje się dobrze tłumaczyć tylko rozwój postaci łożyskowej choroby [4].

Cel pracy

Celem pracy była ocena stężenia czynników antyangiogennych (rozpuszczalnej postaci receptora typu 1 dla naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna – sFlt1 oraz rozpuszczalnej postaci endogliny – sEng), triglicerydów, glukozy, insuliny oraz SHBG w surowicy krwi kobiet, w dwóch postaciach stanu przedrzucawkowego-łożyskowej oraz matczynej, w odniesieniu do obrazu klinicznego choroby oraz wiedzy na temat mechanizmów jej powstawania.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w 3. trymestrze ciąży u 30 pacjentek z łożyskową postacią PE oraz u 20 kobiet z matczynym typem choroby. Wszystkie ciężarne objęte badaniem były hospitalizowane w Klinice Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, w latach 2010-2012.

Postacie stanu przedrzucawkowego

Podstawą do rozpoznania u pacjentki postaci łożyskowej choroby było występowanie objawów spełniających kryteria diagnostyczne PE tzn. podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi > 140/90 mm Hg i białkomoczu (≥ 300 mg/dobę) stwierdzanych po raz pierwszy po 20 tygodniu ciąży oraz obecność wykładników dopplerowskich niewydolności łożyska z lub bez współistnienia IUGR.

Kryteriami niewydolności łożyska w badaniu dopplerowskim stanowiącymi podstawę do stwierdzenia u pacjentki postaci łożyskowej PE były: 1) podwyższona wartość wskaźnika pulsacji (PI) w tętnicy pępowinowej płodu (>95 centyla) i/lub 2) obniżona wartość PI w tętnicy środkowej mózgu płodu (< 5 centyla) i/lub 3) obniżona wartość wskaźnika mózgowo-pępowinowego (CUR) <1,08 i/lub 4) brak lub odwrócony przepływ końcowo-rozkurczowy w tętnicy pępowinowej płodu (AREDF) [3].

Podstawą do rozpoznania IUGR było stwierdzenie masy płodu w badaniu usg poniżej < 10 centyla dla odpowiedniego tygodnia ciąży.

Postać matczyną PE rozpoznawano u pacjentki ze spełnionymi powyższymi kryteriami stanu przedrzucawkowego przy braku obecności wykładników niewydolności łożyska w badaniu dopplerowskim.

Oznaczenie czynników antyangiogennych, triglicerydów, glukozy, insuliny oraz SHBG

Od wszystkich badanych pacjentek pobierano na czczo krew żylną w ilości około 15 ml, (dwie próbki krwi). Pierwszą próbkę krwi w ilości około 7,5 ml przekazywano do Centralnego Laboratorium Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w celu dalszego oznaczenia stężenia triglicerydów, glukozy, insuliny oraz SHBG. Drugą próbkę krwi odwirowywano, a uzyskaną surowicę przechowywano w temperaturze -70°C do momentu oznaczeń stężenia czynników antyangiogennych (sFlt-1 i sEng).

Oceny stężenia we krwi triglicerydów, glukozy, insuliny i SHBG dokonano przy zastosowaniu standardowych metod w Centralnym Laboratorium Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Do oznaczenia stężenia w surowicy sFlt-1 i sEng wykorzystano metodę ELISA (R&D Systems).

Pomiar wskaźnika HOMA

U wszystkich badanych pacjentek obliczono wskaźnik insulinooporności HOMA (*homeostasis model assessment*) korzystając ze wzoru:

$$\text{HOMA} = \frac{\text{glikemia na czczo (mg/dl)} \times \text{insulinemia na czczo (mIU/ml)}}{405}$$

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej użyto pakietu Statistica v10. Rozkład zmiennych badano testem Shapiro-Wilka. Do porównania zmiennych o rozkładzie parametrycznym użyto testu t-Studenta, a do analizy zmiennych o rozkładzie nieparametrycznym testu Manna-Whitneya. Za poziom istotny statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Łožyskowa postać stanu przedrzucawkowego była rozpoznawana wcześniej niż postać matczyzna choroby ($p=0,0002$).

U pacjentek z postacią łożyskową PE ciąża trwała istotnie krócej ($p=0,0002$), a masa urodzeniowa noworodków była istotnie niższa ($p=0,000001$) niż u kobiet z postacią matczyną choroby.

Odsetek IUGR był istotnie wyższy ($p=0,005$) u kobiet z łożyskowym typem stanu przedrzucawkowego (71,4%), w porównaniu do pacjentek z matczyną postacią choroby (26,7%).

