

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra i Zakład Fizjologii**

Włodzimierz Budzyński

**„Ocena czynników regulujących homeostazę energetyczną i
wybranych markerów zapalenia u kobiet rodzących po przebytej
infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży”.**

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. med. Jacek Piątek

Poznań 2012

*Składam serdeczne podziękowania
Panu Docentowi Jackowi Piątkowi
Za okazaną życzliwość i pomoc
w realizacji niniejszej pracy*

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	4
1. Wstęp.....	7
1.1 Infekcje układu moczowego	7
1.1.1 Infekcje układu moczowego u kobiet.....	7
1.1.2 Infekcje układu moczowego a ciąża	8
1.1.4 Postępowanie w infekcji układu moczowego w ciąży	9
1.1.5 Powikłania infekcji układu moczowego w ciąży.....	12
1.2 Markery infekcji.....	14
1.2.1 Białko C-reaktywne	14
1.2.2 Prokalcytonina	16
1.3 Czynniki hormonalne regulujące homeostazę energetyczną	18
1.3.1 Grelina	19
1.3.2 Leptyna	24
1.3.3 Insulina	28
2. Założenia pracy	31
3. Cel pracy	32
4. Materiał i metodyki	33
4.1 Leptyna.....	34
4.2 Insulina.....	34
4.3 Grelina.....	35
4.4 Białko C-reaktywne	35
4.5 Prokalcytonina.....	35
5. Statystyczna ocena wyników	36
6. Wyniki.....	37
7. Dyskusja	53
8. Wnioski.....	68
9. Piśmiennictwo	69
10. Streszczenie.....	84
12. Aneks.....	98

Wykaz stosowanych skrótów

AACS	acetoacetylo-CoA syntetaza
ACTH	hormon adrenokortykotropowy, kortykotropina (adrenocorticotropic hormone)
AgRP	białko Agouti (agouti-related peptide)
AMPK	kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMP-activated protein kinase)
APS	zespół antyfosfolipidowy, zespół Hughesa (antiphospholipid syndrome)
AR	wskaźnik adiponektyna-rezystyna (adiponectin-resistin index – AR index)
ARC	jądro łukowate podwzgórza (arcuate nucleus)
ARDS	zespół ostrej niewydolności oddechowej (acute respiratory distress syndrome)
BMI	wskaźnik masy ciała (body mass index)
cAMP	3',5'-cykliczny adenozymonofosforan (adenosine 3',5'-cyclic monophosphate)
CART	transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą (cocaine- and amphetamine-regulated transcript)
cGMP	3',5'-cykliczny guanozymonofosforan (guanosine 3',5'-cyclic monophosphate)
CRP	białko C-reaktywne (C-reactive protein)
CT	kalcytonina
CTLA4	antygen 4 związany z limfocytom T cytotoksycznym (cytotoxic T lymphocyte antigen 4)
DMN	jądro grzbietowo-przyśrodkowe podwzgórza (dorsomedial nucleus)
ELFA	enzymoimmunofluorescencyjna metoda analizy (enzyme-linked fluorescent immunoassay)
ELISA	immunoenzymatyczna metoda analizy (enzyme-linked immunosorbent assay)
ER	receptor estrogenowy
ET-1	endotelina 1 (endothelin-1)
FSH	hormon folikulotropowy (follicle-stimulating hormone)
GAL	galantamina
GDM	cukrzyca ciążowa (gestational diabetes mellitus)
GH	hormon wzrostu, somatotropina (growth hormone)
GHRH	hormon uwalniający hormon wzrostu, somatoliberyna (growth hormone-releasing hormone)

GHS	substancje pobudzające wydzielanie hormonu wzrostu (growth hormone secretagogues)
GHS-R	receptor dla związków uwalniających hormon wzrostu (growth hormone secretagogues receptor)
GKS	glikokortykosteroidy
GLP-1	peptyd glukagonopodobny-1 (glucagon-like peptide 1)
GLUT	transporter glukozy (glucose transporter)
GOAT	ghrelinowa O-acetylotransferaza (ghrelin O-acyltransferase)
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (high density lipoprotein)
HLA	antygeny zgodności tkankowej (human leucocyte antigen)
hs-CRP	stężenie CRP oznaczane metodą o dużej czułości (high sensitivity CRP)
ICV	objętość przestrzeni wewnątrzkomórkowej
IDDM	cukrzyca insulinozależna (insulin-dependent diabetes mellitus)
IGF-1	insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (insulin-like growth factor-1)
IGF-2	insulinopodobny czynnik wzrostu 2 (insulin-like growth factor-2)
IL2Ra	receptor interleukiny 2 (interleukin 2 receptor alpha)
IL-6	interleukina 6
IR-AR	wskaźnik insulinooporności (insulin resistance index)
IUGR	wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (intrauterine growth retardation/restriction)
JAK	kinaza tyrozynowa Janusa (Janus kinase)
JAK/STAT	ścieżka sygnałowa leptyny (just another kinase – signal transducers and activators of transcription)
KTG	zapis kardiologiczny
LH	hormon luteinizujący (luteinizing hormone)
LHA	pole podwzgórzowe boczne (lateral hypothalamic area)
Lim t2	limfocyty T2
MAPK	kinaza białkowa aktywowana mitogenami (mitogen-activated protein kinase)
MODY	cukrzyca o podłożu genetycznym (maturity onset diabetes of the youth)
MTC	rak rdzeniasty tarczycy (medullary thyroid cancer)
NAFLD	niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (nonalcoholic fatty liver disease)
NIDDM	cukrzyca insulino niezależna (non-insulin-dependent diabetes mellitus)
NPY	neuropeptyd Y

OB-R	receptor leptyny (obese-receptor)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PCOS	zespół policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome)
PCT	prokalcytonina
PH	nadciśnienie płucne (pulmonary hypertension)
PI3K	kinaza 3-fosfatydyloinozytolu (phosphatidylinositol 3-kinase)
PMN-elastaza	elastaza granulocytów obojętnochłonnych (polymorphonuclear leukocyte elastase)
POMC	proopiomelanokortyna
PRL	prolaktyna
PTPN22	niereceptorowe białko fosfatazy tyrozynowej 22 (protein tyrosine phosphatase non receptor-type 22)
PVN	jądro przykomorowe podwzgórza (paraventricular hypothalamic nucleus)
PYY	peptyd YY
QRFP-43	peptyd amidowy RF
RIA	radioimmunologiczna metoda analizy (radioimmunoassay)
SRIF	czynnik hamujący uwalnianie somatotropiny, somatostatyna (somatotropin release inhibiting factor)
STAT3	przebieżnik sygnału i aktywator transkrypcji 3 (signal transducer and activator of transcription 3)
TLQP-21	produkt genu VGF
TMB	tetrametylobenzydyna
TNF- α	czynnik martwicy guza α (tumor necrosis factor α)
TSH	hormon tyreotropowy, tyreotropina (thyroid stimulating hormone)
VMN	jądro brzuszno-przyśrodkowe podwzgórza (ventromedial nucleus of the hypothalamus)

1. Wstęp

1.1 Infekcje układu moczowego

1.1.1 Infekcje układu moczowego u kobiet

Infekcje dolnych dróg moczowych, tj. cewki moczowej i pęcherza moczowego, dotyczą co piątą kobietę [Andersen i wsp. 1991], przy czym u około 25% zakażeń ma charakter nawracający [Foxman 1990; Hooton 2001; Franco 2005]. Ze względów anatomicznych (u kobiet cewka moczowa jest krótsza niż u mężczyzn), flora bakteryjna może do niej łatwo wnikać. Bakterie drogą wstępującą mogą wędrować do pęcherza moczowego i dalej, do moczowodów i nerek. Często zakażenie zatrzymuje się na poziomie pęcherza moczowego, ponieważ przed dalszą ekspansją bakterii chronią naturalne mechanizmy obronne. Ponadto na tym etapie infekcji, pacjentka odczuwa dolegliwości, które skłaniają ją do podjęcia leczenia.

Zazwyczaj źródłem infekcji są bakterie jelitowe – *Escherichia coli* [Kucheria i wsp. 2005; Czekański 2010] bądź nieszkodliwe w normalnych warunkach bakterie bytujące w okolicy przedsionka pochwy. Do zakażenia dochodzi szczególnie łatwo po stosunku płciowym, podczas którego bakterie są mechanicznie przenoszone w okolice ujścia cewki. Z tego powodu infekcje występują najczęściej u kobiet w okresie rozrodczym tj. w wieku 20-50 lat [Hooton i wsp. 1996]. Kolejnym czynnikiem sprzyjającym infekcjom dróg moczowych jest osłabienie naturalnych mechanizmów obronnych, które obserwuje się m.in. u starszych kobiet po menopauzie [Stamm i Raz 1999;].

Infekcjom układu moczowego u kobiet sprzyjają stany patologiczne takie jak: zaleganie moczu w pęcherzu moczowym, kamica nerkowa, wady anatomiczne dróg moczowych, niektóre towarzyszące choroby (np. cukrzyca) oraz zaburzenia układu odpornościowego [Przybyła i Sosnowski 2008]. Rzeczą oczywistą, o której należy jednak wspomnieć, jest przestrzeganie zasad higieny. Osoby nie przestrzegające zasad higieny osobistej są niewątpliwie bardziej narażone na infekcje dróg moczowych.

Wreszcie stanem fizjologicznym, z którym często wiążą się problemy infekcji dróg moczowych jest ciąża. Ryzyko infekcji dróg moczowych u kobiety niewątpliwie wzrasta z chwilą zajścia w ciążę.

Spowodowane jest to zmianami w układzie moczowo - płciowym kobiety, jakie obserwujemy w okresie ciąży oraz wspomniane wyżej czynniki budowy an kobiety

ciężarnej. Szczególnego znaczenia w ciąży nabierają wspomniane już nawyki dbania o higienę intymną oraz poziom socjalno - bytowy [Michał i Anyaegbunam 1995; Delzell i Lefevre 2000; Schnarr i Smaill 2008; Wanic-Kossowska i Szczepańska 2009].

1.1.2 Infekcje układu moczowego a ciąża

Czynnikami zwiększającymi ryzyko zakażenia dróg moczowych w ciąży są:

- podwyższenie poziomu progesteronu i estrogenów - kluczowych hormonów dla rozwoju ciąży. Powoduje to poszerzenie dróg wyprowadzających mocz, zwolnienie perystaltyki moczowodów, co wiąże się z jego dłuższym zalegiem.
- proteinuria i glikozuria częste przypadłości kobiet w ciąży (stwierdzane u około 70% ciężarnych) ułatwiają drobnoustrojom penetrację dróg moczowych.
- zwiększona w ciąży ilość wydzieliny śluzowej pochwy (wpływ estrogenów) przedostającej się do przedsionka pochwy.
- fizjologiczne podwyższenie temperatury ciała (wpływ progesteronu) sprzyja inkubacji drobnoustrojów w obrębie układu moczowo-płciowego.
- przekrwienie układu moczowego.
- zmiana pH moczu (w ciąży staje się on mniej kwaśny), co sprzyja kolonizacji dróg moczowych przez drobnoustroje chorobotwórcze.
- zaleganie moczu w pęcherzu spowodowane rozciągnięciem pęcherza moczowego przez rosnącą macicę - ujście cewki moczowej zostaje przesunięte powyżej dna pęcherza, co uniemożliwia całkowite opróżnienie pęcherza podczas mikcji.

[Patterson i Andriole 1987; Lucas i Cunningham 1993; Haider i wsp. 2010].

Czynnikami niezależnymi od ciąży o których już częściowo wspomniano są:

- częstomocz i konieczność korzystania z ubikacji publicznych;
- częste wstrzymywanie moczu;
- niewłaściwa higiena intymna.

[Dimetry i wsp. 2007; Amiri i wsp. 2009]

Do zakażenia układu moczowego, który w warunkach fizjologicznych jest jałowy, w ciąży dochodzi najczęściej drogą wstępującą przez cewkę moczową. U kobiet jest to łatwiejsze niż u mężczyzn, ze względu na różnice w budowie anatomicznej, o których wspomniano powyżej.

1.1.3 Podział infekcji dróg moczowych u kobiet

W dostępnym piśmiennictwie istnieje wiele różnych podziałów infekcji dróg moczowych w zależności od przyjętych kryteriów. Najbardziej logiczny i przydatny z punktu widzenia klinicznego wydaje się podział przedstawiony poniżej.

Infekcje dróg moczowych u kobiet w zależności od nasilenia zakażenia możemy podzielić na:

1. Bezobjawowa bakteriuria. Stwierdza się obecność bakterii w mianie co najmniej 10⁵ tys. kolonii/ml, w dwóch odrębnych próbkach moczu przy braku dolegliwości ze strony układu moczowego.
2. Zapalenie cewki moczowej.
3. Niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego – najczęstsza postać infekcji układu moczowego w ciąży.
4. Niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek.
5. Powikłane zakażenie dolnych dróg moczowych bez odmiedniczkowego zapalenia nerek.
6. Powikłane zakażenie dolnych dróg moczowych z towarzyszącym odmiedniczkowym zapaleniem nerek.
7. Posocznica moczowa.

Infekcje układu moczowego podzielić można również na powikłane i niepowikłane [Kwias 2002].

1. Niepowikłane to zakażenia bez patologii odpływu moczu oraz bez upośledzenia odpowiedzi immunologicznej pacjenta.
2. Powikłane zakażenia dróg moczowych to zakażenia w przypadku których istnieją zaburzenia w odpływie moczu (wady rozwojowe, kamica nerkowa) albo współistnieją ze schorzeniem upośledzającym odpowiedź immunologiczną organizmu [Robak-Chołubek i wsp. 2008].

1.1.4 Postępowanie w infekcji układu moczowego w ciąży

Największe ryzyko zakażenia dróg moczowych w ciąży statystycznie istnieje pomiędzy 9 a 17 tygodniem ciąży. Bezobjawowy bakteriomocz stwierdza się u około 2-7% ciężarnych [Nicolle 2003]. Jego częstość występowania nie różni się znacząco pomiędzy populacją

kobiet ciężarnych i nie ciężarnych. Jednak dzięki realizacji programów opieki nad kobietą ciężarną, znacznie częściej jest wykrywany w ciąży. Stwierdzenie bezobjawowego bakteriomoczu w ciąży, wymaga pilnego wdrożenia leczenia. Wynika to z ułatwionego szerzenia się infekcji w organizmie ciężarnej, jak również stwarzanego zagrożenia dla rozwijającej się ciąży.

Należy określić lekowrażliwość drobnoustrojów, tak aby leczenie było skuteczne i nie dłuższe niż to konieczne, by nie narażać rozwijającego się płodu, na niekorzystne działanie stosowanych leków.

Szacuje się, że u 25-40% kobiet, u których we wczesnej ciąży stwierdzono bezobjawową bakteriurię i nie wdrożono leczenia, rozwija się odmiedniczkowe zapalenie nerek. Do powikłania tego dochodzi najczęściej w końcówce drugiego lub na początku trzeciego trymestru ciąży. W grupie ciężarnych, u których stwierdza się w drugim lub trzecim trymestrze ciąży odmiedniczkowe zapalenie nerek, częściej dochodzi do porodów przedwczesnych, porodów dzieci o niskiej masie urodzeniowej, dzieci z wrodzonymi infekcjami wewnątrzmacicznymi [Smaill i Vazquez 2007]. Noworodki te wymagają intensywnej opieki neonatologicznej oraz antybiotykoterapii bezpośrednio po urodzeniu.

Zastosowanie celowanej antybiotykoterapii u ciężarnych z bezobjawowym bakteriomoczem we wczesnej ciąży, zmniejsza ryzyko wystąpienia odmiedniczkowego zapalenia nerek u ciężarnych z 25-40 % do 1-4 %.

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym bezobjawowego bakteriomoczu jest *Escherichia coli* [Delzell i Lefevre 2000; Ovalle i Levancini 2001; Kovavisarach i wsp. 2009]. Jednakże w około 1% przypadków stwierdza się paciorkowce z grupy B. Paciorkowce z tej grupy są najczęstszym czynnikiem etiologicznym, groźnych dla zdrowia i życia zakażeń noworodków. Powodują u nich zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznice [Schrag i wsp. 2002].

Zapalenie cewki moczowej i niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego objawiają się częstomoczem, bólem podczas oddawania moczu, uczuciem nagłego parcia na mocz, czasami gorączką, nudnościami. Rzadko w przypadku zapalenia pęcherza moczowego pojawia się krwiomocz. Powyższe stany wymagają również diagnostyki bakteriologicznej i wczesnego wdrożenia celowanego leczenia [Schnarr i Smaill 2008].

Około 80% odmiedniczkowego zapalenia nerek występuje w drugim i trzecim trymestrze ciąży oraz w porożu. Czynniki zwiększającymi ryzyko rozwoju ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek w ciąży, oprócz wcześniej wymienionych są również:

- Kamica nerkowa.
- Niewydolność zastawek pęcherzowo-moczowodowych.
- Cukrzyca.
- Schorzenia neurologiczne-niedowład spowodowany urazem rdzenia kręgowego.
- Anemia sierpowata.

W przypadku cukrzycy, współistniejącej z ciążą, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, występuje z równą częstością w pierwszym, jak drugim i trzecim trymestrze ciąży. Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek jest jedną z częstszych przyczyn hospitalizacji ciężarnych. Pomimo wdrożonych standardów opieki nad kobietą ciężarną, około 2 % kobiet ciężarnych wymaga leczenia szpitalnego.

Najczęstszymi objawami odmiedniczkowego zapalenia nerek są [Delzell i Lefevre 2000; Schnarr i Smaill 2008; McGready i wsp. 2010]:

- wysoka gorączka,
- ból okolicy lędźwiowej,
- brak łaknienia,
- nudności, wymioty,
- osłabienie,
- dreszcze,
- nagły początek.

W badaniu ogólnym moczu stwierdza się leukocyturię, liczne lub bardzo liczne bakterie, ślad białka, czasami ropomocz. Potwierdzeniem rozpoznania jest wynik posiewu moczu, stwierdzający przynajmniej 10⁵ kolonii na ml moczu. U około 15-20% stwierdza się bakterięmię.

Za rozwój ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek w około 85% odpowiada *Escherichia coli*. W około 10% stwierdza się pałeczki Gram(-) *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* oraz Gram (+) *Streptokoki* grupy B oraz *Enterokoki* [Hill i wsp. 2005].

1.1.5 Powikłania infekcji układu moczowego w ciąży

Najgroźniejszymi powikłaniami ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek u ciężarnych są przede wszystkim:

- Ostra niewydolność oddechowa [Gurman i wsp. 1990; Amstey 1992].
- Wstrząs septyczny [Mabie i wsp. 1997; Sheffield 2004].

Ostra niewydolność oddechowa, w przebiegu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, rozwija się u około 10% pacjentek ciężarnych. Do rozwoju jej najcięższej postaci (ARDS) dochodzi u około 1-8% ciężarnych [Cunningham i wsp. 1987]. Ryzyko wystąpienia ARDS i obrzęku płuc, wzrasta u pacjentek, u których stosowane są betamimetyki [Towers i wsp. 1991; Tan i wsp. 2006]. Głównymi objawami ostrej niewydolności oddechowej są uczucie duszności, tachypnoe, hipoksemia. Z reguły u większości pacjentek stan się poprawia, po podaniu leków moczopędnych, np. Furosemidu 10-20 mg oraz tlenoterapii. Jednakże zdarzają się również przypadki wymagające intubacji i mechanicznej wentylacji [Wing 2001].

