

Fibronektyna osoczowa w ciąży powikłanej cukrzycą i preeklampsją

Plasma fibronectin in pregnancy complicated by diabetes mellitus and preeclampsia

Celewicz Zbigniew¹, Miazgowski Tomasz²

¹ Studium Kształcenia Podyplomowego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

² Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy była ocena stężenia fibronektyny osoczowej (FN) w przebiegu ciąży powikłanej preeklampsją z towarzyszącą cukrzycą oraz jej zależności od stopnia wyrównania gospodarki węglowodanowej.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono w dwóch grupach: grupie K, którą stanowiło 35 zdrowych ciężarnych o niepowikłanym przebiegu ciąży oraz grupie G, którą stanowiło 12 ciężarnych, w tym 4 z cukrzycą ciążową i 8 z cukrzycą przedciążową, u których w czasie prowadzonych badań doszło do rozwinięcia się preeklampsji po 37 tygodniu ciąży.

W celu oceny stopnia wyrównania gospodarki węglowodanowej, badano stężenie FN oraz stężenie fruktozaminy (Fm) w trzech przedziałach czasowych ciąży: przed 33 tygodniem ciąży, między 33 a 37 tygodniem ciąży oraz po 37 tygodniu ciąży.

Wyniki: Nie stwierdzono istotnej korelacji między stężeniem FN a czasem trwania ciąży w grupie K. Średnie stężenia FN w kolejnych okresach ciąży w grupie K były zbliżone i nie różniły się istotnie statystycznie między sobą.

W grupie G stwierdzono statystycznie istotne narastanie stężenia FN wraz ze wzrostem wieku ciążowego ($r=0,3860$, $p<0,01$). Nie stwierdzono istnienia znamiennej zależności między stężeniem FN, a stężeniem Fm w żadnej z badanych grup.

Wnioski: W ciąży powikłanej cukrzycą uszkodzenie śródbłonna naczyniowego wyrażające się wzrostem stężenia FN jest stanem wyprzedzającym wystąpienie objawów klinicznych preeklampsji, nie towarzyszącym ciąży niepowikłanej. Stężenie FN w krążeniu matczynym nie jest zależne od stopnia wyrównania gospodarki węglowodanowej określanego za pomocą stężenia fruktozaminy.

Słowa kluczowe: **fibronektyna / fruktozamina / ciąża / preeklampsja / cukrzyca /**

Adres do korespondencji:

Zbigniew Celewicz
Studium Kształcenia Podyplomowego
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Rybacka 1, 70-204 Szczecin
e-mail: celko@post.pl

Otrzymano: 30.06.2007

Zaakceptowano do druku: 10.06.2008

Abstract

Objectives: The aim of this study was to evaluate concentration of plasma fibronectin (FN) in course of pregnancy complicated by preeclampsia accompanied by diabetes mellitus and to assess whether the concentration of FN depends on the state of carbohydrate metabolism.

Material and methods: The study was carried out in 2 groups: group K – consisting of 35 healthy pregnant women without complications, and group G – consisting of 12 pregnant women, 4 with gestational diabetes mellitus and 8 with pregestational diabetes mellitus, who developed preeclampsia, in course of research, after 37th week of pregnancy.

Concentration of FN and Fm – in order to the state of carbohydrate metabolism – was marked in the following: before 33rd week of pregnancy, between 33rd and 37th week of pregnancy and after 37th week of pregnancy.

Results: No correlation between concentration of FN and duration of pregnancy in group K was found. Average concentration of FN in the subsequent periods of the pregnancy in group K were similar and have not shown vital, statistical differences.

In group G crucial statistical increase in FN concentration along with increase of pregnancy duration was found ($r=0,3860$, $p<0,01$). No correlation between concentration of FN nor Fm was found in both groups.

Conclusions: The results obtained demonstrate that vascular endothelial damage, as expressed by increase in plasma fibronectin levels, is a condition specific for preeclampsia, preceding its clinical manifestation.

Maternal blood concentrations of FN do not depend on the state of carbohydrate metabolism estimated by concentration of Fm.

