

## PRACA POGLĄDOWA

## Czy hiperhomocysteinemia może stanowić przyczynę nawracających poronień ?

Could high concentration homocystein in blood serum provide to recurrent miscarriages ?

Magnucki Jacek, Sikora Jerzy, Machalski Tomasz, Kobielska Lucyna, Partyka Robert, Biañas Aleksandra

## STRESZCZENIE

Klinika Położnictwa i Ginekologii Katedry  
Położnictwa i Ginekologii  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach  
Katedra i Zakłady Anestezjologii,  
Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach

Podwyższony poziom homocysteiny może być jednym z potencjalnych czynników sprawczych powtarzających się poronień u kobiet. Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa, pomimo licznych badań poświęconych różnorodnym negatywnym skutkom podwyższonego poziomu homocysteiny w organizmie człowieka, dotychczas jednoznacznie nie ustalono granicznych wartości stężeń tego aminokwasu w surowicy krwi, powyżej których może dochodzić do patologicznych zmian naczyniowych, a w konsekwencji do utraty ciąży. Istotne znaczenie dla prawidłowego rozwoju ciąży przypisuje się również właściwemu stężeniu kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>. Wśród następstw hiperhomocysteinemii wymienia się zmiany w śródbłonce naczyń krwionośnych, z towarzyszącymi nieprawidłowościami w układzie krzepnięcia krwi.

## SŁOWA KLUCZOWE

homocysteina, witamina B12, kwas foliowy, przepływ krwi regionalny, poronienie nawykowe

## ADRES

## DO KORESPONDENCJI:

Klinika Położnictwa i Ginekologii Katedry  
Położnictwa i Ginekologii SUM  
w Katowicach  
Jacek Magnucki  
40-752 Katowice, ul. Medyków 14  
tel.: +48 601 38 18 88  
Fax: (+48 32) 2525 302  
jmagnucki@wp.pl

Ann.Acad.Med.Siles. 2009, 63, 1, 84-92  
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach  
ISSN 0208-5607

## ABSTRACT

A high level of homocysteine can be one of potential causative factors of habitual miscarriages. As it can be viewed from the press review, despite numerous examinations of different negative effects of the high level of homocysteine in the human organism, up till now no specific critical concentration values of this amino acid in blood serum have been determined, above which pathological vascular changes can be caused and in

consequence pregnancy loss. Very significant for pregnancy growth is also the appropriate concentration of folic acid and vitamin B<sub>12</sub> in the pregnant woman organism. Among the results of hyperhomocysteine there are changes in endothelium of the blood vessels, with accompanying irregularities in blood coagulation system.

**KEYWORDS**

homocysteine, vitamin B12, folic acid, regional blood flow, abortion habitual

**WSTĘP**

W 1932 roku du Vigneaud odkrył produkt demetylacji metioniny (Met), który nazwał homocysteiną (HCY). Trzydzieści lat później, w 1962 roku, Carso i Neil [1] opisali przypadek opóźnionego rozwoju umysłowego dwojga rodzeństwa w Irlandii Północnej, w moczu których stwierdzono wysokie stężenie pochodnych homocysteiny. U dzieci tych stwierdzono poważne zaburzenia rozwoju umysłowego, zwężenie naczyń krwionośnych oraz szybki rozwój miażdżycy naczyń krwionośnych.

Pierwsze doniesienia o zależności pomiędzy hiperhomocysteinemią, a chorobą zakrzepowo-zatorową pojawiły się w latach 60-tych. W 1964 roku opisano po raz pierwszy przypadki zmniejszenia aktywności enzymu syntetazy β-cystationinowej w komórkach wątrobowych u pacjentów z homocystynurią [2, 3, 4].

Kilmer McCully [1] po raz pierwszy zwrócił uwagę na możliwy związek pomiędzy podwyższonym stężeniem homocysteiny we krwi, a miażdżycą. Autor ten przeprowadzwszy w 1969 r. badanie sekcyjne zwłok dwojga dzieci zmarłych w wyniku powikłań homocystynurii (zespołu zaburzeń metabolicznych objawiających się zwiększonym stężeniem homocysteiny w moczu), wykazał w tych przypadkach towarzyszącą rozległą zakrzepicę i miażdżycę tętnic. Na tej podstawie twierdził, iż skoro wysokie stężenie homocysteiny powoduje duże nasilenie zmian miażdżycowych, prowadzące często do śmierci w wieku młodzieńczym, to umiarkowane podwyższenie jej stężenia może powodować odpowiednio mniej nasilone zmiany, nie dające objawów klinicznych, które mogą się ujawnić około czterdziestego roku życia.

W 1975 roku opublikowano homocysteinową teorię miażdżycy [5]. W ostatnich latach nie-

którzy badacze określili homocysteinę mianem „cholesterolu” XXI wieku [4].

W latach 90-tych XX wieku odnotowano, iż podwyższonemu poziomowi HCY u kobiet ciężarnych mogą towarzyszyć różnorodne powikłania: poronienia nawykowe, przedwczesne odklejenie łożyska prawidłowo usadowionego, stan przedrzucawkowy czy PROM. Z hiperhomocysteinemią wiąże się również częstsze występowanie wrodzonych anomalii morfotycznych, wad serca i cewy nerwowej u płodu [6, 7, 8, 9, 10].

**ETIOPATOGENEZA  
HIPERHOMOCYSTEINEMII**

Hiperhomocysteinemia może być wrodzona lub nabyta.