U 1 pacjentki z łożyskową formą PE doszło do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Powyższego powikłania nie stwierdzono u żadnej ciężarnej z matczynym typem choroby.

Charakterystyka kliniczna pacjentek z dwoma postaciami stanu przedrzucawkowego została przedstawiona w tabeli I.

Stężenie sFlt-1 oraz sEng było istotnie wyższe u pacjentek z łożyskową postacią choroby w porównaniu do kobiet z matczynym typem stanu przedrzucawkowego. (Rycina).

Tabela I. Charakterystyka kliniczna pacjentek z dwoma postaciami stanu przedrzucawkowego.

	Postać łożyskowa n=30	Postać matczyzna n=20	p
Wiek	33 (21-40)	32 (25-38)	NS
BMI w momencie rozpoznania PE	28,9 (22,6-35,9)	29,2 (23,9-46,5)	NS
Tydzień ciąży, w którym rozpoznano PE	30 (25-37)	35 (24-38)	p=0,0002
Tydzień zakończenia ciąży	32 (28-39)	37 (32-39)	p=0,0002
Sposób porodu			
droga pochwowa (%)	3,6%	25%	NS
cięcie cesarskie (%)	96,4%	75%	NS
Średnia wartość ciśnienia skurczowego (mmHg)	165 (140-210)	160 (140-200)	NS
Średnia wartość ciśnienia rozkurczowego (mmHg)	100 (90-120)	100 (80-120)	NS
Białkomocz (g/dobę)	4,2 (0,3-22,9)	2,4 (0,3-9,5)	NS
IUGR (%)	71,4	26,7	p=0,005
Masa urodzeniowa noworodków (g)	1420 (500-2660)	2860 (1630-3940)	p=0,000001

Wartości są podane jako mediany (min-max)
BMI (Body Mass Index) – Wskaźnik Masy Ciała

Tabela II. Stężenie triglicerydów, glukozy, insuliny, SHBG oraz wartość wskaźnika HOMA u pacjentek z dwoma postaciami choroby.

	Postać łożyskowa n=30	Postać matczyzna n=20	p
Triglicerydy (mg/dl)	297 (115,9-661)	346,1 (183,2-639,7)	NS
Glukoza (mg/dl)	73,5 (52,4-118,2)	70,6 (55-89)	NS
Insulina (mIU/ml)	10,46(2,19-72,93)	10,21 (3,77-36,56)	NS
SHBG (nmol/l)	377,1 (194-562,8)	346,1 (183,2-639,7)	NS
HOMA	1,95 (0,4-17,29)	1,94 (0,66-7,94)	NS

Wartości są podane jako mediany (min-max)

Poziom triglicerydów, glukozy, insuliny, SHBG oraz wartość HOMA nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami. (Tabela II).

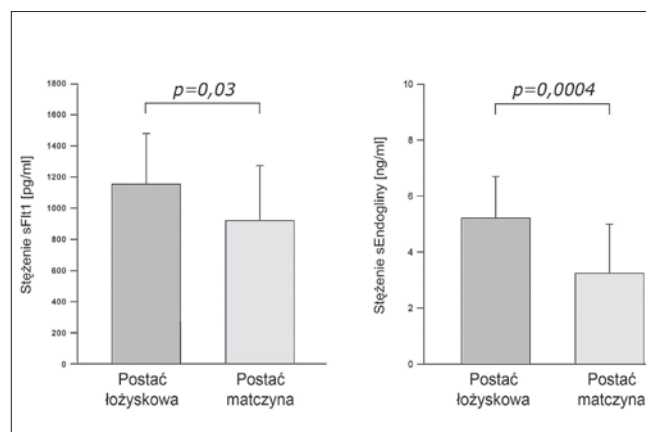
Dyskusja

Aktualnie, w odniesieniu do różnych postaci stanu przedrzucawkowego nie ma zgodności czy jest to jedna, ta sama choroba o odmiennej manifestacji klinicznej, czy różne z punktu widzenia patofizjologicznego, schorzenia.

Najsilniejszymi argumentami za tym, że stan przedrzucawkowy może przebiegać pod dwiema postaciami, są odmienne wyniki kliniczne u pacjentek oraz płodów i noworodków z wczesną i późną postacią choroby. We wcześniejszych publikacjach wykazano, że we wczesnej postaci choroby (<34 tygodnia ciąży) masa urodzeniowa noworodków jest istotnie niższa, tydzień zakończenia ciąży wcześniejszy a odsetek IUGR istotnie wyższy niż w postaci późnej stanu przedrzucawkowego [7, 8, 9, 10].