Key words: **fibronectin / fructosamine / pregnancy / preeclampsia / diabetes mellitus /**

Wstęp

W ciąży powikłanej preeklampsją opisywany jest wzrost stężenia fibronektyny osoczowej (FN) w porównaniu z jej stężeniem u kobiet z ciążą niepowikłaną [1, 2, 3, 4]. Wzrost stężenia FN w krążeniu wiąże się z uszkodzeniem komórek śródbłónki i odsłonięciem błony podstawowej ściany naczyń krwionośnych. Przyjmuje się, że wzrost stężenia FN jest czułym wskaźnikiem uszkodzenia śródbłónki i wyprzedza wystąpienie objawów klinicznych preeklampsji [5, 6, 7, 8] średnio o 4 tygodnie [5, 6, 8].

Z licznych badań wynika, że do rozwoju preeklampsji częściej dochodzi w przebiegu ciąży powikłanej cukrzycą niż u ciężarnych nieobciążonych cukrzycą [9, 10, 11]. Doniesienia na temat stężenia FN w ciąży powikłanej cukrzycą są nieliczne. Fraidakis i wsp. [12] podobnie jak i Otrębska i wsp. [13] zauważyli, że stężenie FN w ciąży powikłanej cukrzycą było zbliżone do uzyskanych jej wartości w ciąży niepowikłanej. Nie ma zgodności co do wartości stężenia FN w łożysku naczyniowym w przypadku cukrzycy poza ciążą w porównaniu z jej stężeniem u zdrowych osób.

Z jednej strony wykazano wyższe stężenia FN w przypadkach cukrzycy powikłanej retinopatią [14] oraz nefropatią [15, 16]; z drugiej zaś strony stężenie FN u osób zdrowych nie różniło się od jej stężenia u chorych na cukrzycę insulinozależną [17].

Cel pracy

Celem pracy była ocena stężenia FN w przebiegu ciąży powikłanej preeklampsją z towarzyszącą cukrzycą oraz jej zależności od stopnia wyrównania gospodarki węglowodanowej.

Materiał i metody

Badaniami objęto 47 ciężarnych kobiet, po uzyskaniu wcześniejszej zgody Komisji Etycznej PAM w Szczecinie, w dwóch grupach: grupie K, którą stanowiło 35 zdrowych ciężarnych o niepowikłanym przebiegu ciąży oraz grupie G, którą stanowiło 12 ciężarnych, w tym 4 z cukrzycą ciążową i 8 z cukrzycą przedciążową bez powikłań naczyniowych, u których w czasie prowadzonych badań doszło do rozwinięcia się preeklampsji po 37 tygodniu ciąży. (Tabela I).

Tabela I. Materiał – dane ogólne.

Grupa	Liczba badanych n	P	W	Wiek (lata) $\bar{x}$	SE	Tydzień zakończenia cięży $\bar{x}$	SE
K	35	22	13	26,4	0,84	38,75	0,22
G	12	7	5	29,4	0,92	39,14	0,20

P – pierworódki; W – wieloródki

Fibronektyna osoczowa w ciąży powikłanej cukrzycą i preeklampsją.

Wychodząc z założenia, że wzrost stężenia FN – jako wskaźnika uszkodzenia śródbłonna, może wyprzedzać wystąpienie preeklampsji nawet o cztery tygodnie, analizie statystycznej poddano wartości badanych wskaźników w trzech przedziałach czasowych ciąży: przed 33 tygodniem ciąży, między 33 a 37 tygodniem ciąży oraz po 37 tygodniu ciąży. Wiek ciążowy, w którym wykonywano badania w trzech wybranych okresach ciąży, nie różnił się istotnie statystycznie między grupą K a grupą G.

Od badanych kobiet między godziną 8 a 10 z żyły łokciowej, pobierano od trzech do czterech razy krew obwodową w celu jednoczasowego oznaczenia stężenia: FN i fruktozaminy (Fm). W celu oznaczenia stężenia FN pobierano 4ml krwi do probówki zawierającej EDTA. Następnie odwirowywano ją przy 1600g przez 10min. Uzyskane osocze zamrażano i przechowywano do chwili wykonania oznaczeń, w temperaturze poniżej -50°C. FN oznaczano metodą immunoelektroforezy rakietkowej podanej przez Laurella [18].