**HIPERHOMOCYSTEINEMIA WRODZONA**

Hiperhomocysteinemia wrodzona jest spowodowana blokiem enzymatycznym cyklu biochemicznego metionina – cystyna. Defekt enzymatyczny może wynikać z niedoboru odpowiednich enzymów lub stanowić efekt mutacji genetycznej obniżającej ich aktywność [11, 12, 13, 14, 34]. Do enzymów tych należą: syntetaza cystationinowa (CBS), reduktaza metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) i syntetaza metioninowa [2]. Anomalia genetyczna dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Wzrost stężenia homocysteiny do poziomów 400-500 μmol/l odnotowuje się głównie u osobników homozygotycznych [14]. Osobnicy heterozygotyczni mogą mieć prawidłowe poziomy HCY, lecz zawsze reagują wzrostem poziomu tego aminokwasu w teście obciążenia metioniną [16].

W 1988 roku odkryto termolabilną formę MTHFR związaną z obecnością mutacji C677T

geny MTHFR, powodującą zamianę alaniny na walinę w cząsteczce enzymu [2, 14, 17, 18]. Nieprawidłowo zbudowany enzym staje się termolabilny i wykazuje zmniejszone powinowactwo do folianów, co w konsekwencji indukuje powstawanie umiarkowanej hiperhomocysteinemii [19, 17, 18].

#### HIPERHOMOCYSTEINEMIA NABYTA

Termin ten oznacza grupę nie związanych ze sobą czynników wtórnie wpływających na podwyższony poziom HCY w surowicy krwi. Wśród nich wymienia się: poziom kwasu foliowego w surowicy krwi, wiek, poziom kreatyniny w osoczu, niedobory witamin B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub>, palenie tytoniu, nadmierne spożycie mięsa i jego przetworów [19, 17].

Istnieje ujemne sprzężenie zwrotne pomiędzy stężeniem kwasu foliowego a poziomem HCY we krwi. Zapotrzebowanie na kwas foliowy i witaminę z grupy B (B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub>) rośnie wraz z wiekiem, co indukuje wzrost poziomu HCY [5, 14, 16, 20].

Poziom HCY jest dodatnio sprzężony z poziomem kreatyniny [5, 16]. W przypadkach zaburzeń w funkcjonowaniu nerek dochodzi do upośledzenia metabolizmu HCY, prowadzącego czasami do kilkukrotnego wzrostu jej poziomu w surowicy krwi [14, 21, 22].

Na HHC narażeni są pacjenci prowadzący niezdrowy tryb życia (brak ruchu, nadmierne spożycie kawy i alkoholu, palenie papierosów, duże spożycie białek zwierzęcych) [23, 2, 14, 18].

Hiperhomocysteinemia towarzyszy również niektórym jednostkom chorobowym oraz może być indukowana poprzez uboczne działanie stosowanych leków (Metotrexat) [24]. Nowotwory (ostra białaczka limfatyczna, rak jajnika, rak sutka) [11, 25], łuszczyca [11, 24], marskość wątroby oraz niedobory cynku zakłócają przebieg szlaków biochemicznych metioniny i wpływają na powstawanie HHC [24].

#### METABOLIZM HOMOCYSTEINY

Homocysteina całkowita osocza dzieli się na HCY wolną (ok. 20%) i HCY związaną z albuminami (ok. 80%). Wolna HCY jest obecna w postaci zredukowanej i utlenionej.

Fracja utleniona wolnej HCY występuje jako dwusiarczek homocysteiny zwany homocystyną (połączenie dwóch cząsteczek HCY mostkiem dwusiarczkowym) lub dwusiarczek cząsteczki cysteina-homocysteina. Fracja zredukowana HCY charakteryzuje się wolną grupą sulfhydrylową [4, 2, 14, 26].

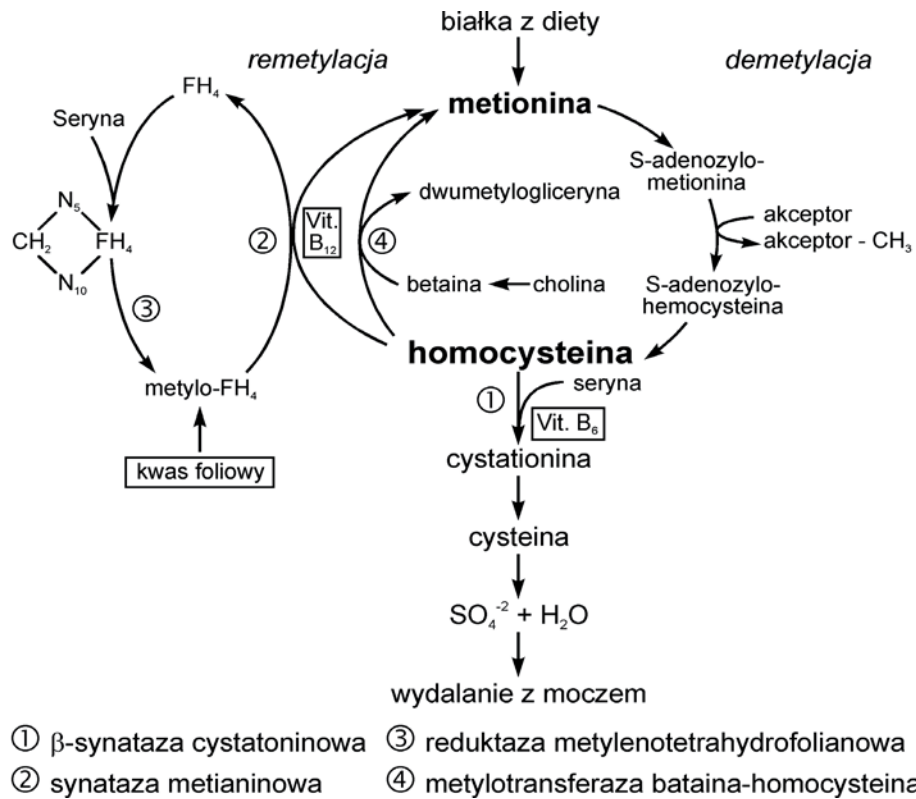
Homocysteina jest aminokwasem zawierającym siarkę, który powstaje jako produkt metabolizmu innego egzogenego aminokwasu metioniny (Met), występującego obficie w białkach pochodzenia zwierzęcego [2, 4]. Metionina jest donatorem grup metylowych dla ponad 100 reakcji biochemicznych (m. in. w syntezie adrenaliny, kwasów nukleinowych, melatoniny, cholin) [19, 46]. Homocysteina powstała z Met może następnie ulegać remetylacji lub transsulfuracji [5, 14, 24].