Najcięższym powikłaniem infekcji układu moczowego u kobiet w ciąży jest wstrząs septyczny. Wstrząs septyczny jest wynikiem endotoksemii. Prowadzi ona do uszkodzenia śródbłonna naczyń, zmniejszenia oporu obwodowego oraz zmniejszenia pojemności minutowej serca.

Stan ten wymaga natychmiastowego wdrożenia antybiotykoterapii, nawodnienia, utrzymania prawidłowego ciśnienia krwi, prawidłowej diurezy, tlenoterapii. Pacjentki z objawami wstrząsu septycznego najczęściej wymagają leczenia w OIOM-ie.

Pomimo wdrażanej intensywnej antybiotykoterapii, u około 20% kobiet ciężarnych przed porodem występuje nawrotowe odmiedniczkowe zapalenie nerek, wymagające ponownej hospitalizacji i intensywnej, celowanej antybiotykoterapii [Wing 1998].

W przebiegu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, u pacjentek w ciąży, często stwierdza się wzmoczoną czynność skurczową macicy. Jest ona wynikiem działania na macicę, powstających w przebiegu choroby, endotoksyn. Skurcze macicy mogą doprowadzić do skracania i rozwierania się szyki macicy. Rozwarcie umożliwia drobnoustrojom swobodny dostęp do dolnego bieguna jaja płodowego i rozwój infekcji wewnątrzmacicznej.

Wystąpienie zagrożenia porodem przedwczesnym, w przebiegu ostrego zapalenia nerek szacuje się nawet do 50% przypadków stwierdzanych zachorowań. W związku z tak wysokim odsetkiem zagrożenia, porodem przedwczesnym, wszystkie pacjentki ze stwierdzonym ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek w ciąży, powinny być leczone w warunkach szpitalnych. Wymagają one stosowania celowanej, intensywnej pozajelitowej

antybiotykoterapii, nawodnienia, często wyrównania zaburzeń wodno-elektrolitowych.

Przy doborze antybiotyków najważniejsze jest bezpieczeństwo ich stosowania dla matki i dziecka [Millar i Cox 1997].

W przypadku wystąpienia czynności skurczowej macicy, należy wdrożyć w leczeniu tokolizę. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku płuc, w przebiegu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, betamimetyki należy stosować ostrożnie. Częściej zastępuje się je siarczanem magnezu [Kamiński i Barcz 2000; Tan i wsp. 2006]. Po zakończonej kuracji należy przeprowadzić kontrolne badanie moczu, w celu kontroli bakterii. W zależności od wieku ciążowego, oraz wyników badań dodatkowych (CRP, poziom prokalcytoniny, leukocytoza) zapisów KTG, ultrasonograficznej oceny dojrzałości płodu i łożyska, należy rozważyć podanie sterydów, celem stymulacji dojrzewania płuc płodu.

Zlekceważenie problemu, jakim jest infekcja układu moczowego może doprowadzić do poważnych konsekwencji i powikłań dla kobiety ciężarnej i dziecka. Jak wspomniano wcześniej, bezobjawowy bakteriomocz, bez wzrostu ilości leukocytów w moczu, świadczących o aktywnym procesie zapalnym stwierdza się u 2-7% ciężarnych. Bakteriomocz wraz z leukocyturią i objawami zakażenia układu moczowego jest jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji ciężarnych. Należy stanowczo podkreślić, iż w ciąży nie należy ignorować nawet najmniejszych objawów infekcji układu moczowego u matki. Z pozoru drobna i nieleczona infekcja dróg moczowych w ciąży, może przejść w odmiedniczkowe zapalenie nerek ze wszystkimi tego konsekwencjami.

Zdarzają się również przypadki przeniesienia drobnoustrojów z dróg moczowych do dróg rodnych, co powoduje rozwój bakteryjnej waginozy. To natomiast może skutkować pęknięciem błon płodowych, infekcją wewnątrzmaciczną, poronieniem czy porodem przedwczesnym [Romanik i Martirosian 2004].

Zakażenie dróg moczowych w ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia wcześniactwa, porodów dzieci o niskiej masie urodzeniowej, porodów dzieci z infekcjami okołoporodowymi. Zaburza czynność nie tylko układu moczowego ciężarnej, ale innych układów - krążenia, oddechowego, wpływa na gospodarkę wodno-elektrolitową, ucieczkę białka. Ma prawdopodobnie również wpływ na procesy regulacji energetyki organizmu a w szczególności łożyska.

1.2 Markery infekcji

1.2.1 Białko C-reaktywne

Jednym z najczęściej oznaczanych w warunkach klinicznych immunologicznych wykładników infekcji i stanu zapalnego jest białko C-reaktywne (CRP). Jest to białko należące do tzw. białek ostrej fazy. Wytwarzane jest ono głównie w wątrobie i komórkach tłuszczowych, a następnie wydzielane do krwi. Białko C-reaktywne bierze udział w odpowiedzi immunologicznej, ponieważ ułatwia wiązanie dopełniacza, ułatwiając tym samym opsonizację i fagocytozę czynnika infekcyjnego oraz moduluje funkcję granulocytów i monocytów [Mold i wsp. 1999].

Podwyższone stężenie CRP we krwi możemy zaobserwować w:

- zakażeniach bakteryjnych lub wirusowych,
- stanach zapalnych związanych z chorobami autoimmunologicznymi
- urazach,
- zawale serca,
- chorobach nowotworowych.

Na stężenie CRP mają także wpływ takie czynniki jak płeć, masa ciała, wiek, rasa/badana populacja, palenie tytoniu, stosowane leki oraz metoda oznaczania. Dotychczas nie ustalono standardowych zakresów referencyjnych dla tego oznaczenia. Stężenie CRP we krwi zdrowego człowieka zwykle nie przekracza 5 mg/l (najczęściej 0,1-3,0 mg/l), ale w ciągu 24–48 godzin może zwiększyć się nawet 1000-krotnie. Uznaje się, że stężenie powyżej 10 mg/l mocno przemawia za obecnością stanu zapalnego o różnej etiologii. U osób z chorobami nowotworowymi stężenie CRP może osiągać wartości powyżej stu, ale największe wartości obserwuje się w zakażeniach bakteriami Gram-ujemnymi, po dużych urazach lub operacjach (ponad 500 mg/l) [Pepys i Hirschfield 2003].

Oznaczenie stężenia CRP wykorzystuje się w monitorowaniu przebiegu lub zagrożenia (np. po operacjach chirurgicznych) chorobami zapalnymi (zakażenie bakteryjne lub wirusowe), u pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi (np. choroby reumatyczne) oraz niektórych nowotworów. W tych przypadkach stężenie CRP oznacza się metodami stosunkowo mało czułymi, w zakresie 10-1000 mg/l. Udokumentowanie roli procesu zapalnego w rozwoju miażdżycy i wystąpieniu incydentów klinicznych sprawiło, że zaczęto zwracać uwagę na

markery stanu zapalnego jako wskaźniki pomocne w ocenie ryzyka rozwoju chorób powstających na tle miażdżycy, zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca oraz zawału mięśnia sercowego. W związku z powyższym stężenie CRP coraz częściej służy do oceny ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, ponieważ istnieje zależność między poziomem CRP we krwi, a ryzykiem choroby wieńcowej [Ridker i wsp. 1998; Lagrand i wsp. 1999; Liuzzo i Rizzello 2001]. W tych przypadkach stosuje się test wysokoczuły, tzw. hs-CRP, pozwalający oznaczyć poziom w zakresie 0,5-10 mg/l [Ridker 2004; Corrado i Novo 2007]. Należy pamiętać, aby nie oceniać ryzyka wieńcowego za pomocą hs-CRP u osób z przewlekłym stanem zapalnym, ponieważ poziom CRP będzie u nich bardzo wysoki nie z powodu wysokiego ryzyka, a z powodu stanu zapalnego; innymi słowy oznaczamy metodą wysokoczułą tylko u osób zdrowych. Przydatne jest jednoczesne wykonanie profilu lipidowego.

Jak widać CRP, znany biochemiczny marker odpowiedzi organizmu na uszkodzenie tkanek, infekcje i rozwijający się stan zapalny, zajął również miejsce w diagnostyce kardiologicznej. Wyniki licznych badań wskazują, że CRP jest silnym i niezależnym wskaźnikiem ryzyka wystąpienia incydentu klinicznego niedokrwienia mięśnia sercowego. Badania kardiologiczne pokazały, iż w 8 letniej obserwacji ryzyko wystąpienia zawału serca u osób z wysokim CRP było 3 razy większe niż u osób z niskim stężeniem tego białka w osoczu i niezależne od obecności innych klasycznych czynników ryzyka [Ridker i wsp. 1997]. Wyniki badań amerykańskich naukowców wskazują, że w oparciu o CRP można oceniać ryzyko wystąpienia zawału w znacznie dłuższym okresie czasu, dochodzącym do 20 lat [Sakkinen i wsp. 2002]. Ze względu na wieloraką stymulację syntezy CRP i związane z tym trudności interpretacyjne w praktyce klinicznej, CRP jest tylko dodatkowym markerem ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Wykorzystanie go w praktyce klinicznej jest więc ograniczone i istnieje potrzeba odpowiedniej interpretacji zachowania się tego parametru w określonych sytuacjach klinicznych.

1.2.2 Prokalcytonina

Mimo wielu dostępnych obecnie laboratoryjnych wskaźników służących diagnostyce stanu zapalnego oraz ocenie odpowiedzi immunologicznej ustroju, aktualnie nie istnieje jeden specyficzny marker laboratoryjny, który pozwalałby różnicować ciężkie zakażenie bakteryjne od niebakteryjnych przyczyn zapalenia. Optymalny test laboratoryjny powinien zarówno umożliwiać wczesną diagnozę, jak i pozwalać na ocenę skuteczności wdrożonego leczenia. Ponadto powinien posiadać wysoką specyficzność i czułość, a jednocześnie cechować się niską ceną i łatwością wykonania. Znane obecnie i powszechnie stosowane wskaźniki stanu zapalnego, jak odczyn Biernackiego, liczba płytek, leukocytoza, ocena rozmazu morfotycznego oraz – oznaczane rzadziej w praktyce klinicznej – interleukina 6, alpha-1 antytrypsyna, PMN elastaza, TNF-alpha nie spełniają wszystkich tych wymagań. Aktualnie podkreśla się, iż wiarygodniejszym testem umożliwiającym ocenę stanu zapalnego w organizmie jest oznaczanie stężenia prokalcytoniny.

Prokalcytonina jest białkiem zbudowanym ze 116 aminokwasów, o masie 13 kilodaltonów [Maruna i wsp. 2000]. Prokalcytonina w warunkach fizjologicznych jest prekursorem kalcytoniny, powstającej w komórkach C tarczycy. W specyficznej reakcji proteolitycznej, białko prekursorowe preprokalcytonina ulega rozszczepieniu kolejno na: peptyd sygnałowy i prokalcytoninę, z której następnie powstają 3 mniejsze peptydy, tj. N-prokalcytonina, katakalcyna oraz kalcytonina [Vatcheva-Dobrevsky i Ramshev 2004].

Ostra reakcja zapalna powoduje uwolnienie PCT do krwioobiegu. Wzrost prokalcytoniny we krwi prawdopodobnie nie jest związany z jej produkcją w komórkach C tarczycy, na co wskazywać może obserwowane podwyższone stężenie PCT również u pacjentów z oparzeniami, u których wcześniej usunięto tarczycę [Assicot i wsp. 1993]. Taki wzrost stężenia PCT nie jest równoznaczny ze wzrostem stężenia kalcytoniny. Prawdopodobnie jednym z głównych narządów zaangażowanych w produkcję PCT jest wątroba [Nijsten i wsp. 2000]. Ponadto jej źródłem mogą być również komórki neuroendokrynne płuc i jelit [Meisner i wsp. 1996; Bohuon 2000] oraz leukocyty krwi [Oberhoffer i wsp. 1999].

W 10-letnich badaniach w Instytucie G. Roussay we Francji kalcytonina (CT) stosowana była jako marker służący diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy (MTC). W celu oznaczenia CT wykorzystywano wówczas metodę z użyciem przeciwciał monoklonalnych. W badaniach tych zaobserwowano, że wzrostowi stężenia kalcytoniny towarzyszył również wzrost stężenia PCT. Stwierdzono, że wykorzystywana metoda pomiaru CT pozwala także na oznaczenie większej cząsteczki peptydu, czyli prokalcytoniny, w skład której wchodzi kalcytonina [Assicot i wsp. 1993]. W wyniku tego rozpoczęto pomiar PCT nie tylko u pacjentów z rakiem

rdzeniastym tarczycy, ale również u chorych z innymi rodzajami nowotworów. Wysokie wartości PCT zaobserwowano m.in. u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuc. Odkrycie to zasugerowało, iż miejscem ekspresji PCT mogą być wspomniane już komórki neuroendokrynne płuc.

Z kolei grupa francuskich lekarzy w 1991 roku (wojna w Zatoce Perskiej) zbadała poziom PCT u chorych ciężko poparzonych oraz u żołnierzy, u których w wyniku inhalacji gazów toksycznych rozwinęło się ciężkie zapalenie płuc [O'Neill i wsp. 1992]. U części badanych pacjentów zaobserwowano podwyższone wartości PCT (znacznie wyższe w porównaniu z chorymi z rakiem płuc). Była to grupa osób, u których nastąpił rozwój ciężkiego zakażenia lub posocznicy. W rezultacie zwrócono uwagę na zbieżność między podwyższonym stężeniem PCT a rozwojem uogólnionego zakażenia.

Badania kliniczne skupiające się na prokalcytoninie, zapoczątkował prof. Dandonna z Rochester w USA, który zaobserwował, iż dożylne podanie zdrowym ochotnikom dawki 4 ng/kg endotoksyny bakterii *E. coli* 0113:410:k, spowodowało wzrost poziomu PCT po 3-4 godzinach od wstrzyknięcia z maksymalnym stężeniem po ok. 6-8 godzinach oraz utrzymywanie się podwyższonego poziomu przez co najmniej 24 godziny. Ponadto wykazano, że kolejne dawki toksyny bakteryjnej nie powodowały dalszego wzrostu PCT, wręcz przeciwnie, poziom PCT ulegał wyraźnemu obniżeniu po ok. 72 godzinach od pierwszego wstrzyknięcia. Badania Dandonna i wsp. [1994] zapoczątkowały okres licznych badań i pomiarów dotyczących oceny przydatności prokalcytoniny w praktyce klinicznej. Ocena poziomu PCT może okazać się pomocna w ocenie zarówno stanu klinicznego pacjentów, jak i stopnia aktywacji ich układu immunologicznego. Jednak rola tego białka nadal nie została w pełni wyjaśniona. Odkryto, że sekwencja aminokwasów wchodzących w skład cząsteczki PCT nie zmieniła się istotnie w przebiegu ewolucji i u różnych gatunków zwierząt pozostaje podobna [Bohuon 2000]. Niejasny jest wpływ PCT na gospodarkę wapniowo-fosforanową [O'Neill i wsp. 1992; Davis i wsp. 1993]. Nie udowodniono również stymulującego oddziaływania PCT na syntezę tlenku azotu i cytokin. Natomiast obserwowane zwiększone stężenie PCT w ostrej infekcji bakteryjnej sugeruje, iż PCT uczestniczy w regulacji odpowiedzi immunologicznej organizmu [Al-Nawas i wsp. 1996].

Pomimo wielu niejasności w mechanizmach biochemicznych, powodujących wzrost stężenia w surowicy prokalcytoniny, jest ona wybiórczym i wysoce specyficznym wskaźnikiem infekcji bakteryjnej.

1.3 Czynniki hormonalne regulujące homeostazę energetyczną

Regulacja bilansu energetycznego organizmu człowieka, a co za tym idzie również przyjmowania pokarmu jest procesem złożonym. Uczestniczą w nim zarówno czynniki zewnętrzne, takie jak uwarunkowania kulturowe, społeczne, stres czy sam zapach, wygląd i smak pokarmu, jak i czynniki wewnętrzne: neuropeptydy, hormony przewodu pokarmowego i tkanki tłuszczowej.

Pobieranie pokarmu warunkujące bilans energetyczny organizmu człowieka jest złożonym procesem, w którym uczestniczą zarówno neuroprzekaźniki zwiększające łaknienie - oreksygeniczne jak i działające w sposób przeciwny - anoreksygeniczne. Do czynników oreksygenicznych zaliczamy takie polipeptydy jak: neuropeptyd Y, białko Agouti (AgRP) i oreksyny A i B. Natomiast znanymi czynnikami anoreksygenicznymi, hamującymi łaknienie są: proopiomelanokortyna (POMC) i peptyd, którego transkrypcja jest regulowana przez kokainę i amfetaminę (CART). W obrębie przewodu pokarmowego produkowane są hormony, które biorą również udział w regulacji bilansu energetycznego organizmu - stymulująca apetyt grelina i hamujące apetyt cholecystokinina, peptyd YY, glukagonopodobny peptyd 1, oksyntomodulina, polipeptyd trzustkowy, enterostatyna i amylina. Należy tu podkreślić również, że jednym z najistotniejszych czynników anoreksogenicznych jest wydzielana przez adipocyty, hamująca łaknienie leptyna. W ostatnich latach odkryto bardzo wiele innych mało znanych neuroprzekaźników zaangażowanych w regulację poboru pokarmu – takich jak: peptyd amidowy RF (QRFP-43) i peptyd TLQP-21 oraz kolejny hamujący łaknienie hormon przewodu pokarmowego - kseninę.

1.3.1 Grelina

Grelina jest 28-aminokwasowym peptydem wytwarzanym przez komórki żołądka oraz jelita cienkiego i grubego. Jej ekspresję wykryto również w innych tkankach (nazwa ghrelina nawiązuje do jej zdolności indukowania wydzielania GH). Grelina jest naturalnym ligandem receptorów dla tzw. substancji pobudzających wydzielanie hormonu wzrostu (*growth hormone secretagogues* – GHS), które działają niezależnie od hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH). Aktywacja receptora GHS-R typu 1 przez grelinę w neuronach NPY/AgRP w jądrze łukowatym powoduje zwiększenie łaknienia. Grelina zwiększa również ilość tkanki tłuszczowej przez zmniejszenie oksydacji tłuszczów, ponadto wywiera wpływ lokalny na opróżnianie żołądka i zmniejsza wydatek energetyczny.

Do hormonów przewodu pokarmowego odgrywających istotną rolę w kontroli łaknienia należą także peptyd glukagonopodobny 1 (GLP-1) i cholecystokinina, pobudzające układ nerwu błędnego, oraz peptyd YY (PYY) 3-36, hamujący układ NPY/AgRP.

Szczególnie ważne z medycznego punktu widzenia jest utrzymanie prawidłowego bilansu energetycznego organizmu w stanach chorobowych.