W celu oceny stopnia wyrównania gospodarki węglowodanowej w ostatnich dwóch tygodniach poprzedzających pobranie krwi, pobierano 2ml krwi do probówki zawierającej EDTA celem określenia stężenia Fm, której oznaczenia dokonywano przy użyciu Roche-Fructosamine-test aparatem Cobas-Mira.

Wyniki przedstawiono w postaci średnich arytmetycznych ($\bar{x}$), a oceniając ich rozproszenie posłużono się błędem standardowym (SE). W związku z rozkładem uzyskanych wyników, odbiegającym od normalnego, wartości średnie poszczególnych parametrów porównano testem U-Manna-Whitneya. Analizę zmiennych ciągłych i ich ewentualnej zależności przeprowadzono metodą analizy korelacji. Za istotne statystycznie, przyjęto wartości na poziomie istotności $p < \text{lub } = 0,05$.

Wyniki

W celu określenia zależności między stężeniem FN a tygodniem ciąży, w którym ją oznaczano, przeprowadzono analizę korelacji obu zmiennych w badanych grupach. Nie stwierdzono istotnej korelacji między stężeniem FN a czasem trwania ciąży w grupie K.

Również średnie stężenia FN w kolejnych okresach ciąży w grupie K były zbliżone i nie różniły się istotnie statystycznie między sobą. (Tabela II).

W wyniku przeprowadzonej analizy regresji między stężeniem FN a czasem trwania ciąży w grupie G, stwierdzono statystycznie istotne narastanie stężenia FN wraz ze wzrostem wieku ciążowego ($r=0,3860$; $p<0,01$). (Rycina 1).

W celu określenia, jak kształtowały się średnie wartości stężenia FN w okresie przed i po wystąpieniu preeklampsji w grupie G, obliczono i porównano ze sobą średnie wartości stężenia FN w trzech wybranych okresach ciąży. (Tabela III).

W grupie G średnie stężenie FN w I okresie ciąży było najniższe i nie różniło się istotnie statystycznie w porównaniu do jej średniego stężenia w tym okresie w grupie K. Między 33 a 37 tygodniem ciąży (II okres), a więc przed pojawieniem się objawów klinicznych preeklampsji było istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższe w porównaniu do jej średniej wartości w I okresie w grupie G oraz istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższe w porównaniu do jej średniej wartości w II okresie w grupie K. Średnie stężenie FN w III okresie ciąży w grupie G było najwyższe i istotnie statystycznie wyższe niż w obu wcześniejszych okresach ciąży w tej grupie, było ono również istotnie statystycznie ($p<0,005$) wyższe w porównaniu do średniego stężenia FN w III okresie ciąży w grupie K.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między stężeniem Fm, a czasem trwania ciąży w grupie K. Również średnie stężenia Fm w kolejnych okresach ciąży w grupie K były zbliżone i nie różniły się istotnie statystycznie między sobą. (Tabela II).

Po przeprowadzeniu analizy korelacji między stężeniem Fm a czasem trwania ciąży w grupie G, stwierdzono statystycznie istotne ($r = -0,3524$; $p<0,05$) zmniejszanie się stężenia Fm wraz ze wzrostem wieku ciążowego. (Rycina 2).

Również średnie stężenie Fm w kolejnych okresach ciąży w grupie G ulegało zmniejszeniu. Różnice między średnimi stężeniami Fm w poszczególnych okresach nie były jednak istotne statystycznie. (Tabela III).

Średnie wartości Fm w poszczególnych okresach ciąży uzyskane w grupie K i G nie wykazywały różnic istotnych statystycznie.

Uzyskane wyniki wskazują, że u badanych ciężarnych z cukrzycą z grupy G gospodarka węglowodanowa była podobnie wyrównana zarówno przed, jak i po dołączeniu się u nich objawów preeklampsji.