Remetylacja HCY to proces odwrotny w stosunku do jej demetylacji, który prowadzi do ponownego zwiększenia się puli metioniny. Reakcję tę katalizuje syntetaza metioninowa (MS) i reduktaza metylenotetrahydrofolianu (MTHFR). Kofaktorem grup metylowych tych procesów jest metylenotetrahydrofolian (MTHF) – metabolit kwasu foliowego, natomiast koenzymem – metylokobalamina (metabolit witaminy B<sub>12</sub>) [14, 19, 15, 24]. Remetylacja może również przebiegać w sposób alternatywny, kiedy reakcję tę katalizuje metylotransferaza betaina-homocysteina, a źródłem grup metylowych jest wówczas betaina [2, 14, 19, 15].

Transsulfurację katalizuje zależna od witaminy B<sub>6</sub> β-syntetaza cystationiny. W wyniku tej reakcji HCY ulega połączeniu z cząsteczką seryny, tworząc cystationinę. Transsulfuracja jest procesem nieodwracalnym. Ma to kluczowe znaczenie dla metabolizmu HCY, gdyż od tej chwili niemożliwa jest reakcja remetylacji [16, 24]. W kolejnych procesach metabolicznych cystationina ulega rozdzieleniu do α-ketomasłanu i aminokwasu cysteiny będącej istotnym składnikiem budulcowym w tworzeniu białek [24].

W przypadkach znacznej hiperhomocysteinemii dochodzi do intensywnego przekształcania się nadmiaru HCY związanej w jej dwusiarczkową pochodną, zwaną homocystyną. Nadmiar homocystyny w organizmie jest wydalany z moczem. Zjawisko to zostało określone przez badaczy mianem homocystynurii [5, 2, 13, 28, 14, 19, 15].

Rycina 1. Metabolizm metioniny i homocysteiny  
Figure 1. Metabolism of methionine and homocysteine



OBJAWY KLINICZNE  
HIPERHOMOCYSTEINEMII

W przypadkach utrzymujących się wysokich stężenia homocysteiny w surowicy krwi i towarzyszącej homocystynurii, dochodzi do wczesnego (najczęściej w wieku dwudziestu lat) rozwoju rozległych zmian zakrzepowo-zatorowych. Zmiany w układzie krzepnięcia indukują zwiększoną zachorowalność na udary niedokrwienne mózgu i zawały mięśnia sercowego. U osób tych stwierdza się również opóźnienie rozwoju umysłowego, zmiany w układzie kostnym o typie zespołu Marfana (uogólniona osteoporoza, elongacja części dystalnych ciała) oraz zmiany w narządzie wzroku (jaskra, zaćma, zanik nerwu wzrokowego, zwicznienia lub podwicznienia soczewki) [29, 19, 15, 30, 31].

W przypadkach niewielkiej lub umiarkowanej HHC dochodzi do powolnego rozwoju miażdżycy i zmian zakrzepowych. Związana z homocysteinemią miażdżycą jest niezależnym

czynnikiem choroby niedokrwiennej serca. Jest to szczególnie istotne u osób obarczonych innymi czynnikami ryzyka, do których zalicza się podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego czy palenie tytoniu [5, 2, 4, 16, 24]. Udowodniono istnienie dodatniej korelacji między stężeniem HCY, a zaawansowaniem choroby wieńcowej serca [4]. Zmiany miażdżycowe wynikające z HHC występują również w tętnicach szyjnych, biodrowych i udowych [32]. Homocysteina uważana jest za niezależny czynnik rozwoju choroby wieńcowej, szczególnie u chorych z cukrzycą typu 2 [33]. HCY może być także jednym z czynników indukujących powstawanie choroby zakrzepowo-zatorowej [34, 16]. Ryzyko zakrzepicy żył głębokich wzrasta aż 4-krotnie przy stężeniu HCY powyżej 22µmol/l [34, 16], natomiast zagrożenie miażdżycą wzrasta 1,6-1,8x przy każdorazowym wzroście stężenia HCY o 5 µmol/l [14, 35, 16, 36]. U pacjentów z upośledzeniem umysłowym mającym tło naczyniowe, stwierdzano znamienne wyższe stężenia homocysteiny w porównaniu do grupy kontrolnej. Jak

wynika z ostatnich doniesień [27] podwyższony poziom homocysteiny oraz niedobór witamin z grupy B we krwi, mogą stanowić silny i niezależny czynnik rozwoju demencji starczej i choroby Alzheimera. U osób z hiperhomocysteinemią ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera jest ok. 4,5-krotnie wyższe w porównaniu do grupy z normohomocysteinemią.