W ostatnich czasach znamienne wzrosło zainteresowanie tematyką odżywiania. Jednym z problemów objętych zainteresowaniem jest regulacja tego procesu, którego jednym z ważniejszych mediatorów jest grelina. Peptyd ten został wyizolowany z błony śluzowej żołądka jako endogenne ligand dla GHS-R, nazwano go greliną gdzie „ghre” z języka Proto-Indo-Europejskiego znaczy „wzrost” [Kojima i Kangawa 2008]. Jest to peptyd składający się z 28 aminokwasów, jego obecność wykazano w przewodzie pokarmowym, ale także w przysadce mózgowej, podwzgórz, jądrach, nerkach, sercu i łożysku [Pusztai i wsp. 2008]. Grelina jest produkowana głównie przez X/Q lub komórki grelinowe w obrębie błony śluzowej żołądka [Kaiya i wsp. 2008]. W przypadku gastrektomi stężenia greliny spada o 80%, co dowodzi że najważniejszym organem ją wydzielającym jest żołądek [Dornonville de la Cour i wsp. 2001]. W cząsteczce greliny, seryna 3 jest zmodyfikowana przez n-8 kwasy tłuszczowe, co wiąże się z jej aktywnością, dzięki temu może połączyć się z receptorem wywołując oreksygeniczny i przeciwzapalny efekt [Dehlin i wsp. 2008]. Struktura greliny a szczególnie miejsce jej acylacji jest wysoce konserwatywne wśród kręgowców. Dowodzi to, iż jest ona ważnym mediatorem w uwalnianiu GH-RH oraz zachowaniu homeostazy energetycznej wśród kręgowców [Dehlin i wsp. 2008; Kojima i wsp. 2008].

W surowicy obecne są dwie formy greliny: acylowana i zdeacylowana, forma acylowana jest formą aktywną [De Vriese i wsp. 2007]. Acylacja greliny przez enzym O-acylo transferazę (GOAT) umożliwia grelinie aktywację jej receptora [Heppner i wsp. 2011]. Wiek, karmienie piersią oraz testosteron są czynnikami, które wpływają na poziom GOAT mRNA w komórkach żołądka [Al-Massadi i wsp. 2010].

Głównymi funkcjami greliny w organizmie jest stymulacja wydzielania GH-RH oraz pobudzanie neuronów oreksygeniczných w obrębie jądra łukowatego podwzgórza, związane z pobudzeniem apetytu, przez co reguluje przyjmowanie pokarmu, co łącznie ze zmniejszeniem utylizacji tkanki tłuszczowej, przyczynia się do wzrostu masy ciała [Kaiya i wsp. 2008; Tham i wsp. 2009]. Grelina acylowana jak i zdeacylowana pobudza adipogenezę, moduluje metabolizm kwasów tłuszczowych poprzez kontrolę AMP-aktywowanej kinazy proteinowej [Diéguez i wsp. 2010]. Acylowana pobudza konwersję acylowanej w zdeacylowaną [Tham i wsp. 2009]. Peptyd ten wpływa również na ruchy perystaltyczne przewodu pokarmowego [Dong i wsp. 2009], wydzielanie kwasu solnego w żołądku, uwalnianie glukozy oraz innych hormonów, m.in. zmniejsza wydzielanie insuliny, ale zwiększa wydzielanie insuliny związane ze stymulacją glukozą [Dong i wsp. 2009; Diéguez i wsp. 2010]. Zdeacylowana grelina wpływa na wrażliwość tkanek na insulinę oraz na pobieranie glukozy przez adipocyty [Heppner i wsp. 2011], zwiększa wydzielanie adrenaliny z nadnerczy, dodatkowo wykazano podczas podawania szczurom poprzez ICV greliny, iż hormon ten zwiększa zarówno masę jak i objętość nadnerczy, zwiększa poziom ACTH, mineralokortykoidów jak i GKS [Dong i wsp. 2009; Milosević i wsp. 2010] oraz stymuluje wydzielanie hormonów przysadkowych [Hubina i wsp. 2005; Diéguez i wsp. 2010]. Wykazuje także wpływ na układ sercowo naczyniowy [Dong i wsp. 2009] oraz hamuje proliferację komórek. U świni wykazano wpływ greliny na reprodukcję oraz stymulację proliferacji adipocytów oraz hepatocytów [Dong i wsp. 2009]. Bierze również udział w termogenezie [Holst i wsp. 2004]. Grelina poprzez wiązanie się z cząsteczką HDL zaburza, wiązanie przez nią lipidów i ich transport [Beaumont i wsp. 2003]. Hormon ten wykazuje rozległe wpływy na komórki mięśniowe zarówno mięśni gładkich, poprzecznie prążkowanych szkieletowych jak i sercowych. Grelina rozszerza naczynia krwionośne, dzięki czemu zmniejsza się obciążenie następcze dla serca co jest szczególnie ważne u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca [Leite-Moreira i wsp. 2008]. Zmniejsza ona napięcie mięśni gładkich, w obrębie przewodu pokarmowego zwiększa perystaltykę, powoduje także rozszerzenie mięśni tęczówki, wpływ na mięśnie szkieletowe manifestuje się regulacją potencjału czynnościowego [Leite-Moreira i wsp. 2008]. Wykazano również ekspresję białek związanych z greliną w komórkach nowotworowych między innymi

rakowiaka występującego w przewodzie pokarmowym, nowotworów okrężnicy i odbytnicy, gruczolakach przysadki czy guzach dróg oddechowych i tarczycy [Hubina i wsp. 2005; Nikolopoulos i wsp. 2010]. Ekspresję greliny wykazano również w obrębie rozwijającego się przewodu pokarmowego płodu i noworodka oraz w siarze dzieci, które były odstawiane od piersi matki, wówczas grelina powodowała wzrost GH-RH, insuliny, kortyzolu oraz zwiększała przyrost masy i pobudzała rozwój przewodu pokarmowego. Natomiast u dzieci, które były karmione piersią, zauważono opóźnienie rozwoju żołądka, jelit i trzustki oraz wykazano tendencje do zmniejszenia przyrostu masy [Kotunia i Zabielski 2006]. Grelina pobudza także limfocyty B i T. Hormon ten wpływa także na homeostazę chrząstki i kości. Wykazano jego wpływ na sen i zachowanie [Diéguez i wsp. 2010]. U pacjentów z zaburzeniami snu, zaobserwowano zmniejszone stężenie greliny w nocy, zaś zwiększone w dzień, u pacjentów bez zaburzeń snu, poziom greliny w nocy jest podwyższony [Cuntz i wsp. 2002; Somogyi i wsp. 2011]. Wykazano, że u pacjentów otyłych z infekcją związaną z LPS-em grelina poprzez receptory GHS-R1 zmniejsza przepuszczalność naczyń, przez co może zwiększać zachorowalność i śmiertelność [Kwan i wsp. 2010]. U dzieci cierpiących na chorobę trzewną zaobserwowano wzrost ilości komórek produkujących grelinę w dwunastnicy, niezależnie od wieku, płci czy zawiązania klinicznego [Jarocka-Cyrta i wsp. 2010].

Grelina produkowana głównie w dnie żołądka jest jednym z głównych czynników pobudzających neurony oreksygeniczne podwzgórza, inne ważne czynniki to hipoglikemia i kortyzol [Nakahara i wsp. 2010]. Wpływ na wydzielanie greliny ma m.in.: wiek, SS, GH, insulina, dieta bogato tłuszczowa; one zmniejszają wydzielanie greliny, zaś dieta uboga białkowa nie stymuluje wydzielania greliny [Erdmann i wsp. 2003; Greenman i wsp. 2004]. Zaobserwowano również, większe wydzielanie greliny u kobiet niż u mężczyzn. Ważniejszym czynnikiem pobudzającym wydzielanie greliny jest brak wypełnienia żołądka pokarmem, wydzielona grelina pobudza n. X oraz sama pobudza neurony oreksygeniczne podwzgórza stymulując głód. Wydzielanie greliny jest zmniejszone poprzez dostarczenie substancji odżywczych ale nie przez mechaniczne rozciąganie żołądka [Nakahara i wsp. 2010]. Wykazano, że duża strata energetyczna w czasie wysiłku fizycznego nie powoduje nagłego pobudzenia kompensacji m.in. w postaci acylacji greliny [King i wsp. 2010]. Poziom greliny u osób otyłych jest niższy na czczo, niż u osób z normalną wagą, jednocześnie są oni bardziej wrażliwi na działanie greliny. Zaobserwowano znaczną różnicę we wzroście greliny po posiłku bogato węglowodanowym między otyłymi dziewczętami a tymi z normalną wagą [Misra i wsp. 2009]. Ciekawym odkryciem jest to, iż do pełnej ekspresji działania greliny

poprzez receptor dla GH jest potrzebny nerw błędny [Al-Massadi i wsp. 2011]. Poziom greliny jest również podwyższony u pacjentów z alkoholową marskością wątroby, lecz mimo to pacjenci pozostają anorektyczni, co może sugerować oporność tkanek na hormon [Goodyear i wsp. 2010]. Poziom greliny jest obniżony w otyłości, niealkoholowym stłuszczeniu wątroby, PCOS, akromegalii, hypogonadyzmie, starości, zespole krótkiego jelita, RZS. Wzrasta natomiast w anoreksji, przewlekłych chorobach wątroby, celiakii, w czasie głodzenia [Milke García Mdel 2005]. Z racji opozycyjnego poziomu greliny w otyłości i anoreksji, hormon ten jest dobrym markerem stanu odżywienia organizmu.

Nadciśnienie płucne jest następstwem wielu różnych zaburzeń układu krążenia jak i chorób ogólnoustrojowych. Uszkodzenie śródbłonna naczyń stanowi kluczową przyczynę nadciśnienia płucnego, aczkolwiek dokładny mechanizm tych zjawisk nadal pozostaje niejasny. Głównym efektem uszkodzenia śródbłonna jest utrata właściwości relaksacyjnych naczyń płucnych, zwiększenie proliferacji komórek i zaburzenia ich apoptozy. Zjawiska te prowadzą do wzrostu oporu naczyniowego w krążeniu płucnym, przerostu mięśnia sercowego i w końcowym efekcie do śmierci.

Leczenie nadciśnienia płucnego oparte jest na stosowaniu leków poprawiających relaksację naczyń płucnych, poprzez mechanizmy związane z cyklami metabolicznymi cAMP i cGMP, blokowaniem receptorów endoteliny lub wykorzystujące oba mechanizmy jednocześnie [Mathew 2011]. W badaniach na zwierzętach wykazano, iż grelina przyczynia się do zmniejszenia dysfunkcji śródbłonna naczyń płucnych, co ma istotne znaczenie w utrzymaniu prawidłowego ciśnienia płucnego. Sugerowany jest tu mechanizm na drodze hamowania działania endoteliny 1 [Schwenke i wsp. 2011]. Dotychczasowe wyniki badań na temat greliny, pozwalają zadać wiele fascynujących pytań dotyczących potencjalnej, fizjologicznej roli tego hormonu zarówno w życiu płodowym jak i osobniczym. Grelina zaangażowana jest w wiele procesów metabolicznych. Prowadzone ostatnio badania wskazują, że dotyczy to również regulacji ciśnienia krwi i nadciśnienia [Berthold i wsp. 2010].

Jak wiadomo, głównym narządem produkującym grelinę u człowieka w życiu osobniczym jest żołądek. Trzustka jest ważnym źródłem greliny w życiu płodowym. Rola greliny żołądkowej wzrasta w okresie poporodowym. Wyniki niektórych badań sugerują, że w życiu płodowym również grelina pochodząca od matki, odpowiedzialna jest za prawidłowy rozwój i wzrost płodu [Chanoine i wsp. 2009]. Podawana egzogennie grelina stymuluje pobór kalorii i jest czynnikiem stymulującym wydzielanie hormonu wzrostu (GH). Po urodzeniu ekspresja genu greliny obserwowana jest głównie w trzustce, a nie jak u osób dorosłych w żołądku. Badania na zwierzętach wykazały, że w trakcie życia płodowego, grelina uczestniczy w

mechanizmach programowania, mających na celu, utrzymanie prawidłowej równowagi energetycznej organizmu takich jak: dojrzewanie komórek beta wysp trzustkowych, szlaków oreksygeniczných czy adipogenezy. U dorosłych osoczowe stężenie greliny skorelowane jest z BMI i poziomem krążącej insuliny [Chanoine 2005]. Receptory greliny zlokalizowane zostały również w nerce, choć ich rola nie została dostatecznie wyjaśniona. W dotychczasowych badaniach wykazano ekspresję mRNA receptora greliny w nerkach, a sugerowana funkcja greliny polega na wzroście reabsorpcji Na^+ na poziomie dystalnej części nefronu [Kemp i wsp. 2011]. W badaniach eksperymentalnych i klinicznych wykazano, że grelina poza znanym wpływem na wzrost apetytu, wpływa również na regulację układu sercowo-naczyniowego oraz bierze udział w regulacji zachowań na stres. Podana egzogennie powoduje spadek ciśnienia krwi [Lambert i wsp. 2011]. W działaniach greliny na układ sercowo-naczyniowy podkreśla się jej wpływ na zmniejszenie oporu obwodowego przepływu krwi co prowadzi do spadku ciśnienia. Te fizjologiczne właściwości greliny mogą być w przyszłości wykorzystane w leczeniu niewydolności krążenia [Isgaard i Granata 2011]. W ostatnich latach stało się jasne że zarówno GHS jak i grelina mają znaczący wpływ na funkcjonowanie układu krążenia. Główne sercowo-naczyniowe działanie GHS polega na wywoływaniu efektu inotropowo - dodatniego na mięsień sercowy, wazodilatacji i działaniu ochronnym w stanach niedokrwienia mięśnia sercowego. W warunkach „In vitro” GHS pobudza proliferację kardiomiocytów i działa anty apoptotycznie na te komórki [Isgaard i wsp. 2008]. W badaniach przeprowadzonych w 2010 w Chinach nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem greliny na czczo, a opornością na insulinę i ciśnieniem tętniczym krwi [Zhao i wsp. 2010]. Inni badacze Chińscy stwierdzili natomiast, że istnieje związek pomiędzy greliną i ciśnieniem krwi. W swoich badaniach wykazali oni, iż stężenie greliny i stosunek greliny do obestatyny był statystycznie niższy, w grupie pacjentów z podwyższonym ciśnieniem krwi. Wyniki ich badań sugerowałyby, że układ grelina-obestatyna może być jednym z czynników biorących udział w regulacji ciśnienia tętniczego krwi. [Li i wsp. 2010].

1.3.2 Leptyna

Duża grupa związków biorących udział w regulacji łaknienia to czynniki anoreksygeniczne. Najlepiej poznanym przedstawicielem tej grupy czynników regulujących jest leptyna. Jest to stosunkowo niedawno odkryty związek (1994) uważany za obwodowy sygnał sytości, składnik pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy obwodem a mózgiem. Leptyna jest 167 aminokwasowym produktem syntezy genu *ob.*, syntetyzowana jest głównie przez adypocyty. Długą, funkcjonalną formę receptora leptynowego zlokalizowano, techniką hybrydyzacji *in situ* na terenie ARC, VMN, PVN i LH. Głównym miejscem działania leptyny jest ARC, stwierdzono, na terenie tego jądra obecność subpopulacji neuronów syntetyzujących NPY, które posiadają na swojej powierzchni receptor leptynowy. Umożliwia to hamujący wpływ leptyny na ekspresję genu NPY. Leptyna obniża również uwalnianie NPY działając na obszarze ARC, PVN i DMN na poziomie postsynaptycznym. W podobny sposób, poprzez mechanizm postsynaptyczny, wpływa także na obniżenie uwalniania GAL i POMC oraz stymuluje uwalnianie neurotensyny.

Na aktualnym poziomie wiemy że pobieranie pokarmu pozostaje pod kontrolą 60 różnych czynników biologicznych. Jednym z najważniejszych z nich jest produkt genu *OB.* – leptyna. Na poziomie wewnątrzkomórkowym leptyna aktywuje kinazy Janusa (JAK) oraz czynniki transkrypcyjne STAT. Receptory leptyny zlokalizowano w: mózgu, wątrobie, płucach, nerce, trzustce, jelicie cienkim. Najważniejszą z dotychczas opisanych funkcji leptyny, jest udział w regulacji równowagi energetycznej organizmu człowieka. Ponadto leptynie przypisuje się udział w procesach odpornościowych, regulacji układu endokrynnego autonomicznego układu nerwowego jak również w procesach rozrodczych. Ta ostatnia funkcja, będąca tematem niniejszej pracy jest również w kręgu zainteresowań wielu badaczy.

Leptyna wydzielana jest głównie przez komórki tłuszczowe (adipocyty) i transportowana przez barierę krew-mózg do OUN, gdzie działa za pośrednictwem swoistych receptorów, hamuje układ stymulujący łaknienie (NPY/AgRP) i pobudza układ hamujący łaknienie (POMC/CART). Działając za pośrednictwem nerwu błędnego i jąder podwzgórza i pnia mózgu, zwiększa aktywność układu współczulnego. W wyniku tych działań, dochodzi do wystąpienia uczucia sytości, zahamowania łaknienia i spożywania mniejszej ilości pokarmu. Leptyna wywiera również wpływ na procesy metaboliczne poprzez zwiększenie termogenezy. Leptyna pobudza zużycie glukozy, hamuje lipogenezę i pobudza metabolizm tkanki tłuszczowej. Odgrywa także ważną rolę w procesach wzrastania, dojrzewania płciowego u dzieci, w regulacji gęstości mineralnej kości, procesach reprodukcyjnych, stymulacji

hematopoety i angiogenezy oraz bierze udział w regulacji mechanizmów odpornościowych. Wydzielanie leptyny jest tym większe, im większe są wartości wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI; iloraz masy ciała w kg i wzrostu w m do kwadratu) oraz zawartość tkanki tłuszczowej w ustroju.

W ostatnich latach ukazało się szereg prac wskazujących, że leptyna odgrywa również rolę w procesach rozrodczych u człowieka. Zaobserwowano znamienne spadki stężenia leptyny u wcześniaków. Wyniki te sugerują udział leptyny w rozwoju wewnątrzmacicznym płodu. Wydaje się, że leptyna może być potencjalnym markerem niewydolności łożyska. Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy masą urodzeniową, a stężeniem leptyny u noworodka. Dotychczasowe badania nie wykazały natomiast korelacji pomiędzy poziomem leptyny we krwi płodu i matki. Potwierdza to dwukompartментowy model matka-łożysko w odniesieniu do tego hormonu.