Tabela II. Średnie stężenia fibronektyny osoczowej (FN) i fruktozaminy (Fm) w wybranych okresach ciąży w grupie K i wyniki obliczeń statystycznych.

Okresy ciąży	Wiek ciążowy (tygodnie)	Liczba oznaczeń n	FN (mg/l) $\bar{x}$	SE	Porównywane okresy ciąży	$p^* <$	Fm ($\mu\text{mol/l}$) $\bar{x}$	SE	Porównywane okresy ciąży	$p^* <$
I	< 33	21	395,9	20,3	I/II	n.s.	193,8	5,8	I/II	n.s.
II	33 – 37	35	404,3	23,6	II/III	n.s.	184,9	4,6	II/III	n.s.
III	> 37	18	435,4	27,9	I/III	n.s.	181,2	3,6	I/III	n.s.

* test U-Manna-Whitneya

Celewicz Z, et al.

Aby ocenić czy istnieje związek między stężeniem FN, a stopniem wyrównania gospodarki węglowodanowej określonym stężeniem Fm, przeprowadzono analizę korelacji między badanymi zmiennymi w obu grupach.

Nie stwierdzono istnienia znamiennej zależności między stężeniem FN, a stężeniem Fm w obu badanych grupach.

Dyskusja

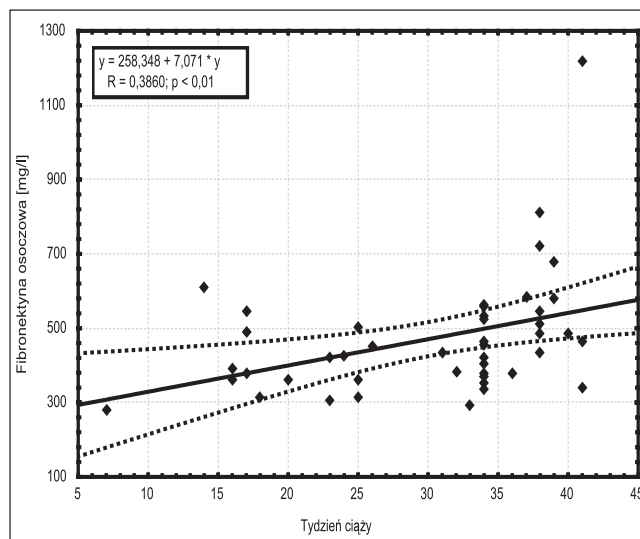
Uzyskane wyniki dowodzą, że stężenie FN w ciąży niepowikłanej jest niezależne od wieku ciążowego i nie zmienia się istotnie w przebiegu ciąży, mimo iż jej średnie stężenia miały tendencję wzrastającą wraz z czasem trwania ciąży. Podobne wyniki świadczące o niezmiennym się stężeniu FN w przebiegu ciąży niepowikłanej uzyskali w licznych badaniach inni autorzy [5, 19, 20].

Również Tamás i wsp. [21] oraz Taylor i wsp. [22], którzy obserwowali tendencję wzrostową stężenia FN w przebiegu ciąży niepowikłanej, nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w jej stężeniu między pierwszym i trzecim trymestrem ciąży. W przeciwieństwie do uzyskanych wyników, Otrębska i wsp. [13] zaobserwowali u kobiet z ciążą niepowikłaną znamienny wzrost stężenia FN po 37 tygodniu ciąży w porównaniu z jej stężeniem przed 32 tygodniem ciąży.