#### PATOMECHANIZM DZIAŁANIA HOMOCYSTEINY

Wyniki ostatnich badań [37, 5, 4, 38], dotyczących patogenezy miażdżycy wskazują na znaczenie podwyższonego stężenia homocysteiny będącego jednym z czynników biorących udział w uszkodzeniu ściany naczynia i tworzeniu się blaszki miażdżycowej. Hiperhomocysteinemia sprzyja powstawaniu tiolaktonu homocysteiny, który modyfikuje lipoproteiny LDL. Tiolakton homocysteiny przyłącza się do wolnych grup lizynowych apolipoproteiny B zawartej w LDL, co powoduje powstawanie agregatów LDL-tiolakton homocysteiny. Tak zmienione agregaty lipoproteinowe są bardziej wrażliwe na pochłanianie przez makrofagi, inicjując tym samym tworzenie się komórek piankowatych. Powstawanie i gromadzenie się obciążonych lipidami komórek piankowatych w błonie wewnętrznej naczynia krwionośnego prowadzi do powstania blaszek miażdżycowych.

W kolejnych badaniach [39, 40] wykazano, że aktywność pozakomórkowej dysmutazy ponadtlenkowej maleje wprost proporcjonalnie do wzrostu stężenia homocysteiny w surowicy krwi. Zjawisko to generuje powstawanie dużej ilości wolnych rodników tlenowych i nadtlenu wodoru uszkadzających śródbłonek naczyń. Dodatkowo HHC zmniejsza biodostępność wytwarzanego przez śródbłonek naczyń tlenku azotu (NO) i w ten sposób pozbawia ścianę naczynia fizjologicznej ochrony, czego następstwem jest nasilenie oksydacji LDL i progresja rozwoju ogniska ateromatycznego [34, 37, 4]. Ponadto działanie prozakrzepowe HCY sprządza się głównie do nasilenia aktywności czynników V, VII oraz tromboplastyny. Hamuje ona jednocześnie ekspresję trombotuliny, aktywność wiązania antytrombiny III i tkankowego aktywatora plazminogenu oraz aktywność białka C w komórkach śródbłonna [37, 2, 4, 16].

Istotny jest także wpływ HCY na agregację płytek poprzez zmniejszenie aktywności ADP-azy i stymulację fibroblastów oraz prokoagulatoryjnego czynnika TF.

Ostatnio udowodniono [37, 41, 28, 19, 31], że nadmiar homocysteiny może powodować uszkodzenia struktur kolagenu naczyń krwionośnych. Może również niszczyć komórkowe DNA, prowadząc bezpośrednio do dysfunkcji, a nawet śmierci komórek śródbłonna.

#### PORONIENIA NAWRACAJĄCE

Poronieniem nazywamy zakończenie ciąży przed 23 tygodniem jej trwania, w wyniku czego następuje wydalenie z jamy macicy całości lub fragmentów jaja płodowego. Poronienie zatrzymane to stan kliniczny, w którym niezdolny do prawidłowego rozwoju pęcherzyk ciąży pozostaje w jamie macicy [42]. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia, o nawykowym poronieniu można mówić wtedy, gdy dochodzi do trzech następujących po sobie strat ciąży.

Odrębne zjawisko to występowanie poronień subklinicznych i biochemicznych. Wykazano, iż 30% zarodków w ogóle nie ulega implantacji, a w 30% przypadków wczesna ciąża może być rozpoznawana tylko poprzez zastosowanie czułych metod oznaczania obecności  $\beta$ -hCG w surowicy krwi [6].

Poronienie nawykowe (PN) definiuje się jako występowanie trzech lub więcej następujących kolejno po sobie strat ciąży przed upływem 23 tygodnia u kobiet pozostających w tym samym układzie partnerskim [37, 43]. W praktyce klinicznej już dwa następujące po sobie poronienia samoistne można zakwalifikować jako nawracające. Należy wówczas wdrożyć odpowiednie postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne [37, 43].

Wśród najczęściej występujących przyczyn poronień nawracających należy wymienić wady anatomiczne narządów płciowych (1%-30%), wady genetyczne (5%-6%), infekcje (2,4%-5%), zaburzenia endokrynologiczne (5%-17%) i immunologiczne (65%), czynniki środowiskowe oraz trombofilie wrodzone [43].

Nawracające poronienia stanowią istotny problem zarówno dla lekarza położnika jak i dla pacjentek dotkniętych tym schorzeniem,

dlatego też w ostatnich latach obserwuje się intensywny rozwój badań mających na celu wyjaśnienie licznych uwarunkowań powikłania przebiegu ciąży.

Dane z przeglądu piśmiennictwa ostatnich lat zwracają uwagę na możliwość wykorzystania badania stężenia homocysteiny w surowicy krwi w diagnostyce powtarzających się poronień [44].

#### HIPERHOMOCYSTEINEMIA W PRZEBIEGU CIĄŻY

W I i II trymestrze ciąży z towarzyszącą hiperhomocysteinemią częściej może dochodzić do zaburzeń w implatacji zarodka i do zmian zakrzepowych w rozwijającej się kosmówce, które w konsekwencji prowadzą do poronienia. Wykazano również, że u pacjentek z nawykowymi poronieniami, test obciążenia metioniną częściej uzyskuje wynik pozytywny. McDonald i Walker [44] udowodnili w 2001 roku, że w przypadkach poronień nawykowych ok. 20% ciężarnych miało podwyższony poziom homocysteiny. W kilku doniesieniach [17, 39, 45], wskazuje się na związek pomiędzy polimorfizmem genu MTHFR C677T i A1298C, a ryzykiem nawracających poronień u kobiet we wczesnej ciąży.

W bardziej zaawansowanej ciąży HHC może być jedną z przyczyn przedwczesnego odklejania się łożyska i pre-eklampsji [46, 47, 44, 48, 20].

Wciąż dyskusyjna jest obecność korelacji pomiędzy przedwczesnym odpływem płynu owodniowego, występowaniem porodu przedwczesnego i HHC. Opracowania [29, 19], dotyczące wpływu homocysteiny na jakość wytwarzania wiązań kolagenowych sugerują, iż jej nadmiar może przyczynić się do osłabienia integralności błon płodowych. Przypuszcza się, że zaburzenia w procesach syntezy tkanki łącznej mogą prowadzić do częstszego występowania PROM i porodów przedwczesnych.