Leptyna jest jedną z głównych adipokinin wydzielanych przez adipocyty, szczególnie przez tkankę tłuszczową białą, lecz również przez brązową [Soukas i wsp. 2000]. Dodatkowo leptyna jest wydzielana przez: łożysko, szpik kostny, komórki nabłonkowe sutka, wątrobę, jajniki, mięśnie szkieletowe i przysadkę [Taouis i wsp. 1998; Stanley i wsp. 2005]. Jej głównym działaniem jest hamowanie ośrodka łaknienia, hamuje neurony oreksygeniczne a pobudza neurony anoreksygeniczne, pobudza ona także przemianę materii [Somogyi i wsp. 2011]. Hormon ten hamuje wydzielanie insuliny i GKS, zaś pobudza wydzielanie hormonu wzrostu, katecholamin oraz hormonów tarczycy, te zaś stymulują procesy energetyczne [Chilliard i wsp. 2005]. Leptyna reguluje przyjmowanie pokarmu u dorosłych ssaków ale nie na wczesnym etapie rozwoju [Proulx i wsp. 2002]. Nazwa leptyna pochodzi od greckiego „leptos” co oznacza cienki, chudy [Sone i Osamura 2001]. Wydzielanie leptyny jest proporcjonalne do ilości tkanki tłuszczowej oraz podaży pożywienia, z kolei wiek i wysiłek fizyczny zmniejszają wydzielanie leptyny [Maffei i wsp. 1995; Friedman i Halaas 1998]. Leptyna kontroluje apetyt poprzez zahamowanie syntezy i wydzielania serotoniny z neuronów pnia mózgu [Yadav i wsp. 2011]. Ważnym dla aktywności leptyny jest obecność mostków di siarczkowych [Sone i Osamura 2001]. Receptory Ob-R (obesity receptors) są dostępne w 6 izoformach, które powstają na drodze splicing’u, są one podzielona na trzy klasy: długie, krótkie i wydzielnicze. Długa izoforma jest obecna głównie w podwzgórze, gdzie odpowiada za kontrolę gospodarki energetycznej oraz aktywność narządów wydzielniczych. Poza tym, występuje we wszystkich rodzajach komórek układu immunologicznego, wpływając na ich funkcje. Izofорма rozpuszczalna reguluje poziom

leptyny we krwi dostarcza także hormon do receptorów i umożliwia transdukcję sygnału do komórki. Spośród izoform, tylko długa może w pełni przekazać sygnał do komórki [Gorska i wsp. 2010]. Ciekawe jest to, że receptory dla leptyny znaleziono w normalnych szczurzych przysadkach oraz u ludzi w obrębie większości gruczołaków przysadki, szczególnie produkujących ACTH [Sone i Osamura 2001]. Wykazano także obecność receptorów w nadnerczach oraz w guzach nadnerczy a także w nerce, trzustce, jelicie cienkim, płucach i wątrobie [Chen i wsp. 2010]. Poza regulacją gospodarki energetycznej leptyna wpływa na dojrzewanie płciowe, funkcjonowanie układu odpornościowego, reakcję zapalną, angiogenezę oraz metabolizm tkanki kostnej [Rhie i wsp. 2010]. Stymuluje ona wydzielanie GHRH, GH, PRL, TSH β , LH β , FSH β ; hamuje także wydzielanie ACTH [Sone i Osamura 2001]. Leptyna, która w pozycji 128 ma zamienioną argininę na glutaminę pełni funkcję antagonisty aldosteronu, wykazując w ten sposób korzystny wpływ na śródbłonek naczyń [Sone i Osamura 2001]. Niedobór leptyny powoduje zmniejszenie ekspresji acetoacetylo-Co-A-syntetazy (AACS) niezbędnej do utylizacji ciał ketonowych. W dalszych badaniach udowodniono, że leptyna poprzez inhibicję AMPK wpływa na wzrost ekspresji AACS [Narishima i wsp. 2011]. Hormon ten wykazuje również wpływ na serce, działając bezpośrednio na kardiomiocyty uszkodzone podczas zawału, leptyna poprzez STAT3 i AMPK zmniejsza hipertrofię mięśniówki, ogranicza apoptozę i odczyn zapalny, ogranicza również szkodliwe zmiany strukturalne, funkcjonalne i metaboliczne kardiomiocytów [McGaffin i wsp. 2011]. Niski poziom leptyny u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową jest związany z zwiększoną ilością incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelnością, przy czym te efekty nie są związane z jakimikolwiek czynnikami wpływającymi na poziom leptyny, ani z płcią i otyłością [Ku i wsp. 2011]. Z drugiej strony wykazano, że obniżony poziom leptyny, zapobiega zwłóknieniu wątroby [Feng i wsp. 2010]. Dużym zainteresowaniem cieszą się badania nad relacją leptyny i ryzykiem występowania nowotworów. Otyłość jest znanym czynnikiem ryzyka nowotworów między innymi raka prostaty. Naukowcy uważają, iż otyłość może rozpoczynać proces nowotworzenia w obrębie prostaty a w adiopokinach, m.in.w leptynie upatrują łaźnika między otyłością a nowotworem, jednak niezbędne są dalsze badania. [Mistry i wsp. 2007]. Otyłość jest również czynnikiem ryzyka wystąpienia raka endometrium. Jest to związane m.in. z wzrostem stężenia estrogenów, produkowanych w tkance tłuszczowej,co początkowo może być przyczyną prostego przerostu endometrium. Nieleczony przerost prosty, może przejść w atypowy,a następnie w raka endometrium. Otyłość jest również związana z opornością insuliny, kolejnym czynnikiem ryzyka. Udowodniono, że stosunek leptyny do adiponektyny jest

związany ze wzrostem ryzyka rozwoju raka endometrium. Jednakże tu również, niezbędne są dalsze badania. [Ashizawa i wsp. 2010]. Wykazano także, że leptyna pobudza wzrost komórek nowotworowych jajnika, powoduje wzrost transkrypcji receptora dla estrogeny (ER) poprzez drogę STAT3 [Choi i wsp. 2011]. Porównano obecność leptyny, receptorów dla leptyny w komórkach zdrowego przewodu pokarmowego, w komórkach ze zmianami nowotworowymi oraz zmianami paranowotworowymi. Wykazano znacznie większą ich ekspresję, w obrębie komórek zmienionych nowotworowo. Wykazano również, korelację między poziomem zróżnicowania, naciekaniem ściany, przerzutami do węzłów chłonnych, oceny wg Dukes'a, dalekimi przerzutami oraz inwazją naczyń chłonnych i krwionośnych a ekspresją leptyny i jej receptorów [Hui i wsp. 2011]. Leptyna zmniejsza nadmierną ruchliwość na zwierzęcym modelu anorexi nervosa [Verhagen i wsp. 2011]. Według naukowców, leptyna może być również markerem ciąży ektopowej [Kamyabi i wsp. 2011].

Wrodzony niedobór leptyny prowadzi do otyłości. Stanowi on przyczynę 5-10% otyłości, istotne jest to, iż po podaniu leptyny następuje poprawa [Stanley i wsp. 2005]. Niedobór leptyny związany jest z hipertrofią adipocytów oraz rekrutacją makrofagów, które wydzielają mediatory stanu zapalnego. Również mutacja izoform receptora, może być przyczyną hiperfagii i otyłości związanej z brakiem odpowiedzi na leptynę [Sone i Osamura 2001]. W rodzinach, w których obserwuje się mutacje występują dodatkowo zaburzenia reprodukcji u homozygot zarówno męskich jak i żeńskich, związane jest to z II rzędowymi zaburzeniami gonadotropin w przysadce- obserwuje się tu niski poziom FSH i LH [Sone i Osamura 2001]. Leptyna jest uznawana nie tylko za hormon wytwarzany w adipocytach, ale zaliczana jest również do czynników biorących udział w reakcjach tzw. ostrej fazy. W reakcjach tych biorą również udział interleukina 1 i TNF alfa [Chachkhiani 2003].

Zmiany stężenia wykładników ostrej fazy takich jak CRP, IL-6, TNFa, PCT, jak również leptyny obserwowano w przebiegu reakcji zapalnych towarzyszących oparzeniom [Abdel-Hafez i wsp. 2007]. W dostępnym piśmiennictwie istnieje niewiele doniesień na temat korelacji pomiędzy markerami stanu zapalnego, a stężeniem greliny czy leptyny. Wzrost stężenia krążącej leptyny i greliny zaobserwowano w badaniach na zwierzętach w przebiegu wstrząsu endotoksycznego [Yilmaz i wsp. 2008]. Zaobserwowano, że stężenie leptyny wzrasta w ostrej infekcji. Być może, wzrost produkcji leptyny odpowiedzialny jest w tych stanach za zespół utraty masy ciała, towarzyszący infekcjom. Środki przeciwzapalne typu ibuprofenu obniżają gorączkę oraz redukują objawy związane z infekcją, ale nie zmieniają stężenia leptyny w surowicy [Bornstein i wsp. 1998].

1.3.3 Insulina

Insulina jest jednym z najważniejszych, jeżeli nie najważniejszym regulatorem gospodarki energetycznej. Jest ona polipeptydem o masie cząsteczkowej ok. 6000, zbudowana jest z dwóch łańcuchów A i B, które są połączone między sobą dwoma mostkami siarczkowymi. Poza tym, łańcuch A zawiera wewnętrzny most siarczkowy. Wydzielana jest ona przez komórki β trzustki. Początkowo produkowana jest preproinsulina, która po oddzieleniu z N-końca peptydu sygnałowego, przekształca się w proinsulinę. Pod wpływem działania enzymów, oddzielony zostaje peptyd C i tak powstaje właściwa cząsteczka insuliny. Wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki jest regulowane zarówno hormonalnie, jak i przez układ nerwowy i inne szlaki metaboliczne. Ważnymi czynnikami wpływającymi na uwalnianie insuliny jest zwiększone stężenie glukozy, aminokwasów, kwasów tłuszczowych, pirogronianu, fumaranu, ciał ketonowych, hormonu wzrostu, glikokortykosteroidów, cholecystokininy, sekretyny, VIP, enteroglukagonu, glukagonu, agonistów receptorów adrenergicznych. Wydzielanie insuliny jest zaś hamowane przez adrenalinę i SRIF. Insulina jest hormonem spichrzeniowym sprawia, że nadmiar substancji energetycznych jest transportowany do miejsca ich magazynowania. Ułatwia ona transport glukozy do komórek, pod wpływem jej działania w komórkach insulinozależnych transportery dla glukozy GLUT 1-5 ulegają przemieszczeniu z cytoplazmy do błony komórkowej. Zwiększa także transport aminokwasów do komórek, zwiększa aktywność pompy sodowo potasowej, pobudza działanie heksokinazy wpływając na proces glikogenogenezy, hamując jednocześnie proces glukoneogenezy. Wzmaga lipogenezę z glukozy i octanów z drugiej strony hamuje mobilizację i uwalnianie kwasów tłuszczowych z adipocytów, hamując lipazę i cyklazę adenylową. Insulina odgrywa ważną rolę w regulacji przyjmowania pokarmów, wpływając sama bezpośrednio na ośrodki głodu i sytości oraz pośrednio, poprzez wpływ na szereg hormonów zaangażowanych w ten proces [Somogyi i wsp. 2011]. Receptory dla insuliny znajdują się również w podwzgórzu. Za ich pośrednictwem hormon pobudza neurony anoreksygeniczne i zmniejsza przyjmowanie pokarmu [Somogyi i wsp. 2011; Pardini i wsp. 2006]. Podanie insuliny dopodwzgórzowo szczurom, zmniejsza przyjmowanie przez nie pokarmu, a zatem ich masę [Stanley i wsp. 2005]. Zmniejsza ekspresję NPY w obrębie neuronów jądra łukowatego podwzgórza [Frankish i wsp. 1995]. Insulina powoduje hipoglikemię, która z kolei pobudza wydzielanie greliny, w ten sposób pośrednio wpływa na regulację gospodarki energetycznej [Somogyi i wsp. 2011]. Jednocześnie grelina hamuje wydzielanie insuliny przez komórki β wysp trzustki, poprzez pobudzanie kanałów K_v , hamowanie drogi Ca oraz poprzez up-regulation UCP2 [Dezaki i wsp. 2008].

Główną dolegliwością związaną z zaburzeniem funkcjonowania lub brakiem insuliny, na którą cierpią pacjenci jest cukrzyca. Choroba ta dzieli się na kilka podtypów. Pierwszy typ, dawniej zwany cukrzycą typu I dziś częściej nazywany insulinozależną (IDDM), dotyka głównie dzieci i młodzież, jest on związany z brakiem endogennej insuliny [Walker i wsp. 1990]. Jest to przewlekły proces autoimmunologiczny, w którym ważną rolę odgrywają Li t_2 , jednak zapoczątkowanie tego procesu związane może być z infekcją enterowirusami oraz zaburzeniami w obrębie takich genów jak: HLA, geny insuliny, PTPN22, IL2Ra, CTLA4 [Van Belle i wsp. 2011]. Ten rodzaj cukrzycy może współistnieć z innymi chorobami autoimmunologicznymi - zespoły APS. Drugi typ, dziś zwany cukrzycą nieinsulinozależną, cukrzycą (NIDDM), dzielony dodatkowo na typ, który występuje u osób otyłych oraz u osób szczupłych [Walker i wsp. 1990]. Typ występujący u osób otyłych jest związany z występowaniem obwodowej insulinooporności zaś ten, występujący u osób szczupłych związany jest zaburzonym wydzielaniem endogennej insuliny [Walker i wsp. 1990]. Insulinooporność jest spowodowana nieprawidłowym funkcjonowaniem receptora dla insuliny, występowaniem przeciwciał przeciw receptorowi dla insuliny, zaburzeniami postreceptorowymi [Walker i wsp. 1990]. Według niektórych naukowców insulinooporność może być również czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuc [Petridou i wsp. 2011]. Z insulinoopornością związane jest stłuszczenie wątroby, które wg naukowców jest ważnym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju NIDDM [Sung i Kim 2011]. Wyodrębniony został również typ cukrzycy MODY, występujący u osób młodych jednak podobny do NIDDM, różniący się udowodnionym autosomalnie dominującym sposobem dziedziczenia [Walker i wsp. 1990]. W przypadku NIDDM i MODY często można zaobserwować acantosis nigricans [Walker i wsp. 1990]. W tym typie mamy mniejszą tendencję do hiperglikemii oraz mniejszą częstotliwość występowania długoterminowych powikłań cukrzycy [Walker i wsp. 1990]. Występuje także wtórna cukrzyca, związana z zapaleniem trzustki, hemochromatozą czy usunięciem chirurgicznym trzustki [Walker i wsp. 1990].

W ginekologii funkcjonuje pojęcie cukrzycy ciążowej, gdy objawy pojawiają się w trakcie ciąży, a przed nie odnotowywano zaburzeń gospodarki węglowodanowej [Walker i wsp. 1990].

Wykryto nowe markery, które oceniają wrażliwość na insulinę, co można wykorzystać do oceny ryzyka rozwoju NIDDM, są to: AR oraz IR-AR [Lau i Muniandy 2011]. AR to indeks adiponektyny do resystyny, związany ze zwiększonym ryzykiem rozwoju insulinooporności w przypadku hipoadiponektynemii i hyperresystenemii, zaś IR-AR to porównanie AR oraz insulinooporności [Lau i Muniandy 2011].

Pamięta się o oczywistych i częstych powikłaniach cukrzycy, jednak często zapomina się o zdrowiu psychicznym pacjentów. Naukowcy zajmujący się badaniem występowania incydentów depresji wykazali, że u pacjentów leczonych insuliną ryzyko depresji jest większe niż u pacjentów leczonych środkami doustnymi. [Pieper i wsp. 2011].

2. Założenia pracy

- infekcja układu moczowego w ciąży zaburza prawidłową funkcję łożyska,
- zaburzenia te związane mogą być z nieprawidłową regulacją homeostazy energetycznej,
- najważniejszymi czynnikami hormonalnymi regulującymi gospodarkę energetyczną u człowieka są: grelina, leptyna, insulina,
- wymienione czynniki endokrynne mają istotny wpływ na bilans energetyczny i prawidłowy rozwój płodu,
- za biochemiczne wykładniki infekcji układu moczowego przyjęto w pracy poziomy prokalcytoniny i CRP.

3. Cel pracy

Celem pracy jest:

- ocena wpływu infekcji dróg moczowych matki w III trymestrze ciąży na poziom czynników regulujących homeostazę energetyczną łożyska.
- ocena stężenia głównych hormonów odpowiedzialnych za regulację homeostazy energetycznej, we krwi żyłnej matki i pępowinowej płodu w trakcie porodu.
- ocena stężenia markerów infekcji i procesów zapalnych we krwi żyłnej matki i pępowinowej płodu.
- ocena korelacji pomiędzy badanymi hormonami a markerami infekcji, w trakcie infekcji i podczas porodu.

4. Materiał i metodyki

Opis badanych grup:

Badania przeprowadzono na pacjentkach rodzących po przebyciu infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży oraz grupie kontrolnej (niepowikłany przebieg ciąży).

Badane kobiety podzielone zostały na 4 grupy:

1. Grupa kontrolna obejmowała 12 rodzących o przebiegu ciąży bez powikłań
2. Grupa badana – 36 rodzących z objawami klinicznymi infekcji dróg moczowych w III trymestrze ciąży, potwierdzonymi badaniami bakteriologicznymi, hospitalizowanymi na oddziale Ginekologii i Położnictwa Szpitala Powiatowego w Jarocinie.

Grupę badaną podzielono na 3 podgrupy w zależności od stwierdzanego poziomu prokalcytoniny w surowicy w trakcie hospitalizacji:

- a) o lekkim nasileniu infekcji - prokalcytonina w granicach 0,5 do 2,0 ng/ml
- b) o średnim nasileniu infekcji - prokalcytonina w granicach 2,0 do 5,0 ng/ml
- c) o ciężkim nasileniu infekcji – prokalcytonina > 5,0 ng/ml

Kryteria wykluczenia z badania:

1. Wiek poniżej 18 i powyżej 35 roku życia
2. Współistniejące patologie:
 - cukrzyca
 - nadciśnienie
 - choroby nerek przed ciążą
 - ciąża mnoga
 - przebyte cięcia cesarskie

Stężenie greliny, leptyny oraz insuliny oceniano w surowicy krwi i we krwi żyłnej łożyska kobiet rodzących.

Badania poziomów CRP i prokalcytoniny wykonano w laboratorium Szpitala Powiatowego w Jarocinie.

Analizy biochemiczne stężeń leptyny i insuliny wykonane zostały w Katedrze Fizjologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Badania stężeń greliny wykonane zostały w Katedrze Fizjologii i Biochemii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu.

4.1 Leptyna

DRG Leptin ELISA Kit jest metodą immunoenzymatyczną do ilościowego oznaczania leptyny in vitro w surowicy i osoczu. Jest to metoda z zastosowaniem fazy stałej połączonej z enzymem oparta na technice kanapkowej. Studzienki mikropłytki opłaszczone są przeciwciałem monoklonalnym przeciwko unikalnemu miejscu antygenowemu na cząsteczce leptyny.

Próbka pacjenta zawierającą endogenną leptynę jest inkubowana w studzienkach opłaszczonych specyficznym króliczym przeciwciałem przeciwko leptynie. Tworzy się w ten sposób kompleks typu Sandwich. Po inkubacji niezwiązany materiał jest wypłukiwany ze studzienki, a na jego miejsce wprowadza się przeciwciało znakowane enzymem (peroksydazą chrzanową) skierowane przeciwko leptynie związanej z fazą stałą. Do uwidocznienia reakcji służy substrat (TMB – tetrametylobenzydyna) dający zabarwienie roztworu. Intensywność zabarwienia jest proporcjonalna do stężenia leptyny w próbce pacjenta.