Rezultaty te są bardzo zbliżone do wyników badań własnych, z tą różnicą, że niższą masę urodzeniową noworodków, wcześniejszy tydzień zakończenia ciąży i wyższą częstość IUGR stwierdzono w postaci łożyskowej choroby w porównaniu do typu matczynego schorzenia. Zbieżność uzyskanych rezultatów,

nie jest przypadkowa i wynika z istotnie częstszego występowania zaburzeń przepływu łożyskowego w postaciach stanu przedrzucawkowego rozwijających się przed 34, a zwłaszcza przed 32 tygodniem ciąży.



Rycina. Stężenie czynników antyangiogennych w surowicy krwi pacjentek z postacią łożyskową i postacią matczyzną stanu przedrzucawkowego.

Jakub Kornacki et al. Ocena stężenia czynników antyangiogennych, triglicerydów, glukozy, insuliny oraz SHBG...

W odniesieniu do wcześniejszych badań, rezultaty uzyskane przez nas, nie tylko potwierdzają heterogeny charakter stanu przedrzucawkowego, ale także zwracają uwagę na potencjalną różnicę w patofizjologii obu postaci choroby mającą ścisły związek z przepływem łożyskowym.

Mając świadomość, że zaburzenia przepływu łożyskowego poprzedzające objawy kliniczne stanu przedrzucawkowego są typowym zjawiskiem głównie dla wczesnej (łożyskowej) postaci choroby, wątpliwości budzi mechanizm uszkodzenia śródbłonna u pacjentek z późnym (matczynym) typem schorzenia.

W naszych badaniach, próbą odpowiedzi na powyższe zagadnienie, była ocena stężenia w surowicy krwi kobiet z dwoma postaciami stanu przedrzucawkowego, czynników antyangiogennych pochodzenia łożyskowego oraz markerów zaburzeń metabolicznych, w tym triglicerydów, glukozy i insuliny.

Zgodnie z dwuetapowym modelem rozwoju stanu przedrzucawkowego źródłem zwiększonego stężenia czynników antyangiogennych u kobiet z tą chorobą jest niedostateczne ukrwienie łożyska, począwszy od 1. połowy ciąży. Potwierdzeniem tej teorii są istotnie wyższe stężenia sFlt-1 i sEng u kobiet ze stanem przedrzucawkowym, w porównaniu do zdrowych ciężarnych [11, 12].

W badaniach własnych zakładaliśmy że zaburzenia przepływu łożyskowego wpływają na stężenia czynników antyangiogennych u kobiet ze stanem przedrzucawkowym. Uzyskane przez nas wyniki (istotnie wyższy poziom sFlt-1 i sEng u pacjentek z postacią łożyskową choroby) wydają się odzwierciedlać zależność między obecnością zaburzeń przepływu łożyskowego a poziomem czynników antyangiogennych w surowicy krwi badanych kobiet. Podobne wyniki w tym zakresie uzyskali Wikstroem et al. i Masuyama et al. [9, 10].

Powyżsi autorzy stwierdzili jednocześnie istotnie wyższy poziom tych substancji u pacjentek z późną postacią choroby aniżeli u zdrowych ciężarnych. Sugerować to może albo fakt występowania zaburzeń przepływu łożyskowego także w późnej postaci schorzenia, albo inne źródło tych substancji w surowicy w tej grupie chorych, np. śródbłonek ciążarnej.

W złożonej patofizjologii stanu przedrzucawkowego, wśród czynników etiologicznych wymienia się: między innymi hipertriglicerydemię i hiperinsulinemię [13, 14]. Wydaje się, że jako pierwotne czynniki matczyne mogą one odgrywać istotną rolę, zwłaszcza w późnej (matczynej) postaci choroby.

Hipertriglicerydemia w przynajmniej trojaki sposób może przyczyniać się do rozwoju stanu przedrzucawkowego.

Po pierwsze, może być przyczyną pierwotnych zmian miażdżycowych, które od początku ciąży mogą przyczyniać się do zaburzeń przepływu łożyskowego lub indukować tzw. „ostrą miażdżycę” rozwijającą się gwałtownie w trakcie ciąży [15, 16].

Po drugie może przyczyniać się do specyficznej dyslipoproteinemii związanej z obecnością małych aterogennych cząstek lipoprotein o małej gęstości (LDL typu III) [17, 18].

Trzecim mechanizmem, na drodze którego hipertriglicerydemia może usposabiać do rozwoju stanu przedrzucawkowego jest wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) we krwi, będących podstawowym substratem peroksydacji lipidów, w wyniku której powstają szkodliwe wolne rodniki tlenowe [20].