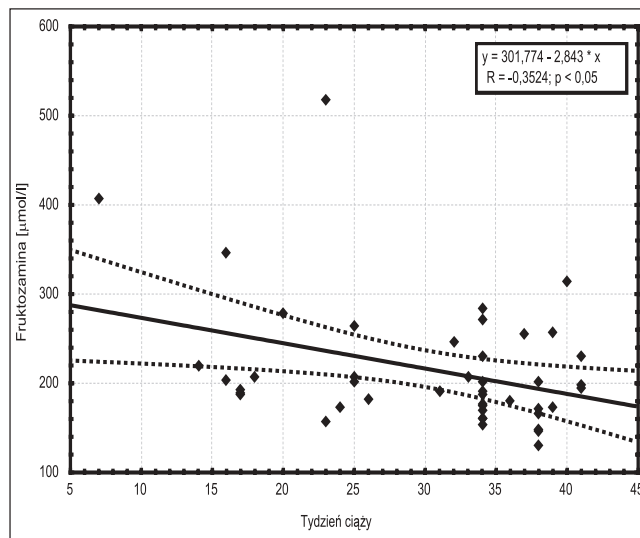
Także Pignot i Busine [23], porównując stężenie FN między 22 a 30 tygodniem ciąży oraz 30 a 38 tygodniem ciąży niepowikłanej stwierdzili jej stopniowe narastanie. Podobnie Fridakis i wsp. [12] porównując stężenia FN w pierwszym, drugim i trzecim trymestrze ciąży niepowikłanej, donoszą o istotnym jego narastaniu.

W badaniach Chen i wsp. [24] stwierdzono natomiast obniżanie się stężenia FN wraz ze wzrostem wieku ciążowego. Uzyskane wyniki badań własnych wskazują, że pojawieniu się preeklampsjii w ciąży powikłanej cukrzycą towarzyszy wzrost stężenia FN, który stwierdza się w okresie poprzedzającym wystąpienie objawów klinicznych preeklampsjii.

Liczni autorzy podkreślają znaczącą rolę wzrostu stężenia FN jako czułego wykładnika biochemicznego wyprzedzającego pojawienie się objawów klinicznych preeklampsjii [5, 6, 7, 8, 23, 22, 24, 25].



Rycina 1. Wykres korelacji między stężeniem fibronektyny osoczowej (FN) a czasem trwania ciąży w grupie G.



Rycina 2. Wykres korelacji między stężeniem fruktozaminy (Fm) a czasem trwania ciąży w grupie G.

Tabela III. Średnie stężenia fibronektyny osoczowej (FN) i fruktozaminy (Fm) w wybranych okresach ciąży w grupie G i wyniki obliczeń statystycznych.

Okresy ciąży	Wiek ciążowy (tygodnie)	Liczba oznaczeń n	FN (mg/l) $\bar{x}$	SE	Porównywane okresy ciąży	$p^* <$	Fm ($\mu\text{mol/l}$) $\bar{x}$	SE	Porównywane okresy ciąży	$p^* <$
I	< 33	18	407,2	20,7	I/II	0,05	243	22	I/II	n.s.
II	33 – 37	14	442	24	II/III	0,005	200,5	10,8	II/III	n.s.
III	> 37	12	606,3	67,4	I/III	0,01	194,6	15,1	I/III	n.s.

* test U-Manna-Whitneya

Fibronektyna osoczowa w ciąży powikłanej cukrzycą i preeklampsją.

Ballegeer i wsp. [25] oraz Dreyfus i wsp. [6] odnotowali wzrost stężenia FN około czterech tygodni poprzedzających wystąpienie objawów klinicznych preeklampsji. Podobnie jak Yasumizu i Kato [8], którzy wzrost stężenia FN obserwowali od dwóch do dziewięciu tygodni wcześniej.

Lockwood i Peters [20] zaobserwowali natomiast wzrost stężenia FN już w pierwszym trymestrze ciąży u tych kobiet, u których w późniejszym okresie ciąży rozwijała się preeklampsja.

Uzyskane wyniki badań własnych dowodzą, że uszkodzenie śródbłonna naczyniowego w ciąży powikłanej cukrzycą, manifestujące się wzrastającym stężeniem FN, wyprzedza pojawienie się objawów klinicznych preeklampsji i nie jest zależne od stopnia wyrównania gospodarki węglowodanowej.

Wnioski

1. W ciąży powikłanej cukrzycą uszkodzenie śródbłonna naczyniowego wyrażające się wzrostem stężenia fibronektyny osoczowej jest stanem wyprzedzającym wystąpienie objawów klinicznych preeklampsji, nietowarzyszącym ciąży niepowikłanej.
2. Stężenie fibronektyny osoczowej w krążeniu matczynym nie jest zależne od stopnia wyrównania gospodarki węglowodanowej, określanego za pomocą stężenia fruktozamin.