4.2 Insulina

DRG Insulin ELISA Kit jest metodą immunoenzymatyczną służącą do ilościowego oznaczania poziomu insuliny w surowicy lub osoczu. Jest to metoda oparta na technice kanapkowej. Studzienki mikropłytki opłaszczone są monoklonalnym przeciwciałem przeciwko specyficznemu miejscu na cząsteczce insuliny.

Surowica pacjenta zawierająca endogenną insulinę jest inkubowana w opłaszczonych studzienkach z konjugatem przeciwciała – enzym. Konjugat ten stanowi mysie przeciwciało przeciwko insulinie związane z biotyną. Po inkubacji niezwiązany konjugat jest wypłukiwany. Następnie do konjugatu przyłącza się kompleks enzymatyczny, w którego skład wchodzi streptawidyna i peroksydaza chrzanowa. Ilość związanego kompleksu enzymatycznego jest proporcjonalna do stężenia insuliny w próbce. Po dodaniu substratu do reakcji enzymatycznej (TMB) pojawia się zabarwienie, którego intensywność jest proporcjonalna do stężenia insuliny w próbce.

4.3 Grelina

Stężenie greliny aktywnej w osoczu krwi żyłnej oznaczano metodą radioimmunologiczną, stosując zestaw Ghrelin (Active) Radioimmunoassay (RIA) Kit (nr kat. GHRA-88HK) firmy LINCO Research (USA).

4.4 Białko C-reaktywne

W celu ilościowego oznaczenia stężenia CRP w surowicy krwi zastosowano metodę immunoturbidymetryczną wzmocnioną cząstkami lateksu. Oznaczenia wykonano na analizatorze COBAS Integra 400 z użyciem kasety COBAS Integra C-reactive Protein (Latex) firmy Roche (Szwajcaria).

Pomiar wykonuje się w oparciu o zasadę, iż ludzkie CRP aglutynuje z cząstkami lateksu opłaszczonymi przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko ludzkiemu CRP. Powstały precipitat jest mierzony turbidymetrycznie przy długości fali 552 nm.

Czułość analityczna metody wynosi 0,71 mg/l.

4.5 Prokalcytonina

Stężenie PCT w surowicy krwi mierzono ilościowo metodą enzymoimmunofluorescencyjną (technika ELFA) przy użyciu testu VIDAS B·R·A·H·M·S PCT firmy B·R·A·H·M·S–Diagnostica GmbH (Niemcy).

Podstawą oznaczenia jest enzymoimmunologiczna metoda kanapkowa, przebiegająca jednoetapowo z końcowym odczytem fluorescencji (ELFA).

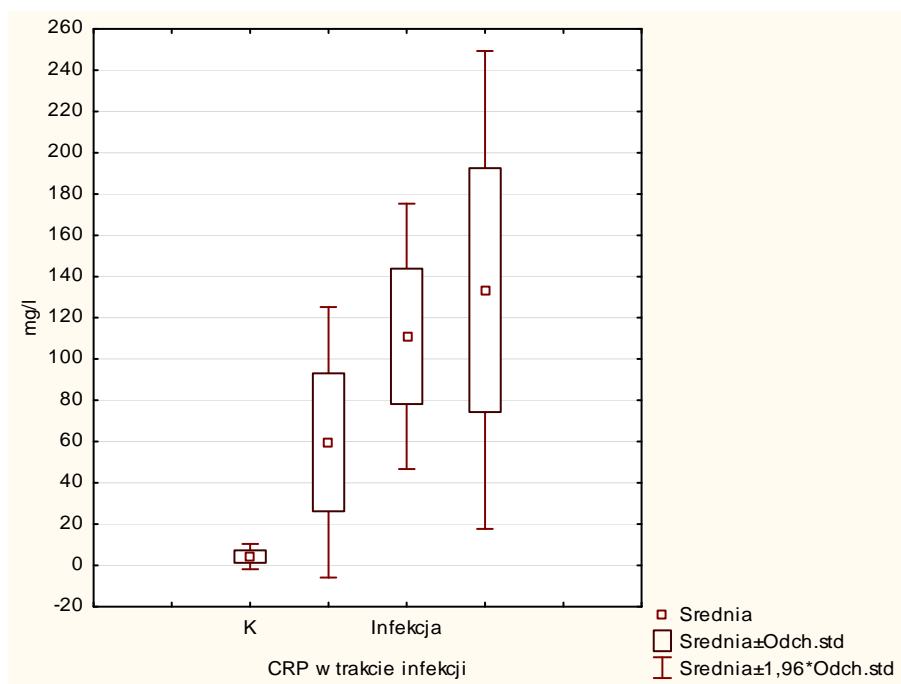
Próbka przenoszona jest do studzienek zawierających przeciwciała anty-prokalcytonina ludzka wyznakowane fosfatazą alkaliczną (koniugat). Mieszanina koniugatu i próbki wprowadzana jest do i pobierana z pipetki SPR (Solid Phase Receptacle) kilkakrotnie. Opreacja ta umożliwia antygenowi związać się z przeciwciałami anty-prokalcytonina ludzka opłaszczonymi na wewnętrznej ścianie SPR oraz do utworzenia „kanapki”. Niezwiązane składniki eliminowane są podczas płukania. Kolejno wykonywane są dwa kroki detekcji. W czasie każdego kroku oznaczenia, do SPR wprowadzany jest i pobierany z niego substrat (fosforan 4-metylumbiliferylu). Enzym koniugatu katalizuje hydrolizę tego substratu do produktu fluorescencyjnego (4-metylumbelliferonu), którego fluorescencję mierzy się przy długości fali 450 nm. Intensywność fluorescencji jest proporcjonalna do stężenia antygeny obecnego w próbce.

5. Statystyczna ocena wyników

Statystycznej oceny wyników dokonano przy pomocy programu komputerowego STATISTICA. Dla poszczególnych grup wyników obliczono średnią arytmetyczną oraz odchylenie standardowe średniej wartości. Różnice statystyczne pomiędzy grupami oceniano stosując test t dla zmiennych niezależnych. Korelacje pomiędzy badanymi parametrami określono stosując test porządku rang wg. Spearmana.

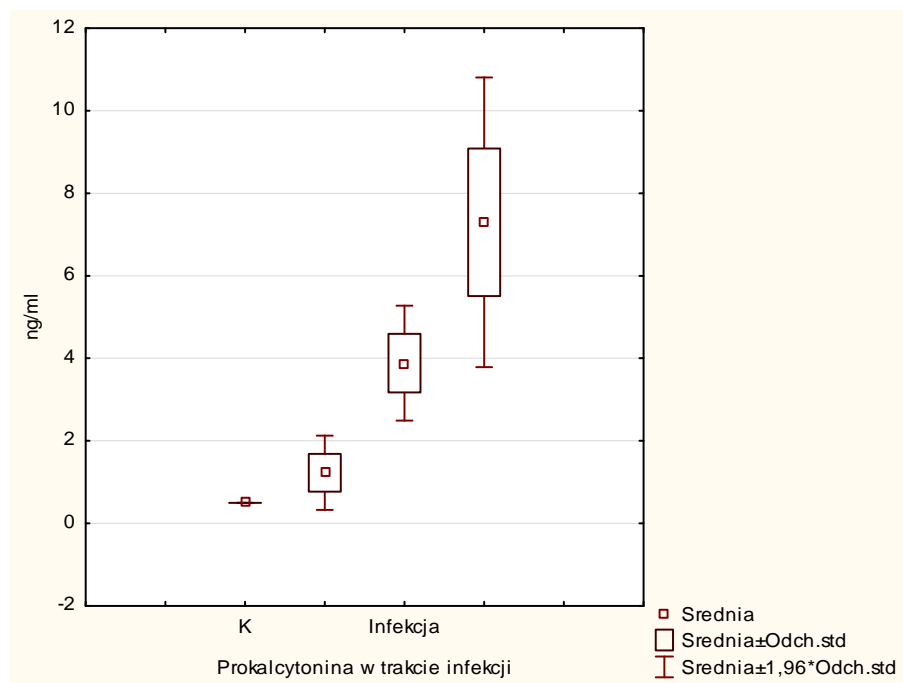
6. Wyniki

Rycina 1. Stężenie CRP w surowicy ciężarnych w trakcie infekcji układu moczowego.



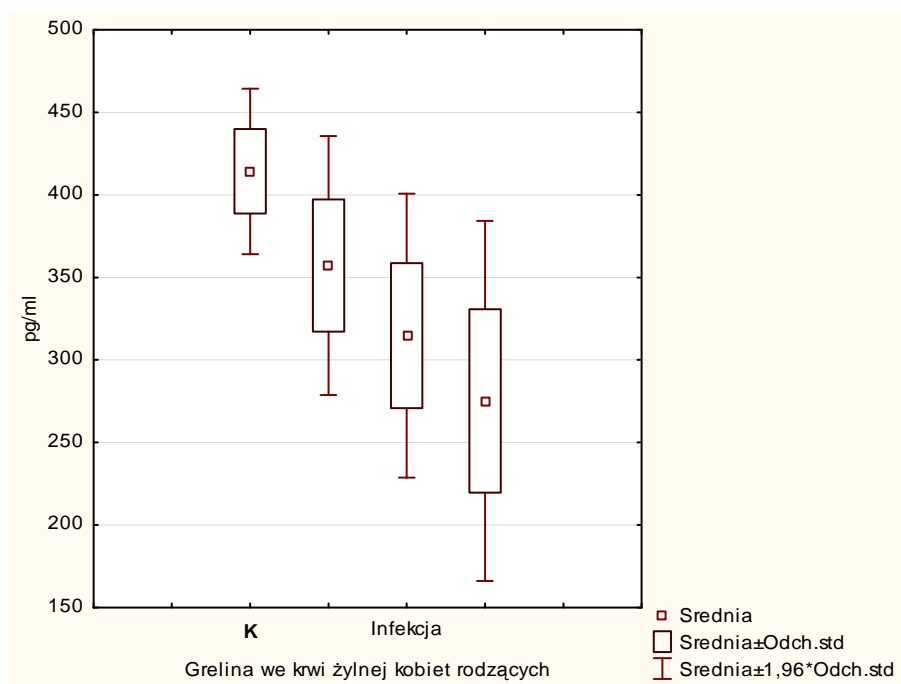
W grupie kontrolnej kobiet średnie stężenie CRP wynosiło $4,3 \pm 3,1$ mg/l i było istotnie niższe ($p < 0,05$) w porównaniu z pozostałymi grupami kobiet z infekcją. Wartości CRP u kobiet z infekcją układu moczowego wahały się w przedziale od $59,7 \pm 33,4$ mg/l do $133,5 \pm 59,1$ mg/l (Tabela 1. – Aneks).

Rycina 2. Stężenie prokalcytoniny w surowicy ciężarnych w trakcie infekcji układu moczowego.



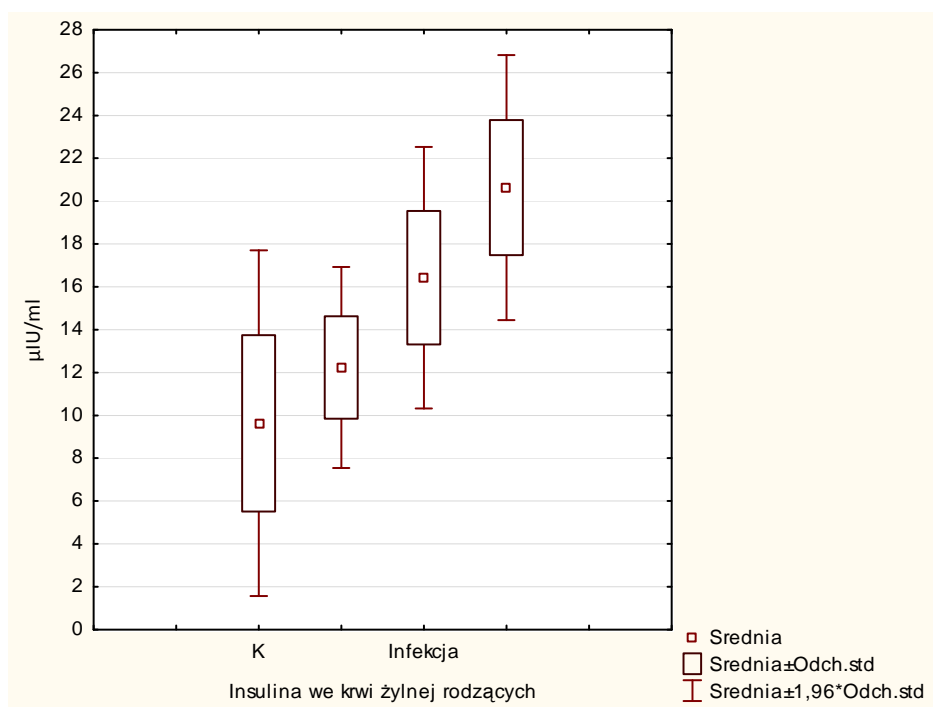
Stężenia prokalcytoniny u kobiet bez objawów infekcji miały wartości poniżej 0,5 ng/ml i były istotnie niższe ($p < 0,05$) niż w pozostałych badanych grupach kobiet z infekcją o lekkim, średnim i ciężkim przebiegu, u których średnie stężenie prokalcytoniny wynosiło odpowiednio $1,2 \pm 0,5$ ng/ml, $3,9 \pm 0,7$ ng/ml i $7,3 \pm 1,8$ ng/ml (Tabela 2. – Aneks).

Rycina 3. Stężenie greliny we krwi żyłnej kobiet rodzących po przebytej infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży.



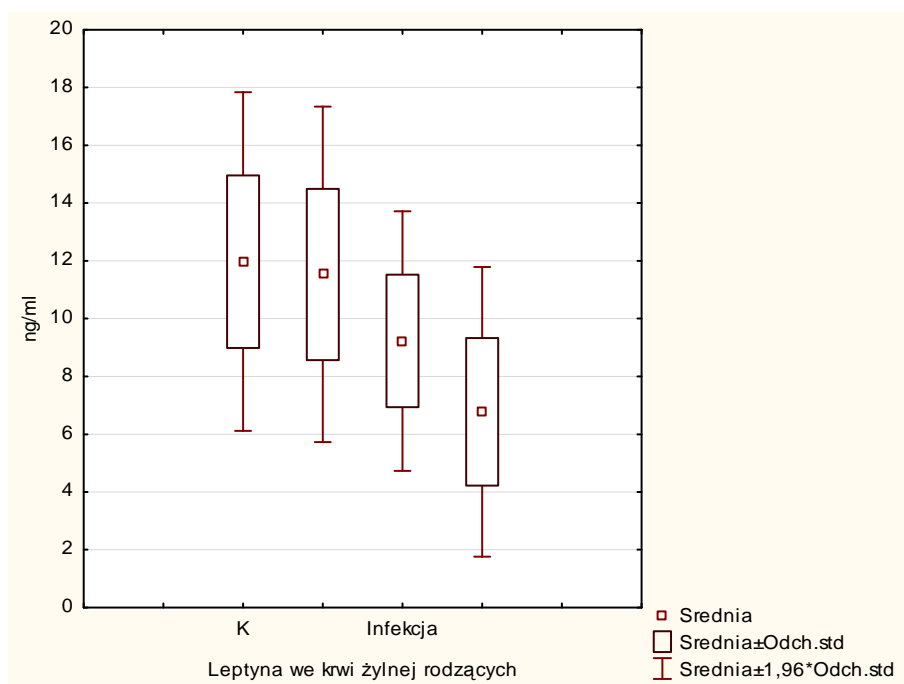
Średnie stężenie greliny oznaczone w trakcie porodu w grupie matek bez objawów infekcji wynosiło $414,3 \pm 25,6$ pg/ml i było istotnie wyższe ($p < 0,05$) w porównaniu ze średnimi stężeniami greliny zarejestrowanymi u ciężarnych z lekką, średnią i ciężką postacią infekcji układu moczowego, u których wynosiły one odpowiednio $357,3 \pm 40,0$ pg/ml, $314,8 \pm 43,9$ pg/ml i $275,2 \pm 55,6$ pg/ml do (Tabela 3. – Aneks).

Rycina 4. Stężenie insuliny we krwi żyłnej kobiet rodzących po przebytej infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży.



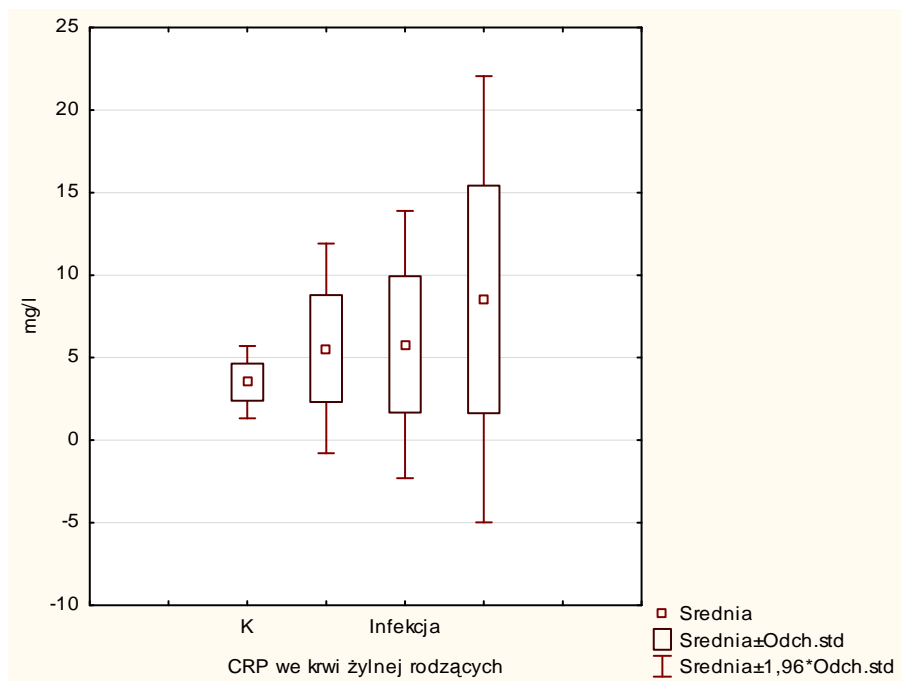
Średnie stężenie insuliny w trakcie porodu u ciężarnych z grupy kontrolnej wynosiło $9,6 \pm 4,1$ $\mu\text{IU/ml}$. U ciężarnych z infekcją układu moczowego o średnim i ciężkim przebiegu średnie wartości stężenia insuliny w chwili porodu wynosiły odpowiednio $16,4 \pm 3,1$ $\mu\text{IU/ml}$ i $20,6 \pm 3,12$ $\mu\text{IU/ml}$ i stężenia te różniły się istotnie ($p < 0,05$) od stężenia insuliny u matek bez zakażenia. Nie wykazano natomiast istotnych różnic ($p = 0,07$) w wydzielaniu insuliny pomiędzy grupą kontrolną a ciężarnymi z lekką infekcją, u których średnie stężenie tego hormonu wynosiło $12,24 \pm 2,39$ $\mu\text{IU/ml}$ (Tabela 4. – Aneks).

Rycina 5. Stężenie leptyny we krwi żyłnej kobiet rodzących po przebytej infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży.