Bezmózgowie i przepukliny oponowo-rdzeniowe to najczęstsze wady płodu spotykane u ciężarnych z hiperhomocysteinemią. Również inne wady wrodzone mogą być uzależnione od zaburzeń przemian aminokwasowych homocysteiny (wady twarzoczaszki, układu moczowo-płciowego) [29, 49, 50].

Wenstrom i wsp. [10] stwierdzili, że ponad połowa przypadków izolowanych wad serca u płodu była związana z mutacją genu C677T reduktazy MTHF. Dodatkowo w pracy autorów amerykańskich [44] pojawiła się hipoteza o możliwym wpływie anomalii metabolicznych homocysteiny na wewnątrzmaciczne zahamowanie rozwoju płodu, mogące w konsekwencji powodować jego obumarcie.

Istnieją tylko pojedyncze doniesienia [6, 8, 44, 51, 52] na temat zachowania się stężeń homocysteiny w surowicy krwi w przebiegu ciąży fizjologicznej. Rezultaty analizowanych nielicznych zresztą prac są niestety rozbieżne [6, 8, 44].

Zaburzenia metaboliczne szlaku metionina-cystationina-cysteina [49, 16], których wynikiem jest wzrost stężenia homocysteiny w surowicy krwi ciężarnych mogą niekorzystnie wpływać na funkcję układu krążenia, zarówno matczyne jak i płodowo-pępowinowe. Obniżony poziom tego aminokwasu w organizmie ciężarnej może być efektem przyjmowania w okresie okołokoncepcyjnym preparatów witaminowych (głównie witaminy B<sub>6</sub>) oraz kwasu foliowego w stosunkowo dużych ilościach (200-400 µg na dobę) [53]. Wiadomo, że stężenie homocysteiny może być modyfikowane właśnie zwiększoną podażą witamin B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub>, a przede wszystkim kwasu foliowego. Taki sposób postępowania terapeutycznego przyjęto również w celu przeciwdziałania rozwojowi miażdżycy [23, 14, 55]. Podaż witamin i suplementacja kwasem foliowym w okresie prekoncepcyjnym jak i w przebiegu ciąży może stanowić przyczynę niższego stężenia homocysteiny w surowicy krwi kobiet ciężarnych, w porównaniu do grupy zdrowych kobiet nie będących w ciąży i nie stosujących witamin. Na stężenie homocysteiny krwi może też wpływać wydzielanie estrogenów, głównie estradiolu [56]. Zależność tą wykazano u kobiet w wieku okołomenopauzalnym, u których stosowano hormonalną terapię zastępczą. Obniżone stężenie homocysteiny u ciężarnych można zatem tłumaczyć wzrostem stężenia estrogenów w przebiegu ciąży.

Jak wynika z pracy Hietela i wsp. [57], nie wykazano różnicy stężeń homocysteiny w surowicy krwi kobiet w ciąży fizjologicznej i powikłanej pre-eklampsją. Badania przeprowadzono w grupie 120 pacjentek w 16 tygodniu ciąży. Natomiast Cotter i wsp. [6] porównali stężenie homocysteiny w 15 tygodniu ciąży, w przypad-

kach, w których doszło do wystąpienia ataku rzucawki, do wartości uzyskiwanych w ciąży fizjologicznej. Stwierdzili, że średnie stężenia homocysteiny były wyższe u tych pacjentek, u których w przebiegu ciąży wystąpiła rzucawka. Trzeba jednak podkreślić, że w obu pracach nie zamieszczono informacji o podaży witamin z grupy B i kwasu foliowego oraz nie wyselekcjonowano kobiet palących tytoń. Z doniesień van Werscha i wsp. [58] jednoznacznie wynika, iż podczas ciąży u kobiet palących stwierdza się istotnie wyższe stężenia homocysteiny, przy obniżonych stężeniach kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>.

Interesującym wydaje się być stwierdzenie McMullina i wsp. [51], mówiące o tym, iż oznaczenia homocysteiny i kwasu metylomalonowego mogą być głównym wskaźnikiem niedoboru witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego w przebiegu ciąży.

Analizując aktualne piśmiennictwo, stwierdza się duży rozrzut granicznych wartości stężeń homocysteiny uznawanych za prawidłowe dla ciąży fizjologicznej, od maksimum 5,6 μmol/l zaproponowanych przez McDonalda i Walkera [44], poprzez 8,4 μmol/l przedstawionych przez Cotter [6], do 9,4 μmol/l - uzyskanych przez Grisa [8].

Jak dotąd nie udało się udzielić jednoznacznej odpowiedzi na pytanie czy w przypadku hiperhomocysteinemii przyczyną poronień mogą być z całą pewnością zmiany zakrzepowo-zatorowe ograniczające przepływ krwi w obrębie naczyń krwionośnych macicy i kosmówki.

W piśmiennictwie opublikowano niewiele prac [59, 44, 60] poświęconych zmianom w naczyniach doczesnej w przebiegu wczesnej ciąży. Większa liczba publikacji koncentruje się na badaniu stanu naczyń łożyska w ciąży donoszonej. W takiej sytuacji dokonanie porównania jest trudne lub wręcz niemożliwe z uwagi na różnice morfologiczne obserwowane w różnych okresach ciąży. Wiadomym jest, iż w miejscu implantacji zarodka dochodzi do śródnacyniowej inwazji trofoblastu, hyalinizacji śródbłonka oraz błony środkowej [60]. W miarę rozwoju ciąży dochodzi do inwazji przyległego do miejsca implantacji endometrium [59], natomiast inwazja trofoblastu postępuje wraz z inwazją śródbłonka naczyniowego. Fizjologicznie jest to proces związany z łagodną hyalinizacją mięśniówki naczyń, które w wyniku takich zmian wiotczeją i poszerzają średnicę poprawiającym tym samym przepływ krwi.