W badaniach własnych nie zaobserwowano istotnych różnic w stężeniu triglicerydów pomiędzy dwoma grupami pacjentek, aczkolwiek poziom triglicerydów był nieco wyższy u kobiet z matczyną postacią choroby. Fakt ten wskazuje na celowość dal-

szych badań w tym zakresie, na większej liczbie chorych, szczególnie wobec braku danych na ten temat w piśmiennictwie.

Hiperinsulinemia i insulinooporność są znanymi czynnikami predysponującymi do rozwoju nadciśnienia tętniczego [3]. Do bezpośrednich mechanizmów, w jaki powyższe zaburzenia metaboliczne mogą przyczyniać się do rozwoju nadciśnienia tętniczego należą:

- 1) zatrzymywanie sodu i wapnia w ścianie naczyń,
- 2) przerost błony mięśniowej ściany naczyń,
- 3) zwiększenie zwrotnego wchłaniania sodu w nerkach oraz
- 4) pobudzenie współczulnego układu nerwowego [20].

W licznych pracach badawczych wykazano istotny dodatni związek między wykładnikami insulinooporności, w tym także podwyższoną wartością wskaźnika HOMA i obniżonym stężeniem SHBG, a występowaniem stanu przedrzucawkowego [21, 22, 23, 24]. W żadnej z powyższych prac nie dokonano jednak analizy w odniesieniu do różnych postaci choroby. Taką tematykę podjęli natomiast Anna i wsp. oraz Masuyama i wsp. [10, 21]. Autorzy obu prac wykazali w 3. trymestrze ciąży wyższe stężenie adiponektyny (czynnika antyaterogennego, antycukrzycowego) u kobiet z późną postacią stanu przedrzucawkowego w porównaniu do pacjentek z wczesnym typem schorzenia. Dodatkowo Anna i wsp. zaobserwowali odwrotne rezultaty, tzn. niższą wartość adiponektyny oraz wyższą wartość wskaźnika HOMA w 1. trymestrze ciąży u pacjentek, u których rozwinęła się późna postać stanu choroby, co wskazywałoby na większą, niezależną od ciąży (patologii łożyska) pierwotną predyspozycję do nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych. Ci sami autorzy wyniki uzyskane w 3. trymestrze u kobiet z późną postacią stanu przedrzucawkowego interpretowali jako fizjologiczną, wtórną odpowiedź organizmu na pierwotny niedobór adiponektyny.

W naszych badaniach wykonanych w 3. trymestrze ciąży nie zaobserwowaliśmy różnic w nasileniu wykładników insulinooporności pomiędzy grupami co nie jest zgodne z wynikami uzyskanymi w wyżej przytoczonych pracach. Być może kluczowym, w odniesieniu do różnicowania obu postaci choroby na podstawie markerów zaburzeń metabolicznych, co częściowo wykazali Anna i wsp., byłoby ich oznaczanie w 1. trymestrze ciąży, czyli na wiele tygodni przed wystąpieniem objawów klinicznych choroby.

Podsumowując należy podkreślić wyraźnie odmienny przebieg kliniczny dwóch postaci stanu przedrzucawkowego- łożyskowej i matczynej. Ta pierwsza wiąże się z istotnie gorszymi wynikami perinatologicznymi, które są konsekwencją wcześniejszego tygodnia ciąży, w którym objawia się choroba, a zwłaszcza występowania zaburzeń przepływu łożyskowego krwi. Odzwierciedleniem tego w organizmie matki jest między innymi wyższe stężenie czynników antyangiogennych we krwi jako następstwo ich wzmożonego uwalniania w łożysku w warunkach jego zmniejszonego ukrwienia, co jest zgodne z powszechnie przyjętą teorią rozwoju stanu przedrzucawkowego.

W odróżnieniu do postaci wczesnej (łożyskowej) choroby mechanizm rozwoju postaci późnej (matczynej) jest nie do końca jasny i nie można go całkowicie tłumaczyć powyższą, dwuetapową teorią. Ocena zaburzeń metabolicznych u tych chorych we wczesnym okresie ciąży może być jednym z kierunków badań pomocnych w wyjaśnieniu złożonej patofizjologii tej postaci stanu przedrzucawkowego.

Jakub Kornacki et al. Ocena stężenia czynników antyangiogennych, triglicerydów, glukozy, insuliny oraz SHBG...