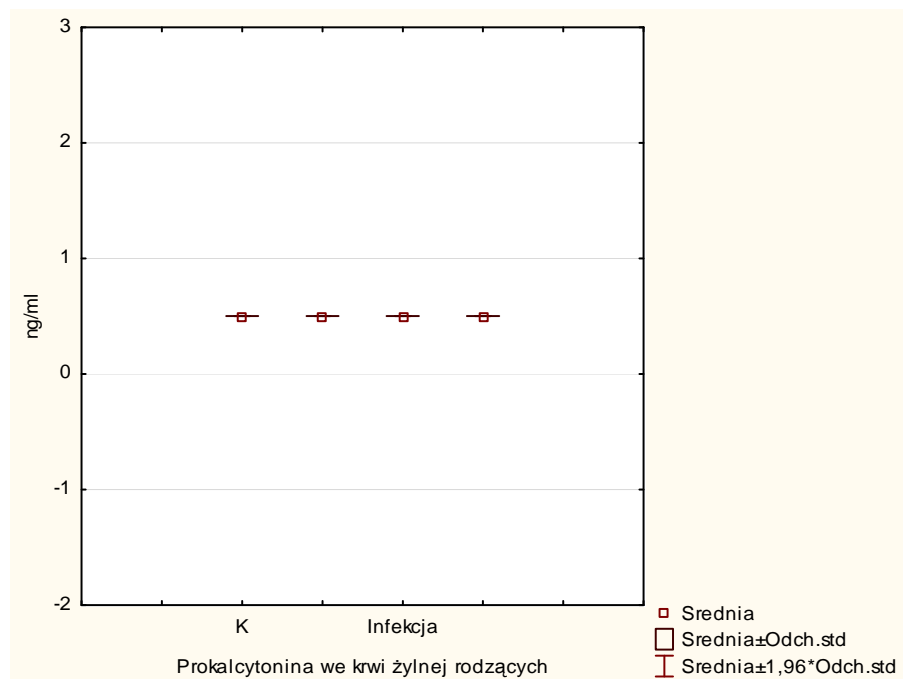
W surowicy krwi kobiet rodzących bez przebytej infekcji dróg moczowych średnie stężenie leptyny wynosiło $12,0 \pm 3,0$ ng/ml i nie różniło się istotnie statystycznie ($p=0,72$) od stężenia tego hormonu u rodzących z przebytą infekcją o lekkim przebiegu, u których średnie stężenie leptyny wynosiło $11,5 \pm 3,0$ ng/ml. Istotnie statystycznie niższe ($p<0,05$) były natomiast wartości stężenia leptyny u pacjentek ze średnią i ciężką infekcją w czasie ciąży (odpowiednio $9,2 \pm 2,3$ ng/ml oraz $6,8 \pm 2,6$ ng/ml) (Tabela 5. – Aneks).

Rycina 6. Stężenie CRP we krwi żyłnej kobiet rodzących po przebytej infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży.



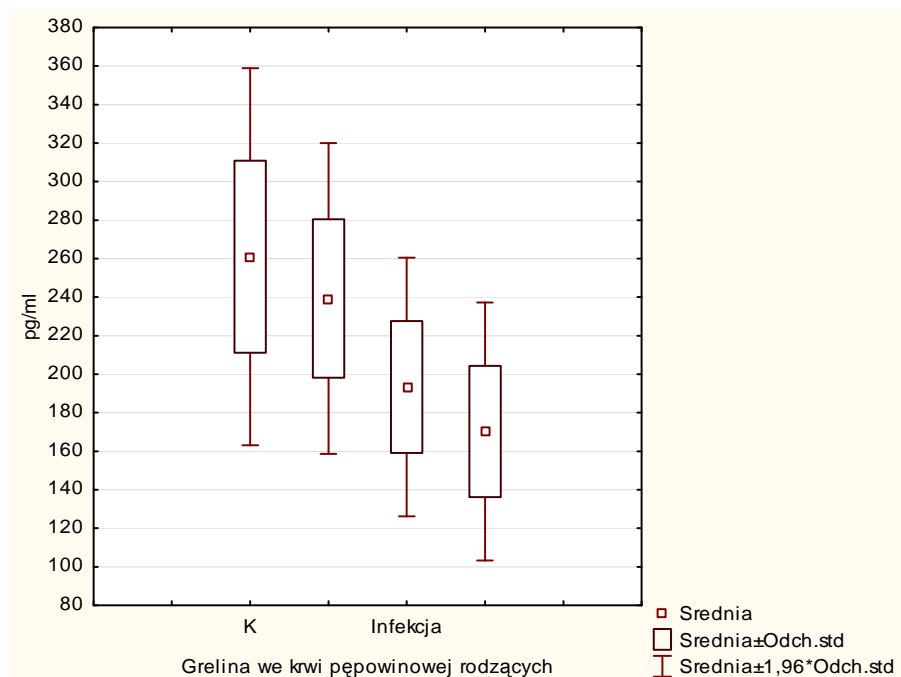
Średnie stężenie CRP u kobiet rodzących bez objawów infekcji w III trymestrze ciąży wynosiło $3,52 \pm 1,12$ mg/l. W pozostałych grupach kobiet, które przebyły infekcję układu moczowego średnie stężenia CRP w chwili porodu wynosiły od $5,56 \pm 3,24$ mg/l do $8,53 \pm 6,89$ mg/l. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic we wszystkich badanych grupach (Tabela 6. – Aneks).

Rycina 7. Stężenie prokalcytoniny we krwi żyłnej kobiet rodzących po przebytej infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży.



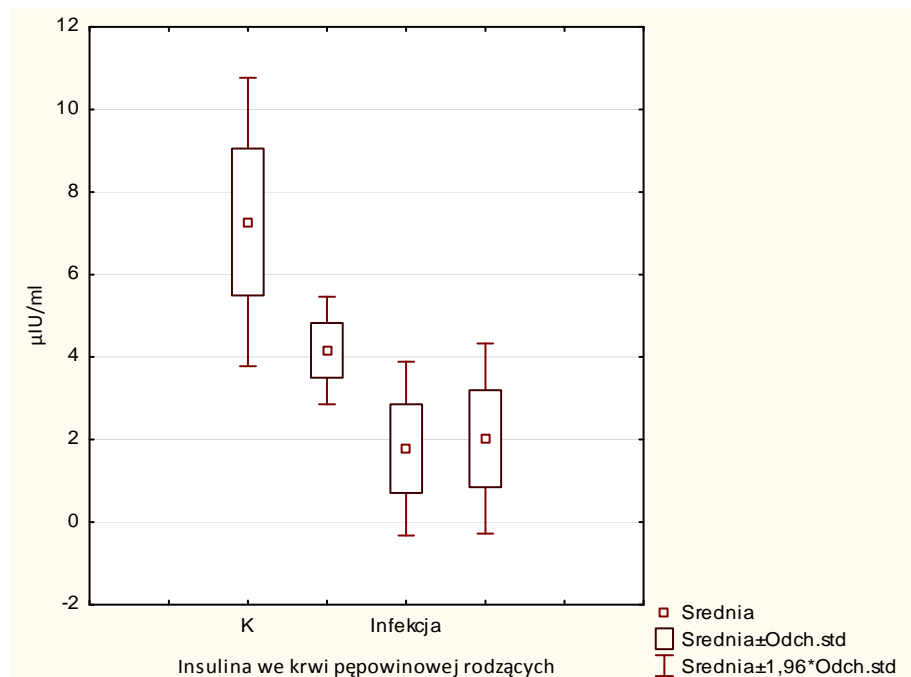
Zarówno w grupie pacjentek bez objawów infekcji, jak i w grupach kobiet z przebytą infekcją układu moczowego wartości stężenia prokalcytoniny oznaczone w trakcie porodu wynosiły $\leq 0,5$ ng/ml. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniu PCT między grupami.

Rycina 8. Stężenie greliny we krwi pępowinowej kobiet rodzących po przebytej infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży.



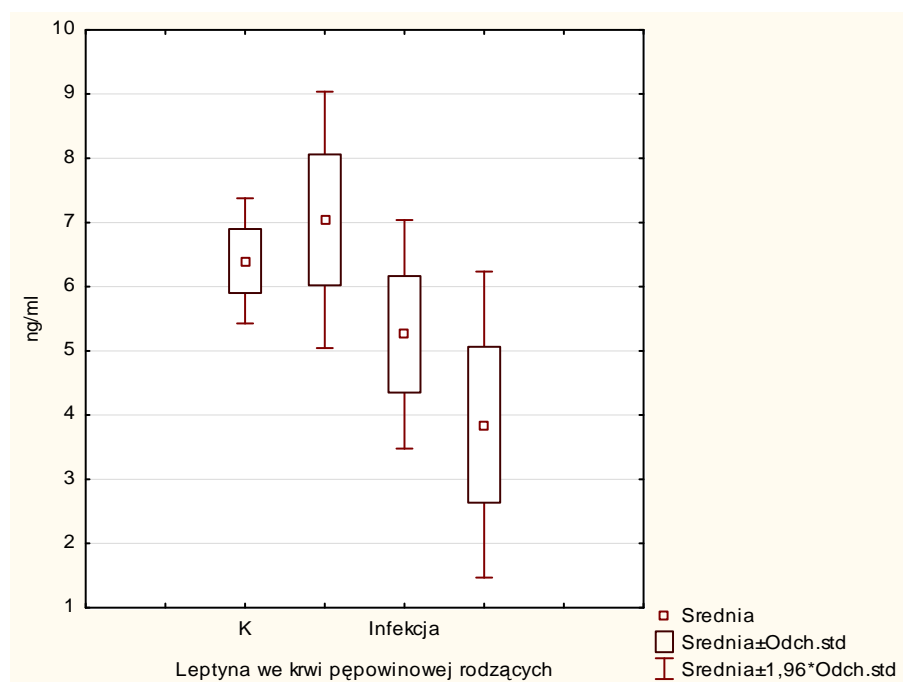
Stwierdzono istotne różnice ($p < 0,05$) między stężeniami greliny we krwi pępowinowej płodów matek ze średnią i ciężką infekcją układu moczowego w porównaniu z ciężarnymi zdrowymi (grupa kontrolna). W grupie kontrolnej średnie stężenie greliny we krwi pępowinowej wynosiło $261,0 \pm 49,9$ pg/ml, natomiast w grupach badanych ze średnim i ciężkim przebiegiem infekcji odpowiednio $193,3 \pm 34,3$ pg/ml i $170,3 \pm 34,1$ pg/ml (Tabela 7. – Aneks). W grupie z lekką infekcją obserwowano obniżone stężenia tego hormonu względem grupy bez objawów infekcji ($239,3 \pm 41,2$ pg/ml vs. $261,0 \pm 49,9$ pg/ml), jednak różnice te nie były statystycznie istotne ($p = 0,26$).

Rycina 9. Stężenie insuliny we krwi pępowinowej kobiet rodzących po przebytej infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży.



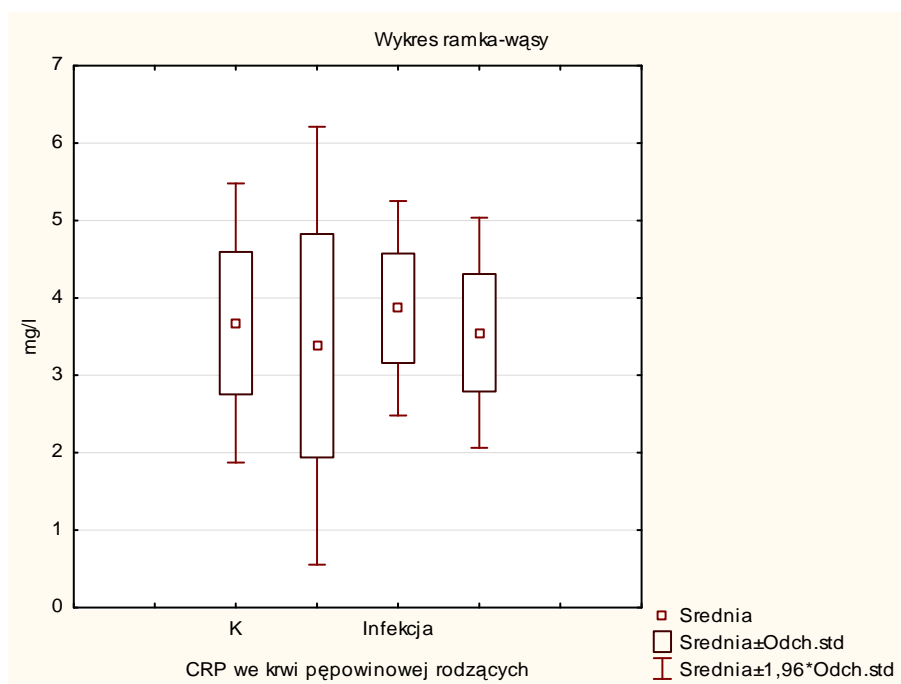
We krwi pępowinowej dzieci pacjentek z przebytą infekcją układu moczowego stwierdzono istotne obniżenie ($p < 0,05$) wartości stężenia insuliny w porównaniu z grupą ciężarnych bez infekcji. Istotnie niższe stężenia insuliny wynosiły od $1,8 \pm 1,1 \mu\text{IU/ml}$ do $4,2 \pm 0,7 \mu\text{IU/ml}$, podczas gdy w grupie kontrolnej stężenie insuliny równało się średnio $7,3 \pm 1,8 \mu\text{IU/ml}$ (Tabela 8. – Aneks).

Rycina 10. Stężenie leptyny we krwi pępowinowej kobiet rodzących po przebytej infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży.



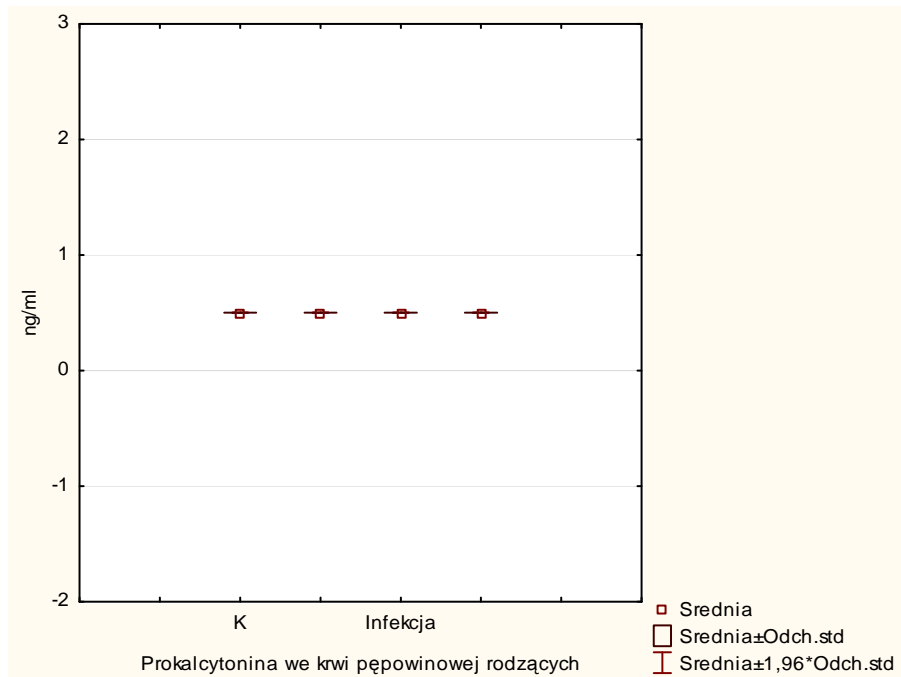
Średnie stężenie leptyny we krwi pępowinowej płodów zdrowych ciężarnych wynosiło $6,4 \pm 0,5$ ng/ml. W pozostałych grupach badanych kobiet stężenia leptyny we krwi pępowinowej ich płodów wynosiły: w grupie z ciężką infekcją $3,9 \pm 1,2$ ng/ml, ze średnią infekcją $5,3 \pm 0,9$ ng/ml, natomiast w grupie z lekką infekcją $7,0 \pm 1,0$ ng/ml (Tabela 9. – Aneks).

Rycina 11. Stężenie CRP we krwi pępowinowej kobiet rodzących po przebytej infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży.



Wartości CRP we krwi pępowinowej nie różniły się istotnie między badanymi grupami kobiet z przebytą infekcją a grupą kontrolną (bez infekcji). Zakres średnich stężeń CRP we krwi pępowinowej wynosił od $3,4 \pm 1,4$ mg/l do $3,9 \pm 0,7$ mg/l. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic we wszystkich badanych grupach. (Tabela 10. – Aneks).

Rycina 12. Stężenie prokalcytoniny we krwi pępowinowej kobiet rodzących po przebytej infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży.

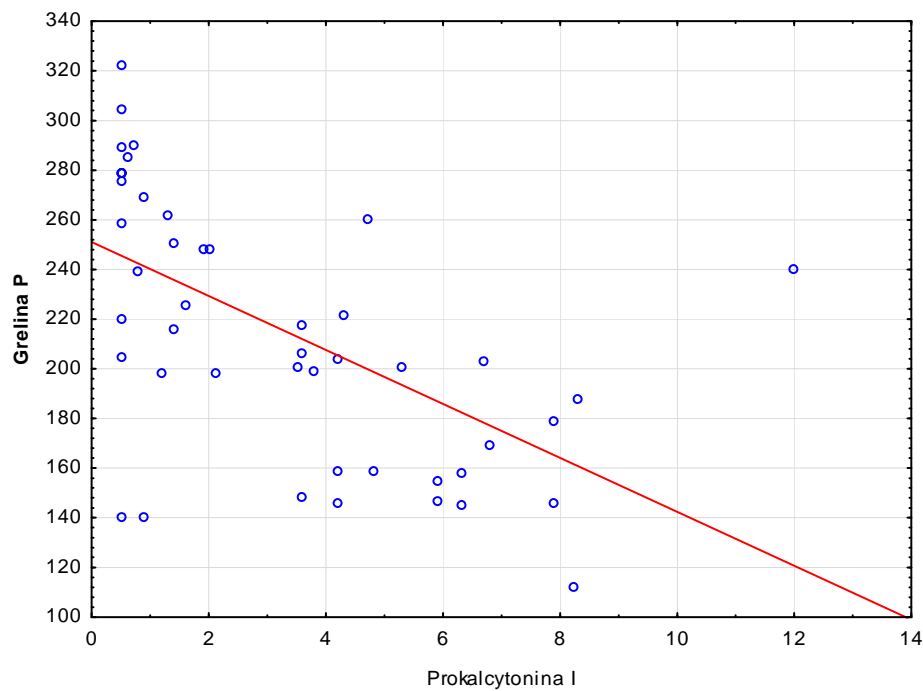


Stężenia prokalcytoniny we krwi pępowinowej płodów zdrowych ciężarnych oraz ciężarnych po przebyciu infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży wynosiły $\leq 0,5$ ng/ml. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w stężeniu PCT między wszystkimi grupami.