W sytuacji, gdy dochodzi do nadmiernego nasilenia się tych procesów, powstają zmiany obturacyjne, które mogą dotyczyć również naczyń zlokalizowanych poza miejscem inwazji trofoblastu [59]. Ich istnienie może być także przyczyną zmniejszonego przepływu krwi.

We wczesnej ciąży, tzn. do około 8 tygodnia jej trwania, patologiczne zmiany w doczesnej są raczej rzadkie [61]. Nieprawidłowości naczyń doczesnej w ciąży powikłanej nadciśnieniem i zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrostu płodu często współistnieją z obecnością przeciwciał antykardiolipinowych, SLE czy antykoagulantu toczenia [12, 62, 59, 63, 64, 65].

Wiadomo, że obecność HCY nasila aktywności czynników V, VII oraz tromboplastyny. Jednocześnie hamuje ona ekspresję trombomoduliny, aktywność wiązania antytrombiny III i tkankowego aktywatora plazminogenu oraz aktywność białka C w komórkach śródbłonka naczyniowego [37, 2, 4, 16]. Dodatkowo obserwuje się zwiększającą się agregację płytek poprzez zmniejszenie aktywności ADP-azy i stymulację fibroblastów oraz prokoagulacyjnego czynnika TF.

Wysokie stężenia homocysteiny powodują jednocześnie uszkodzenia w strukturach kolagenu naczyń krwionośnych oraz mogą destabilizować strukturę komórkowego DNA, doprowadzając tym samym do dysfunkcji, a nawet śmierci komórek śródbłonka [37, 7, 28, 19, 66].

Hibbard [67] był pierwszym, który zwrócił uwagę na korelację pomiędzy występowaniem poronień nawykowych i przedwczesnego oddzielenia się łożyska, a zaburzeniami metabolizmu folianów, będącymi efektem hiperhomocysteinemii. Powstała hipoteza wskazująca na fakt, iż nawet umiarkowane podwyższenie się stężenia HCY może zaburzać prawidłową embriogenezę. Jako możliwą przyczynę hiperhomocysteinemii podaje się zmniejszoną remetylację homocysteiny będącą wynikiem obniżonego stężeniem folianów lub wit. B<sub>12</sub>. Steegers i wsp. [67] po raz pierwszy wykazali obecność HCY w płynie pęcherzykowym i określili jej stężenie. Ten sam zespół badaczy przedstawił hipotezę o wpływie zmian składu płynu pęcherzykowego zawierającego podwyższone stężenie HCY i obniżone metioniny na nieprawidłowe dojrzewanie komórki jajowej i będące konsekwencją tego faktu niepowodzenia rozrodu czy powstawanie wad cewy nerwowej. Autorzy ci donoszą również o wynikach badań „in vitro”, które

wykazały embriotoksyczność L-homocysteininy. Toksyczność tę można zredukować stosując kwas foliowy i witaminę B<sub>12</sub>.

Clarke [68] w randomizowanej metaanalizie stwierdził spadek stężenia HCY we krwi pod wpływem suplementacji, której podstawę stanowił kwas foliowy. Ten sam autor [68] uważa, że stopień obniżenia się stężenia HCY może być uzależniony od jej wyjściowych poziomów i stężenia kwasu foliowego, natomiast nie pozostaje w korelacji ze stężeniem wit. B<sub>12</sub>, chyba że była ona stosowana łącznie z folianami. W takim połączeniu wit. B<sub>12</sub> wzmacnia obniżający stężenie HCY efekt działania kwasu foliowego. Podobne obserwacje poczynił Brattstrom i wsp. [69], stosując kwas foliowy w dawce dobowej 5mg przez 14 dni. Malinow i wsp. [35] uzyskali spadek poziomu HCY po zastosowaniu 1mg i 2mg kwasu foliowego. Autorzy Ci sugerują, że dawka dzienna 400µg kwasu foliowego jest wystarczająca dla obniżenia stężenia HCY w surowicy krwi. Clarke [68] uważa, że podobny wpływ wywierają dobowe dawki kwasu foliowego w zakresie od 0,5 mg do 5 mg oraz, że im wyższe wyjściowe stężenie HCY i niższe kwasu

foliowego, tym skuteczniejsze jest jej obniżenie pod wpływem dodatkowego podawania folianów. W tej samej pracy Clarke [68] zwraca uwagę na fakt, iż wartość stężenia HCY wzrasta wraz z wiekiem.

Wydaje się, że oznaczenia stężenia homocysteininy są kolejnym etapem w poznaniu skomplikowanej etiologii nawracających poronień. W przyszłości mogą być kolejnym krokiem niezbędnym dla osiągnięcia sukcesów terapeutycznych w tej grupie chorych. Ustalenie przyczyny poronień nawykowych i zaordynowanie odpowiedniego leczenia nie zawsze bywa wystarczającym warunkiem dla osiągnięcia celu, jakim jest urodzenie przez kobietę zdrowego dziecka. W związku z tym nie należy zapominać, iż niezwykle istotnym dla poprawy wyników terapii jest również właściwy poziom opieki nad ciężarną. Ostatnie badania [70] wskazują bowiem, iż kobiety z nawracającymi poronieniami w wywiadzie stanowią grupę wysokiego ryzyka powikłań położniczych. Wymagają zatem szczególnej opieki, nie tylko w okresie przedkonceptyjnym, ale także w przebiegu kolejnej ciąży i w okresie okołoporodowym.