Wnioski

1. Dwuetapowy mechanizm stanu przedrzucawkowego, w którym podwyższonemu stężeniu czynników antyangiogennych towarzyszy istotne zaburzenie przepływu łożyskowego wydaje się lepiej tłumaczyć patofizjologię postaci łożyskowej aniżeli postaci matczynej choroby.
2. Późny początek występowania objawów klinicznych w postaci matczynej stanu przedrzucawkowego i mniejsza częstość IUGR, współistniejące z niższym poziomem czynników antyangiogennych we krwi, poddają w wątpliwość pierwotny udział patologii łożyska w mechanizmie powstawania choroby.
3. Z punktu widzenia prawdopodobnego patomechanizmu ich powstawania, obie postaci schorzenia mają charakter odmiennych jednostek chorobowych, mimo braku różnic pomiędzy postaciami w stopniu zaburzeń metabolicznych w 3. trymestrze ciąży.
4. Uzyskane wyniki markerów zaburzeń metabolicznych u kobiet z dwoma postaciami stanu przedrzucawkowego uzasadniają podjęcie badań w tym zakresie w I trymestrze ciąży.

18. Ogura K, Miyatake T, Fukui O, [et al.]. Low Density Lipoprotein Particle Diameter in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *J Atheroscler Thromb*. 2002, 9, 42-47.
19. Serdar Z, Guer E, Colakođulary M, [et al.]. Lipid and protein oxidation and antioxidant function in women with mild and severe preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2003, 268, 19-25.
20. Seely E, Solomon C. Insulin Resistance and Its Potential Role in Pregnancy-Induced Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003, 88, 2393-2398.
21. Anna R, Baviera G, Corrido F, [et al.]. Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2006, 113, 1264-1269.
22. Thadani R, Ecker J, Muter W, [et al.]. Insulin resistance and alterations in angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertension*. 2004, 43, 998-992.
23. Paretti E, Lapolla A, Dalfrà M, [et al.]. Preeclampsia inlean normotensive normotolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes. *Hypertension*. 2006, 47, 449-453.
24. Wolf M, Sandler L, Munoz K, [et al.]. First Trimester Insulin Resistance and subsequent Preeclampsia: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87, 1563-1568.

Piśmiennictwo

1. Roberts J, Person G, Cutler J, [et al.]. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension*. 2003, 41, 437-445.
2. Zhang P, Schmidt M, Cook L. Maternal vasculopathy and histologic diagnosis of preeclampsia: poor correlation of histologic changes and clinical manifestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2006, 194, 1050-1056.
3. Kornacki J, Skrzypczak J. Stan przedrzucawkowy - dwie postaci tej samej choroby. *Ginekol Pol*. 2008, 79, 432-437.
4. Redman C, Sargent I. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science*. 2005, 308, 1592-1594.
5. Barden A. Pre-eclampsia: Contribution of maternal constitutional factors and the consequences for cardiovascular health. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006, 33, 826-830.
6. Raymond D, Peterson E. A Critical Review of Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2011, 66, 497-506.
7. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, [et al.]. The placental component in early-onset and late-onset preeclampsia in relation to fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2012, 32, 632-637.
8. van der Merwe J, Hall D, Wright C. Are Early and Late Preeclampsia Distinct Subclasses of the Disease- What Does the Placenta Reveal? *Hypertens Pregnancy*. 2010, 29, 457-467.
9. Wikstrom A, Larsson A, Eriksson U, [et al.]. Placental Growth Factor and Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 in Early - Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2007, 109, 1368-1374.
10. Masuyama H, Legawa T, Sumida A, [et al.]. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late- onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2010, 117, 314-320.
11. Levine R, Maynard S, Qian C, [et al.]. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004, 350, 672-683.
12. Maynard S, Min J, Merchan J, [et al.]. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003, 111, 649-658.
13. Moran C, Sandoval T, Duque X, [et al.]. Increased Insulin Levels Independent of Gestational Overweight in Women with Preeclampsia. *Arch Med Res*. 2006, 37, 749-754.
14. Solomon C, Carroll J, Okamura K, [et al.]. Higher cholesterol and insulin levels are associated with increased risk for pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 1999, 12, 276-282.
15. Lorentzen B, Henriksen T. Plasma Lipids and Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol*. 1998, 16, 33-40.
16. Ghio A, Bertolotto A, Resi V, [et al.]. Triglyceride Metabolism in Pregnancy. *Adv Clin Chem*. 2011, 55, 133-153.
17. Hubel C. Oxidative Stress in Pathogenesis of Preeclampsia. *PSEBM*. 1999, 222, 222-235.