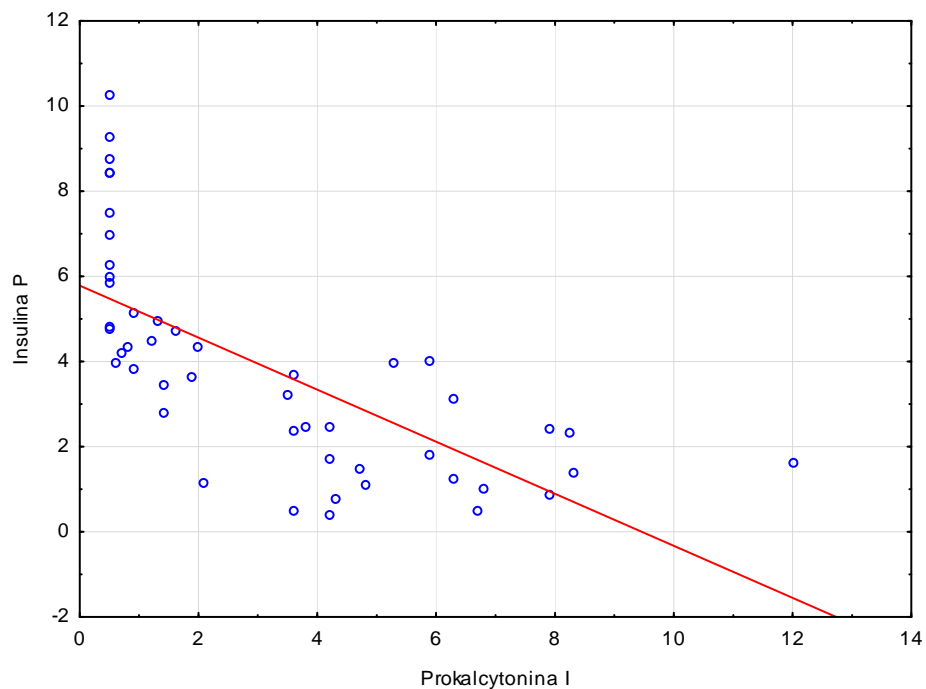
Korelacje

Wykazano dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem CRP i prokalcytoniny w trakcie infekcji dróg moczowych a stężeniami greliny, leptyny i insuliny we krwi pępowinowej w trakcie porodu. Oznaczone współrzędne korelacji są istotne przy $p < 0,05$

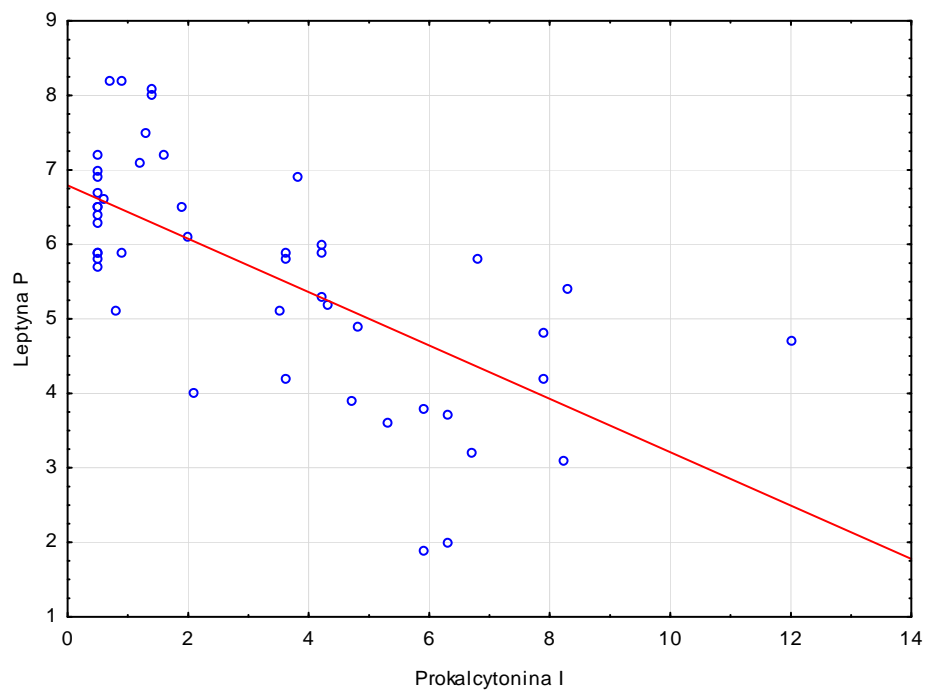
Rycina 13. Korelacja porządku rang Spearmana prokalcytoniny we krwi matki w trakcie infekcji i greliny we krwi pępowinowej.



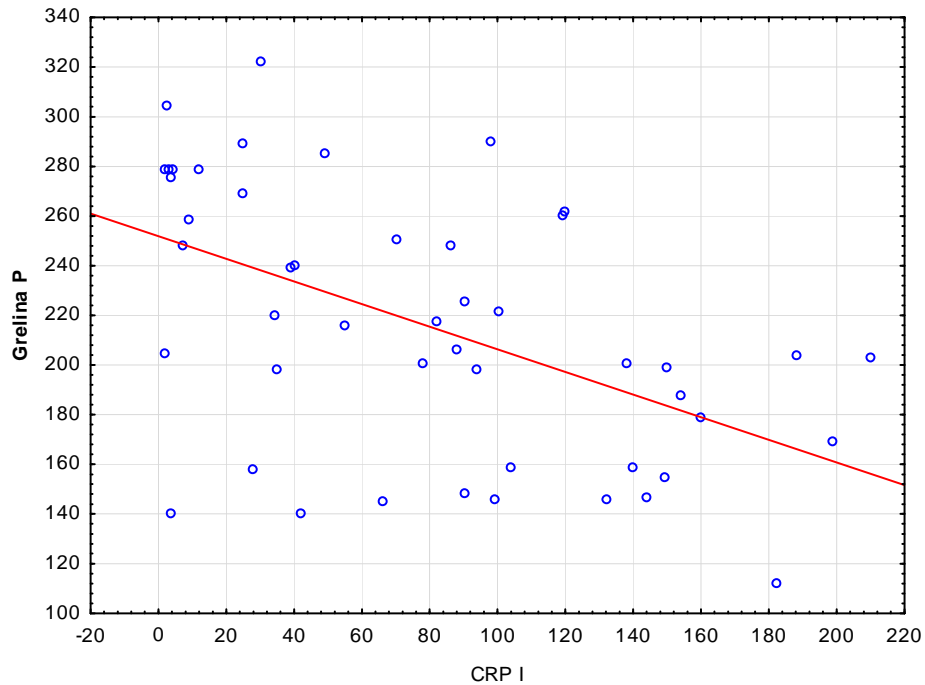
Rycina 14. Korelacja porządku rang Spearmana prokalcytoniny we krwi matki w trakcie infekcji i insuliny we krwi pępowinowej.



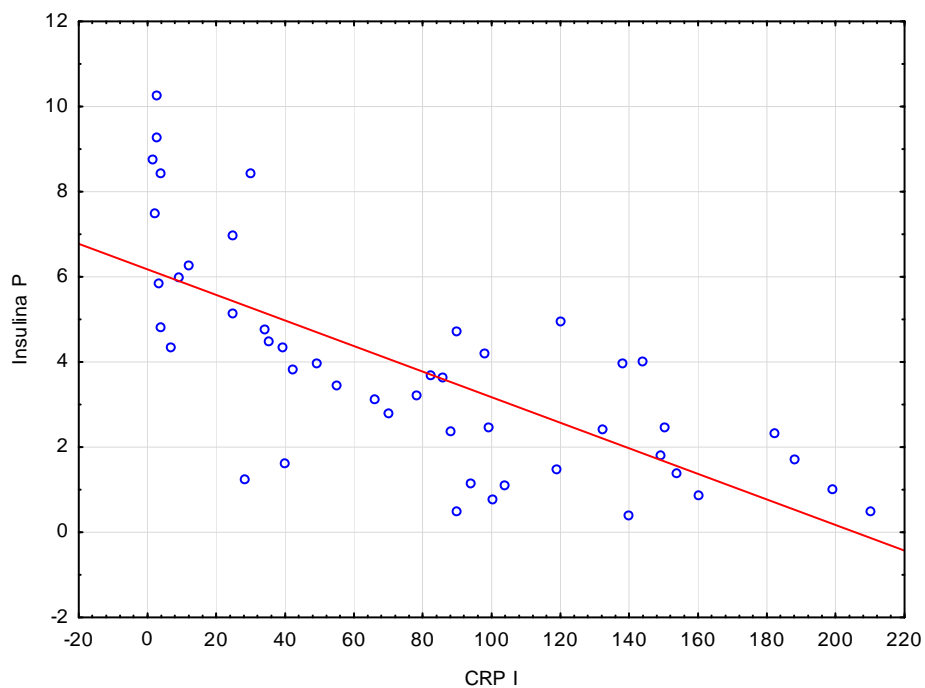
Rycina 15. Korelacja porządku rang Spearmana prokalcytoniny we krwi matki w trakcie infekcji i leptyny we krwi pępowinowej.



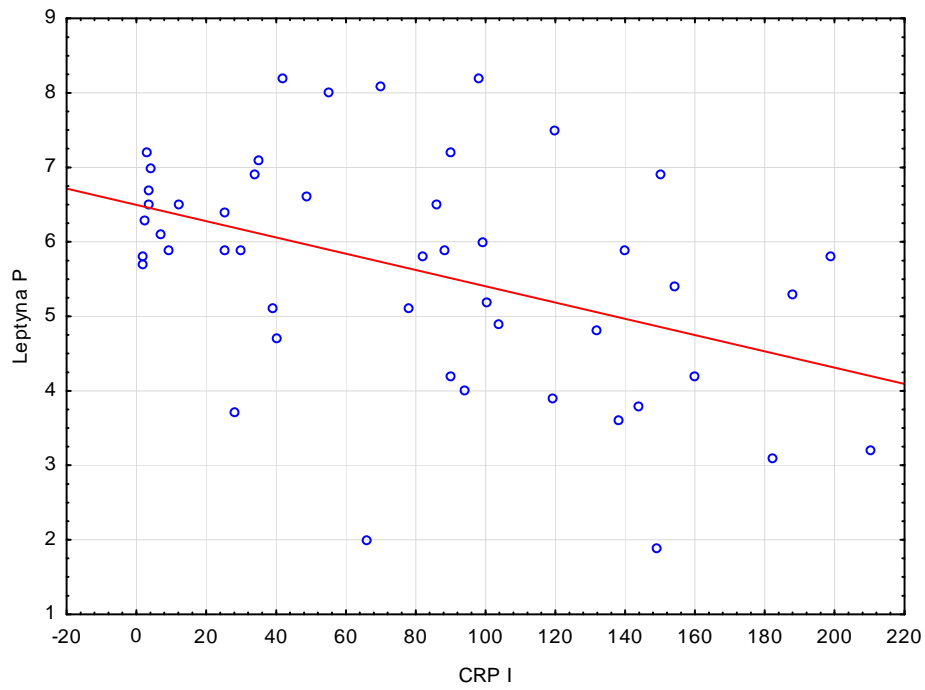
Rycina 16. Korelacja porządku rang Spearmana CRP we krwi matki w trakcie infekcji i greliny we krwi pępowinowej.



Rycina 17. Korelacja porządku rang Spearmana CRP we krwi matki w trakcie infekcji i insuliny we krwi pępowinowej.



Rycina 18. Korelacja porządku rang Spearmana CRP we krwi matki w trakcie infekcji i leptyny we krwi pępowinowej



7. Dyskusja

Zakażenie układu moczowego stanowi obecnie jedno z najczęstszych schorzeń infekcyjnych w populacji ludzkiej. Rozwój tego zakażenia pozostaje zróżnicowany, m.in. ze względu na płeć i budowę anatomiczną. Występująca u kobiet anatomiczna bliskość ujścia zewnętrznego cewki moczowej, pochwy oraz odbytu wraz z krótką cewką moczową sprzyjają rozwojowi zakażeń i decydują o większej zachorowalności wśród kobiet niż mężczyzn [Robak-Chołubek i wsp. 2008]. Jak już wspomniano, ryzyko infekcji dróg moczowych u kobiet wzrasta szczególnie z chwilą zajścia w ciążę [Gilstrap i Ramin 2001; Le i wsp. 2004]. Jest to związane z licznymi zmianami adaptacyjnymi zachodzącymi w organizmie ciężarnych, zwłaszcza zmianami anatomicznymi i czynnościowymi w nerkach i innych częściach układu moczowego [Dafnis i Sabatini 1992; Wanic-Kossowska i Szczepańska 2009; Haider i wsp. 2010]. Ze względu na odnotowywaną wysoką częstość występowania infekcji dróg moczowych w ciąży, można uznać, że zakażenia te stanowią obecnie poważny problem zdrowotny, wymagający szybkiej interwencji ze strony lekarza. Nielezione mogą bowiem prowadzić do licznych powikłań okołoporodowych. Znane są doniesienia o podwyższonym ryzyku niepomyślnego przebiegu ciąży, tj. wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą, przedwczesnego porodu oraz niskiej masy urodzeniowej noworodka [Schieve i wsp. 1994; Le i wsp. 2004]. Wspomniane skutki zakażeń były badane do tej pory najczęściej, natomiast niewiele jest badań, w których infekcja układu moczowego analizowana była jako czynnik usposabiający do zaburzeń gospodarki energetycznej płodu i organizmu matki, predysponujący również do zaburzeń funkcji łożyska. Efektem analizy przytoczonych faktów było sformułowanie ważnego pytania, mianowicie – jaki wpływ na wydzielanie kluczowych hormonów odpowiedzialnych za regulację homeostazy energetycznej, czyli leptyny, greliny i insuliny, ma zakażenie układu moczowego w ciąży? Celem niniejszej pracy było ukazanie statystycznych zależności pomiędzy markerami zakażenia a leptyną, greliną i insuliną. Tym samym podjęto próbę oceny wpływu infekcji dróg moczowych matki na procesy regulacji energetyki organizmu matki i płodu, mając na uwadze, iż nieprawidłowości w zakresie stężeń tych hormonów mogą zaburzać prawidłową funkcję łożyska, rozwój płodu i przebieg całej ciąży.

Wczesne rozpoznanie zakażenia nadal stanowi wyzwanie dla lekarzy. Diagnostyka zakażeń bakteryjnych nierzadko bywa trudna, a jak wiadomo nielezione infekcje bakteryjne, mogą prowadzić do poważnych konsekwencji, zarówno u kobiety ciężarnej, jak i płodu oraz

noworodka. Identyfikacja wybranych markerów zakażenia pozwala na wczesne rozpoznanie infekcji, a zatem również szybkie wprowadzenie leczenia, co może przyczynić się do zmniejszenia nadużycia antybiotyków, a nawet do poprawy długoterminowych wyników [Simon i wsp. 2004]. W niniejszej pracy skupiono się na ocenie stężenia dwóch markerów biochemicznych wykorzystywanych obecnie do rozpoznawania i prognozowania istniejącego w organizmie zakażenia, tj. białka C-reaktywnego (CRP) oraz prokalcytoniny (PCT).

Białko C-reaktywne jest czułym, lecz mało swoistym wskaźnikiem diagnostyczno-prognostycznym procesów zapalnych. Według Sikory i Kwiatkowskiej [2005] podwyższone stężenie tego białka obserwować można zarówno, gdy w ustroju człowieka toczy się proces zapalny, występuje choroba nowotworowa lub rozległy uraz, jak i w przypadku prawidłowo przebiegającej ciąży. W niniejszej pracy wśród badanych ciężarnych bez infekcji średnie stężenie CRP w III trymestrze ciąży wynosiło 4,3 mg/l, czyli nie przekraczało wartości obserwowanej w surowicy ludzi zdrowych, czyli 5 mg/l. Znamienne statystycznie wzrost stężenia CRP w surowicy krwi ciężarnych obserwowano u wszystkich pacjentek ze zdiagnozowanym zakażeniem układu moczowego. Średnia wartość stężenia tego białka w grupie z ciężkim zakażeniem wynosiła 133,5 mg/l.

Ciekawymi obserwacjami są istotne zależności pomiędzy podwyższonym stężeniem CRP w ciąży a niepomyślnymi wynikami ciąży, takimi jak stan przedrzucawkowy [Tjoa i wsp. 2003; Mirzaie i wsp. 2009], ograniczenie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu [Tjoa i wsp. 2003], a także przedwczesne pęknięcie błon płodowych oraz przedwczesny poród [Pitiphat i wsp. 2005; Lohsoonthorn i wsp. 2007]. Oczywiste wydaje się zatem, że przyszłe badania powinny skupić się nie tylko na ocenie, czy zmiany w poziomie CRP w trakcie ciąży mogłyby okazać się przydatne dla przewidywania wystąpienia wspomnianych patofizjologii ciąży, ale przede wszystkim powinny potwierdzić, czy relacja dawka-odpowiedź między CRP a np. porodem przedwczesnym jest ograniczona jedynie do kobiet, u których stężenie CRP przekracza pewną konkretną wartość progową. W jednej z prac zasugerowano, że niezależnie od wielu innych czynników predysponujących do porodu przedwczesnego ze zjawiskiem tym wiązało się stężenie CRP powyżej 8 mg/l we wczesnym okresie ciąży [Pitiphat i wsp. 2005]. Według Pitiphat i wsp. [2005] wyniki te pozostają zgodne z hipotezą, że przewlekłe stany zapalne małego stopnia u matki mogą przyczynić się do wzrostu stężenia CRP i predysponować do występowania porodu przedwczesnego. Obecnie jednak kwestionuje się przydatność oznaczeń CRP we wczesnej diagnostyce, co wynika z faktu, iż wzrost poziomu CRP w początkowych godzinach trwania zakażenia jest opóźniony w porównaniu z innymi markerami ostrej fazy, tj. prokalcytoniną, cytokinami prozapalnymi i ich inhibitorami [Sikora

i Kwiatkowska 2005]. Natomiast według Lacour i wsp. [2001] oznaczanie stężenia CRP znajdować może zastosowanie jako badanie pierwszego rzutu w określaniu i monitorowaniu stanu ogólnego pacjenta, ponieważ swoją czułością i swoistością przewyższa powszechnie stosowane wskaźniki stanu zapalnego, takie jak liczba leukocytów i OB.