#### REFERENCES

1. Sztenc S.: Hiperhomocysteinemia a powikłania ciąży. *Ginekol. Pol.* 2004; 75(4): 317-325.
2. Domagała B., Sanak M., Czachór R., et al.: Hiperhomocysteinemia i jej związek z miażdżycą tętnic. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1997; 98(8): 153-162.
3. Finkelstein J.D.: Pathways and regulation of homocysteine in mammals. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26(3): 219-225.
4. Magott M.: Homocysteina nielipidowym czynnikiem patogenezы miażdżycy. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1998; 52(3): 259-266.
5. Cichońska A., Cybulska B.: Homocysteina - mniej poznany czynnik ryzyka chorób sercowo- naczyniowych. *Med. Metab.* 1999; 3(2): 42-52.
6. Cotter A.M., Molloy A.M., Scott J.M., et al.: Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of nonsevere preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189(2): 391-396.
7. Eskes T.K.: Clotting disorders and placental abruption: homocysteine - a new risk factor. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001; 95(2): 206-212.
8. Gris J.C., Perneger T.V., Quere I., et al.: Antiphospholipid/antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies, and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study. *Blood* 2003; 102(10): 3504-3513.
9. Ray J.G., Laskin C.A.: Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta* 1999; 20(7): 519-529.
10. Wenstrom K.D., Johanning G.L., Johnston K.E., et al.: Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 184(5): 806-817.
11. Chambers J.C., McGregor A., Jean-Marie J., et al.: Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. *Lancet* 1998; 351(9095): 36-37.
12. Benirschke K., Kaufmann P.: Lupus erythematosus and lupus anticoagulant. W: *Pathology of the human placenta*. 2nd ed. New York: Springer Verlag, 1990. s. 530-551.
13. Fattal-Valevski A., Bassan H., Korman S.H., et al.: Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: importance of early diagnosis. *J. Child Neurol.* 2000; 15(8): 539-543.
14. Jacobsen D.W.: Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin. Chem.* 1998; 44(8 Pt 2): 1833-1843.
15. Łopaciuk S.: Wrodzona trombofilia. W: *Zakrzepy i zatory*. Red. S. Łopaciuk. Wyd. 2 zm. i unowocześnie. Warszawa: Wydaw. Lekarskie PZWL, 2002. s. 65-88.
16. Piechota W.: Homocysteina - nowy czynnik ryzyka chorób układu krążenia. Warszawa: Abbot Laboratories Poland sp. z o.o., 1998.
17. McQuillan B.M., Beilby J.P., Nidorf M., et al.: Hyperhomocysteinemia but not the C667T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. *Circulation* 1999; 99(18): 2383-2388.
18. Rozen R.: Genetic modulation of homocysteinemia. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26(3): 255-261.
19. Koch H.: Zaburzenia przemiany homocysteininy. *Klin. Pediat.* 2000; 8(1): 11-14.
20. Thambyrajah J., Landray M.J., McGlynn F.J., et al.: Does folic acid decrease plasma homocysteine and improve endothelial function in patients with predialysis renal failure? *Circulation* 2000; 102(8): 871-875.
21. Schneede J., Refsum H., Ueland P.M.: Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26(3): 263-279.
22. van Guldener C., Robinson K.: Homocysteine and renal disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26(3): 313-324.
23. Appel L.J., Miller E.R., Jee S.H., et al.: Effect of dietary patterns on serum homocysteine: results of a randomized, controlled feeding study. *Circulation* 2000; 102(8): 852-857.
24. Ueland M., Refsum H.: Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug



- therapy. *J. Lab. Clin. Med.* 1989; 114(5): 473-501.
25. Henderson I.C.: Adjuvant therapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318(7): 443-444.
26. Ubink J.B.: Assay methods for the measurement of total homocysteine in plasma. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26(3): 233-241.
27. Pronicka E.: Choroby metaboliczne. W: *Pediatrics*. Red. K. Kubicka, W. Kawalec. Warszawa: Wydaw. Lekarskie PZWL, 1999. s.174-209.
28. Hozyasz K.K.: Badanie stężenia homocysteiny oraz polimorfizmów genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej - nowy standard opieki nad chorymi na celiakię odmawiającymi leczenia dietetycznego? *Pediatr. Współcz.* 2002; 4(3): 247-251
29. Ferguson S.E., Smith G.N., Walker M.C.: Maternal plasma homocysteine levels in women with preterm premature rupture of membranes. *Med. Hypotheses* 2001; 56(1): 85-90.
30. Kim K.N., Kim Y.J., Chang N.: Effects of the interaction between the C677T 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and serum B vitamins on homocysteine levels in pregnant women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58(1): 10-16.
31. Zachwieja K., Pietrzyk J.A., Dróżdź D., et al.: Hiperhomocysteinemia i jej związek z układem krzepnięcia w chorobach nerek u dzieci. *Klin. Pediatr.* 2001; 9(1): 65-68.
32. van Guldener C., Robinson K.: Homocysteine and renal disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26(3): 313-324.
33. Chan N.N.: Homocysteine and insulin levels in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(7): 1041-1042.
34. Boers G.H.: Mild hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of arterial vascular disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26(3): 291-295.
35. Malinow M.R., Nieto F.J., Kruger W.D., et al.: The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17(6): 1157-1162.
36. van Guldener C., Stehouwer C.D.: Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26(3): 281-289.
37. Brzezińska A., Balińska M.: Rola homocysteiny w procesie rozwoju zmian miażdżycowych na poziomie komórkowym. *Post. Biol. Komórki* 2000; 27(1): 81-96.
38. Zhang X., Li H., Jin H., et al.: Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2000; 279(4): F671-678.
39. McQuillan B.M., Beilby J.P., Nidorf M., et al.: Hyperhomocysteinemia but not the C667T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. *Circulation* 1999; 99(18): 2383-2388.
40. Tomaszewski J.J.: Patogeneza miażdżycy. *Diagn. Lab.* 1999; 35(2): 201-210.
41. Collins J., Roberts R., Scott J.: Reports of independent analyses of data from the worldwide prospective collaborative study on immunotherapy for unexplained recurrent spontaneous abortion. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994; 32(4): 275-280.
42. Regan L.: Endocrine factors in recurrent miscarriage. W: *Recurrent miscarriage*. Red. S. Daya (*Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 1996, Vol. 7, no. 4). s. 721-744.
43. Hill J.A., Polgar K., Harlow B.L., et al.: Evidence of embryo- and trophoblast-toxic cellular immune response(s) in women with recurrent spontaneous abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166(4): 1044-1052.
44. McDonald S.D., Walker M.C.: Homocysteine levels in pregnant women who smoke cigarettes. *Med. Hypotheses* 2001; 57(6): 792-796.
45. Mujumdar V.S., Tummalapalli C.M., Aru G.M., et al.: Mechanism of constrictive vascular remodeling by homocysteine: role of PPAR. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002; 282(5): C 1009-1015
46. de Vries J.P., Dekker G.A., Huijgens P.C., et al.: Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104(11): 1248-125
47. Laivuori H., Kaaaja R., Turpeinen U., et al.: Plasma homocysteine levels elevated and inversely related to insulin sensitivity in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1999; 93(4): 489-493.
48. Rajkovic A., Catalano P.M., Malinow M.R.: Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1997; 90(2): 168-171.
49. Pietrzyk J.J., Bik-Multanowski M., Sanak M., et al.: Mutacje 677C-T i 1298 A-C genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej jako czynnik ryzyka wystąpienia wad cewy nerwowej w populacji południowej Polski - wstępne wyniki badań. *Pediatr. Pol.* 2000; 75(11): 863-868.
50. van der Put N.M., Steegers-Theunissen R.P., Frosst P., et al.: Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995; 346(8982): 1070-1071.
51. McMullin M.F., Young P.B., Bailie K.E., et al.: Homocysteine and methylmalonic acid as indicators of folate and vitamin B12 deficiency in pregnancy. *Clin. Lab. Haematol.* 2001; 23(3): 161-165.
52. Wilczyński J.R., Głowacka E., Tchórzewski H., et al.: Rola wybranych cytokin w równowadze Th1/Th2 u ciężarnych z nadciśnieniem przemijającym w ciąży (NP). *Ginekol. Po1.* 2000; 71(6): 464-468.
53. Kim K.N., Kim Y.J., Chang N.: Effects of the interaction between the C677T 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and serum B vitamins on homocysteine levels in pregnant women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58(1): 10-16.
54. Hirsch S., Pia-De-la-Maza M., Yanez P., et al.: Hyperhomocysteinemia and endothelial function in young subjects: effects of vitamin supplementation. *Clin. Cardiol.* 2002; 25(11): 495-501.
55. Jensen O.K., Rasmussen C. Mollerub F.: Hiperhomocysteinemia in rheumatoid arthritis: influence of methotrexate and folic acid supplementation. *J. Rheumatol.* 2002; 29(8): 1615-1618.
56. Dimitrova K.R., DeGroot K., Myers A.K., et al.: Estrogen and homocysteine. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53(3): 577-588.
57. Hietala R., Turpeinen U., Laatikainen T.: Serum homocysteine at 16 weeks and subsequent preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2001; 97(4): 527-529.
58. van Wersch J.W., Janssens Y., Zandvoort J.A.: Folic acid, Vitamin B(12), and homocysteine in smoking and non-smoking pregnant women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002; 103(1): 18-21.
59. Khong T.Y.: Acute atherosclerosis in pregnancies complicated by hypertension, small-for-gestational-age infants, and diabetes mellitus. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1991; 115(7): 722-725.
60. Pijnenborg R., Bland J.M., Robertson W.B., et al.: The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta* 1981; 2(4): 303-316.
61. Nadji P., Sommers S.C.: Lesions of toxemia in first trimester pregnancies. *Am. J. Clin. Pathol.* 1973; 59(3): 344-349.
62. Khong T.Y., Pearce J.M., Robertson W.B.: Acute atherosclerosis in preeclampsia: maternal determinants and fetal outcome in the presence of the lesion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 157(2): 360-363.
63. Kitzmiller LL., Watt N., Driscoll S.G.: Decidual arteriopathy in hypertension and diabetes in pregnancy: immunofluorescent studies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981; 141(7): 773-779.
64. Robertson W.B., Brosens I., Dixon H.G.: The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J. Pathol. Bacteriol.* 1967; 93(2): 581-592.
65. Sheppard B.L., Bonnar J.: The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in pregnancy complicated by fetal growth retardation. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1976; 83(12): 948-959.
66. Wilson W.A., Gharevi A.E., Koike T., et al.: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite anaphospholipid syndrome. *Arthritis. Rheum.* 1999; 42(7): 1309-1311.
67. Steegers-Theunissen R., Boers G.H., Blom H.J., et al.: Homocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae. *Lancet* 1992; 339(8801): 1122-1123.
68. Clarke R. (oprac.): Obniżenie stężenia homocysteiny we krwi pod wpływem suplementacji, której podstawę stanowi kwas foliowy: metaanaliza randomizowanych badań. *BMJ (Wyd. pol.)* 1999; 3: 19-25.
69. Słomko Z.: Niewydolność ciążniowo-szyjkowa macicy. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 1994; 10: 30-58.
70. Jivraj S., Anstie B., Cheong Y.C., et al.: Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study. *Hum. Reprod.* 2001; 16(1): 102-106.