Piśmiennictwo

1. Deng L, Bremme K, Hausson L, [et al]. Plasma levels of von Willebrand factor and fibronectin as markers of persisting endothelial damage in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1994, 84, 941-945.
2. Paternoster D, Stelle A, Simioni P, [et al]. Clotting inhibitors and fibronectin as potential markers in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994, 47, 215-221.
3. Saleh A, Bottoms S, Farag A, [et al]. Markers for endothelial injury, clotting and platelet activation in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 1992, 251, 105-110.
4. Stella A, Babbo G, Grella P. Endothelial damage and blood coagulation activation in preeclampsia. *Minerva Ginecol.* 1998, 50, 463-468.
5. Ballegeer V, Spitz B, Kieckens L, [et al]. Predictive value of increased plasma levels of fibronectin in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1989, 161, 432-436.
6. Dreyfus M, Baldauf J, Ritter J, [et al]. The prediction of preeclampsia: reassessment of clinical value of increased plasma levels of fibronectin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998, 78, 25-28.
7. Halligan A, Bonnar J, Shappard B, [et al]. Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994, 101, 488-492.
8. Yasumizu T, Kato J. Clinical evaluation of plasma fibronectin level as a biomarker of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996, 22, 221-227.
9. Moses R, Calvert D. Pregnancy outcomes in women without gestational diabetes mellitus related to the maternal glucose level. *Diabetes Care.* 1995, 18, 1527-1533.
10. Omu A, al-Othman S, al-Qattan F, [et al]. A comparative study of obstetric outcome of patients with pregnancy induced hypertension: economic considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996, 75, 443-448.
11. Suhonen L, Teramo K. Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993, 72, 269-272.
12. Fraidakis M, Mantzavinos T, Dalamanga A, [et al]. Plasma and amniotic fluid concentration of fibronectin during normal and diabetic pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1992, 19, 98-102.
13. Otrębska P. Stężenie fibronektyny w III trymestrze ciąży powikłanej gestozą EPH lub cukrzycą w porównaniu z ciążą prawidłową. *Ginekol Pol.* 1994, Suppl. 2, 809-812.
14. Lee I, Park K, Oh H, [et al]. Plasma type IV collagen and fibronectin concentrations in diabetic patients with microangiopathy. *J Korean Med Sci.* 1994, 9, 341-346.
15. Ihm C, Park J, Hong S, [et al]. Circulating factors in sera or peripheral blood mononuclear cells in patients with membranous nephropathy or diabetic nephropathy. *J Korean Med Sci.* 1997, 12, 539-544.
16. Ozata M, Kurt I, Azal O, [et al]. Can we use plasma fibronectin levels as a marker for early diabetic nephropathy. *Endocr J.* 1995, 42, 301-305.

17. Di Girolamo N, Undeerwood A, McCluskey P, [et al]. Functional activity of plasma fibronectin in patients with diabetes mellitus. *Diabetes.* 1993, 42, 1606-1613.
18. Laurell C. Electroimmunoassay. *Scand J Clin Lab Invest.* 1972, 29, Suppl. 124, 21-37.
19. Brubaker B, Ross G, Marinoff D. The function of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1992, 166, 526-531.
20. Lockwood C, Peters J. Increased plasma levels of ED1+ cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1990, 162, 358-362.
21. Tamás P, Feledi E, Ertl T, [et al]. Maternal plasma fibronectin and neonatal birth weight. *Gynecol Obstet Invest.* 1992, 33, 124-125.
22. Taylor R, Crombleholme W, Friedman S, [et al]. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1991, 165, 895-901.
23. Pignot S, Busine A. Fibronectin: an early marker of pre-eclampsia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod. (Paris).* 1989, 18, 867-870.
24. Chen C, Lee C, Shyu M, [et al]. Fibronectin levels in normal pregnancy and preeclampsia. *J Formos Med Assoc.* 1994, 93, 921-924.
25. Ballegeer V, Spitz B, de Baene L, [et al]. Platelet activation and vascular damage in gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1992, 166, 629-633.