Aktualnie podkreśla się, iż wiarygodniejszym testem umożliwiającym ocenę stanu zapalnego w organizmie jest oznaczanie stężenia prokalcytoniny [Szałek i wsp. 2010]. Wiele prac podejmuje celowość pomiaru stężenia PCT w prognozowaniu ciężkości procesu chorobowego, podkreślając istnienie ścisłego związku między stężeniem PCT a stopniem nasilenia infekcji [Assicot i wsp. 1993; Wrodycki 2003; Chan i wsp. 2004; Sikora i Kwiatkowska 2005]. Ponadto, jak podaje van Rossum AM i wsp. [2004] istnienie zależności pomiędzy stężeniem PCT a ciężkością choroby, pozwala na używanie tego parametru jako markera prognostycznego. W niniejszych badaniach wartości stężeń prokalcytoniny wykorzystano jako wskaźniki stopnia zaawansowania infekcji. Wartości te stanowiły podstawę do zakwalifikowania badanych kobiet ciężarnych do poszczególnych grup badanych, tj. grupy ciężarnych z zakażeniem lekkim (średnie stężenie 1,2 ng/ml), średnim (3,9 ng/ml) oraz ciężkim (7,3 ng/ml). Mając na uwadze, iż w warunkach fizjologicznych stężenie tego białka nie przekracza wartości 0,5 ng/ml, w badaniach przedstawionych w niniejszej rozprawie stężenia prokalcytoniny były istotnie wyższe u wszystkich pacjentek z zakażeniem układu moczowego w porównaniu z pacjentkami bez infekcji. Grupa porównawcza (bez zakażenia) składała się z ciężarnych pacjentek, u których zmierzono fizjologiczne stężenia PCT (<0,5 ng/ml). Włączenie właściwego leczenia u pacjentek z infekcją układu moczowego spowodowało, iż w krótkim czasie odnotowywano obniżanie się poziomu prokalcytoniny i w dniu porodu u wszystkich pacjentek stężenie PCT nie przekraczało wartości 0,5 ng/ml. Na uwagę zasługuje fakt, iż wiele badań przeprowadzonych w ostatnich latach skupiło się na ocenie przydatności wykorzystania oznaczania stężenia prokalcytoniny we krwi matki w predykcji pojawienia się wrodzonego zakażenia u noworodka. Według Kopyra i wsp. [2010] stężenie PCT w krwi matek wyższe niż 0,5 ng/ml pozwala przewidzieć, iż prawdopodobnie pacjentki te urodzą noworodki z klinicznymi symptomami wrodzonego zakażenia. Z kolei w badaniu Paccolat i wsp. [2011], mającym na celu określić zakres prawidłowych wartości prokalcytoniny u kobiet w niepowikłanej ciąży, zaobserwowano, iż najlepszym punktem odcięcia, który mógłby być stosowany w trzecim trymestrze ciąży, podczas porodu oraz bezpośrednio po porodzie w celu wykluczenia infekcji jest stężenie PCT 0,25 µg/L.

W niniejszych badaniach poddano również analizie stężenia CRP oraz PCT we krwi pępowinowej płodu. Analiza wyników badań własnych pokazała, że we wszystkich grupach matek badanych oraz w grupie porównawczej stężenia CRP we krwi pępowinowej pozostały na średnim poziomie 3,4-3,9 mg/l. Nie zaobserwowano zatem istotnych statystycznie różnic w stężeniu CRP we krwi pępowinowej w zależności od obecności zakażenia u ciężarnych lub jego braku. Stosunkowo niskie wartości CRP we krwi pępowinowej wskazują, że wzrastające stężenie tego białka u matek podczas porodu – w obserwacjach własnych stężenie CRP w trakcie porodu w próbkach krwi pobranych od pacjentek z grup badanych wynosiło $>5\text{mg/l}$ – nie wpływa na wzrost stężenia CRP u noworodków. W niniejszej pracy nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy stężeniem CRP u matek i ich potomstwa w chwili urodzenia. Analizując wyniki badań własnych oraz innych autorów można potwierdzić, że słuszny jest pogląd, iż stężenie białka ostrej fazy CRP i jego produkcja u matki i płodu/novorodka pozostają niezależne od siebie [Chiesa i wsp. 2001]. Jak sugeruje wielu autorów CRP nie przekracza bariery łożyskowej i jego poziom we krwi pępowinowej zależy może od wielu czynników, w tym m.in. od endogennej produkcji CRP u płodu [Jasińska i wsp. 1996; Amro 2008]. Ciekawych obserwacji w zakresie wartości stężeń CRP we krwi pępowinowej dostarczył Marchini i wsp. [2000]. Analiza wyników badań cytowanego autora wykazała, że w krwi pępowinowej noworodków urodzonych siłami natury stężenie CRP jest dwukrotnie wyższe niż w krwi pępowinowej dzieci urodzonych przez cięcie cesarskie. Autor ten wnioskuje, że proces porodu odpowiedzialny jest za indukcję ostrofazowej odpowiedzi u płodu i rodzącego się noworodka i stymuluje uwalnianie cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6) oraz CRP, PCT i białka amyloidowego A.

W niniejszych badaniach wartości PCT we krwi pępowinowej wynosiły $\leq 0,5\text{ ng/ml}$ i nie różniły się istotnie między badanymi grupami. Jednocześnie zaobserwowano, że stężenia te pozostały zbliżone do matczyne poziomu prokalcytoniny we krwi żyłnej pobranej w trakcie porodu i wyniki te można uznać za sprzeczne z wynikami badań innych autorów [Assumma i wsp. 2000]. W badaniu Assumma i wsp., w którym po raz pierwszy poddano analizie stężenia PCT w grupie zdrowych, donoszonych noworodków, zaobserwowano, że stężenie PCT u dzieci urodzonych o czasie, było znacznie wyższe niż u matek i wzrastało w kolejnych godzinach, osiągając szczytową wartość w 24 godzinie życia. Wykazana przez cytowanego autora niewielka pozytywna korelacja pomiędzy wartościami PCT w surowicy krwi matki oraz w krwi pępowinowej mogłaby sugerować, że PCT może przenikać przez barierę łożyskową. Jednak obserwowane wyższe stężenia PCT we krwi pępowinowej w porównaniu z matczyną oraz jeszcze większe różnice stężeń w 24 i 48 godzinie życia, nie

pozwalają twierdzić, że zależność ta związana jest tylko i wyłącznie z transferem łożyskowym. Zgodnie z obserwacjami Assumma i wsp. [2000], można stwierdzić, że wzrost stężenia prokalcytoniny u noworodka najprawdopodobniej reprezentowany jest przez endogenną syntezę tego białka w jego organizmie. Jednocześnie rozsądnie byłoby zakładać, że podwyższone wartości PCT u noworodków mogą stanowić odpowiedź zapalną organizmu dziecka na bodźce zakaźne. W dotychczasowych publikacjach istnieje zgodność poglądów, iż pomiar stężenia PCT we krwi pępowinowej może być użytecznym narzędziem dla wczesnego rozpoznania i monitorowania powikłań infekcyjnych u noworodków [Martin-Denavit i wsp. 1999; Assumma i wsp. 2000; Kordek i wsp. 2006; Joram i wsp. 2006]. Biorąc pod uwagę powyższe, uzasadnione jest prowadzenie dalszych badań w tym zakresie, które pozwolą, m.in. na określenie szczegółowych zakresów referencyjnych stężenia PCT we krwi kobiet ciężarnych, rodzących oraz w krwi pępowinowej, na podstawie których możliwe będzie stworzenie algorytmu postępowania w przypadku diagnostyki zakażeń.

W niniejszej pracy podjęto próbę oceny zależności pomiędzy przedstawionymi markerami infekcji a hormonami odpowiedzialnymi za regulację homeostazy energetycznej ustroju. Uzyskane wyniki miały wyjaśnić, czy infekcja dróg moczowych matki w III trymestrze ciąży wpływa na stężenie leptyny, greliny oraz insuliny u matki i płodu, przypuszczając, iż nieprawidłowości w wydzielaniu tych hormonów mogą nieść ze sobą ryzyko zaburzeń funkcji łożyska. W badaniach własnych, zaobserwowano istotnie statystycznie korelacje pomiędzy stężeniami analizowanych markerów diagnostycznych w trakcie infekcji a stężeniami leptyny, greliny i insuliny we krwi pępowinowej. Problem ten został potraktowany również nieco szerzej i pogłębiony o analizę dostępnych w piśmiennictwie wyników badań nad wpływem wspomnianych hormonów na cały przebieg ciąży, w tym na rozwój i wzrost płodu.

Ponieważ początkowo leptynie przypisywano głównie rolę regulatora bilansu energetycznego, ta funkcja leptyny została dotychczas najlepiej poznana. Nie mniej jednak fizjologiczne oddziaływanie leptyny rozciąga się poza regulację łaknienia i masy ciała. W warunkach fizjologicznych stężenie leptyny w osoczu jest proporcjonalne do ilości tkanki tłuszczowej organizmu, dlatego u osób otyłych obserwuje się wyższe stężenie tego hormonu w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała [Bernotiene i wsp. 2006]. Ponadto, ilość uwalnianej leptyny różni się w zależności od płci. U dziewcząt w okresie dojrzewania wykazano wyższe – w porównaniu do chłopców – stężenia leptyny we krwi. Podobnie u dorosłych kobiet stężenie tego hormonu jest wyraźnie wyższe niż u mężczyzn przy tym samym wskaźniku masy ciała (BMI). Stanowi to odbicie różnic w ilości tkanki tłuszczowej u

obu płci. Leptyna jak większość hormonów jest wydzielana pulsacyjnie, poza tym wykazuje rytm dobowy – z wysokimi stężeniami w godzinach nocnych oraz niskimi w ciągu dnia [Śledzińska i wsp. 2009]. Ponadto, jak wcześniej udokumentowano, stężenie tego hormonu w surowicy ciężarnych jest podwyższone w przebiegu całej ciąży [Hardie i wsp. 1997; Henson i Castracane 2000 i 2002]. Nie ma obecnie jednoznacznych doniesień dotyczących przyczyny wzrostu stężenia leptyny w czasie ciąży. Wyniki Sivan i wsp. [1998] sugerują, że produkcja leptyny przez tkankę tłuszczową ciężarnych jest stymulowana przez hormony ciążowe, które mogą przyczyniać się do zwiększenia jej poziomów w czasie ciąży. Highman i wsp. [1998] stwierdził, że wzrost stężenia leptyny w krążeniu matki już w pierwszym trymestrze ciąży, zanim odnotowywane jest zwiększenie masy ciała, oznacza, że wzrost leptynemii w surowicy kobiet w ciąży może być zależny od innych czynników niż, jakby można przypuszczać, przyrostu tkanki tłuszczowej w czasie ciąży. Brak korelacji pomiędzy wskaźnikiem masy ciała ciężarnej a ciążowym wzrostem leptyny może sugerować, że wzrost ten związany jest z produkcją leptyny w łożysku. Łożysko, stanowiące zatem dodatkowe poza tkankę tłuszczową miejsce syntezy leptyny, uwalnia ją zarówno do krwioobiegu płodu jak i ciężarnej i warto podkreślić, że większość, bo 98,4% produkowanej przez łożysko leptyny przedostaje się do krążenia macicznego, a tylko 1,6 % do krążenia płodowego [Linnemann i wsp. 2000]. Odkrycia te mogą przynajmniej częściowo tłumaczyć wyraźne zwiększenie stężenia leptyny u matki w ciąży. Obserwowany gwałtowny spadek stężenia leptyny po porodzie, zarówno u matki, jak i noworodka, zazwyczaj zaraz po urodzeniu łożyska, jest również zgodne z koncepcją łożyskowego pochodzenia leptyny [Henson i Castracane 2006]. Ponadto wykazanie ekspresji genu receptora leptyny zarówno w łożysku, jak i w tkankach płodu sugeruje, że leptyna może wykazywać działanie autokrynne i parakrynne [Ashworth i wsp. 2000]. Praca Ebenbichler i wsp. [2002] wyjaśniła, iż leptyna może spełniać swoje funkcje zarówno w miejscu, w którym jest bezpośrednio syntetyzowana, jak i w miejscach oddalonych od pierwotnej syntezy, ponieważ wynika to z obecności przezłonowych długich izoform receptora leptyny w łożysku, z którymi po związaniu leptyna aktywuje lokalne szlaki sygnałowe i dzięki temu następuje przekazywanie sygnału.

Ważnych informacji w zakresie funkcji leptyny w ciąży dostarczył w ostatnim czasie Gambino i wsp. [2012]. Autor dokonał przeglądu mechanizmów molekularnych leżących u podstaw funkcji estrogenów w komórkach trofoblastu, koncentrując się na mechanizmach udziału estradiolu w regulacji ekspresji leptyny łożyskowej. W najnowszych opublikowanych doniesieniach cytowany autor podkreśla plejotropowe działanie tego hormonu, w tym m.in. wpływ leptyny na metabolizm energetyczny i płodność matki, wpływ na funkcje łożyska oraz

implantację, rozwój i wzrost płodu, a także podaje, iż leptyna promuje proliferację i przeżycie komórek trofoblastu. Z innych dostępnych danych dotyczących głównych szlaków sygnałowych leptyny wiadomo, że hormon ten po połączeniu ze swoistymi receptorami powoduje aktywację systemu JAK/STAT, MAPK oraz szlaków PI3K w komórkach trofoblastu i na drodze autokrynej wywiera antyapoptotyczne i proliferacyjne działanie w komórkach łożyska [Maymó i wsp. 2011]. Nie ulega wątpliwości, że konieczne jest kontynuowanie badań nad mechanizmami biorącymi udział w ekspresji leptyny w czasie ciąży i jej oddziaływaniem w ludzkim łożysku, ponieważ sugeruje się, że nowe dane mogą okazać się ważne w zrozumieniu wielu patologii ciąży, takich jak powtarzające się poronienia, cukrzyca ciężarnych, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu i stan przedrzucawkowy, gdzie ekspresja leptyny ulega zmianie.

Postulowane obecnie dla leptyny fizjologiczne funkcje w okresie ciąży najczęściej dotyczą regulacji wzrostu i rozwoju płodu [Kiess i wsp. 1998]. Według Masuzaki i wsp. [1997] już sam fakt obecności receptorów leptyny w tkankach płodu sugeruje potencjalny wpływ tego białka na wzrastanie płodowe [Masuzaki i wsp. 1997]. W dostępnym piśmiennictwie jest wiele prac, które dowodzą, iż leptyna we krwi pępowinowej jest skorelowana z masą urodzeniową niemowląt [Koistinen i wsp. 1997; Geary i wsp. 1999; Varvarigou i wsp. 1999], a także pozostałymi parametrami antropometrycznymi, tj. długością (wzrostem) noworodka oraz obwodem głowy [Ong i wsp. 1999]. Według Lepercq i wsp. [1998] jest to związane z syntezą leptyny po stronie płodowej łożyska i tym samym bezpośrednim wpływem tego białka na rozwój płodu. Metaanaliza Karakosta i wsp. [2011] przeprowadzona w oparciu o przegląd 44 publikacji z lat 1994-2009 pokazała istnienie wyraźnej, ale umiarkowanej korelacji między stężeniem leptyny we krwi pępowinowej a masą urodzeniową w różnych grupach populacyjnych. Christou i wsp. [2001] podjęła próbę wyjaśnienia mechanizmu(-ów), poprzez który(e) leptyna może oddziaływać na wzrost płodu. Co ciekawe badania autorki pokazały, że pozytywna korelacja pomiędzy stężeniem pępowinowej leptyny i masą urodzeniową jest niezależna od zasadniczych regulatorów wzrostu wewnątrzmacicznego, tj. stężenia insuliny oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1), co w zasadzie mogłoby sugerować brak istotnego wpływu leptyny na wzrastanie płodu. Ponadto, o ile leptyna we krwi pępowinowej wykazuje pozytywną korelację z urodzeniową masą ciała, to takiej zależności nie obserwuje się pomiędzy masą urodzeniową a stężeniem tego hormonu w surowicy ciężarnych [Yildiz i wsp. 2002; Rafeey i wsp. 2007]. Obserwacje te znalazły potwierdzenie w najnowszych badaniach polskich naukowców pod kierunkiem Semczuk-Sikory [2011]. Autorka nie stwierdziła bowiem nieprawidłowości w stężeniu leptyny we krwi

ciężarnych z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego (IUGR). W tym aspekcie należałoby się zastanowić, czy przyczyna istniejących niezgodności nie wynika z faktu, iż leptyna we krwi ciężarnej i we krwi płodu może pochodzić zarówno z łożyska, jak i z tkanki tłuszczowej i najprawdopodobniej oba te kompartmenty wykazują działanie niezależne od siebie. Pozostaje zatem wiele niejasności w zakresie związku pomiędzy leptynemią a rozwojem płodu i masą urodzeniową noworodka, zwłaszcza w tej grupie ciężarnych, u których okres ciąży przebiegał nieprawidłowo w związku z pojawiającą się infekcją. Leptyna bowiem, wykazując budowę podobną do cytokin, bierze udział w procesach immunologicznych i jej stężenie może ulegać zmianie pod wpływem zakażenia. Biorąc pod uwagę, iż łożysko uczestniczy w metabolizmie leptyny, można wnioskować, iż patologie tego narządu mogą potencjalnie wpływać na zachowanie się tego hormonu. Istnieje wiele patologii ciąży, które związane są z nieprawidłowym funkcjonowaniem łożyska i w pewnych przypadkach leptyna mogłaby stanowić marker diagnostyczny tych nieprawidłowości. Przykładowo badania Semczuk-Sikory i wsp. [2011] wykazały istotny wzrost stężenia leptyny w krążeniu matki oraz korelacje jej stężenia ze stopniem ciężkości preeklampsji, natomiast Henson i Castracane [2006] podają, że leptyna może brać udział w patomechanizmie innych specyficznych patologii ciąży, w tym m.in. cukrzycy ciężarnych lub IUGR. W niniejszych badaniach skupiono się na ocenie stężenia leptyny we krwi pępowinowej i krwi ciężarnych z przebytą infekcją układu moczowego. Ponieważ w dostępnym piśmiennictwie brakuje prac, w których dokonano analizy współzależności pomiędzy zakażeniami układu moczowego a zmianami stężeń tego hormonu we krwi matki i płodu, nie było możliwości oceny porównawczej własnych wyników z spostrzeżeniami innych autorów. Z niniejszych badań wynika, iż średnie stężenie leptyny w surowicy krwi ciężarnych w czasie porodu było istotnie wyższe u ciężarnych bez przebytej infekcji dróg moczowych niż u pacjentek ze średnim i ciężkim przebiegiem tej infekcji w III trymestrze. Jak wykazali wcześniej inni badacze [Laml i wsp. 2001a i 2001b], co potwierdzają i niniejsze badania, stężenie leptyny we krwi pępowinowej nie koreluje istotnie ze stężeniem leptyny pochodzącej z krwi żyłnej matki. W niniejszych badaniach w żadnej z grup nie stwierdzono znamiennych korelacji pomiędzy tymi parametrami. Laml i wsp. [2001a] badał próbki krwi pobrane od ciężarnych i ich potomstwa bez jakichkolwiek powikłań w czasie ciąży i wykazany w tej grupie brak korelacji między maczynym i pępowinowym stężeniem leptyny, co było zgodne z obserwacjami własnymi. W innych badaniach cytowanego autora [2001b] za cel przyjęto określenie, czy istnieje różnica w stężeniu leptyny u matki oraz we krwi pępowinowej, mając na uwadze hipotezę dwukompartamentowego modelu matka - łożysko w regulacji stężenia leptyny. Badania te,

uwzględniające kobiety w ciążach niepowikłanych, również nie wykazały istnienia zależności między matczynym a pępowinowym stężeniem leptyny, co potwierdziło wspomnianą hipotezę. Z kolei Yildiz i wsp. [2002] istotną korelację pomiędzy stężeniem leptyny w surowicy krwi pępowinowej i w surowicy krwi matek zaobserwował jedynie w grupie noworodków z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu (IUGR) oraz brak takiej korelacji w grupie bez IUGR.

Własne obserwacje w zakresie poszukiwania związku pomiędzy stężeniem leptyny we krwi pępowinowej i krwi matek, wydają się być niezgodne z opublikowanymi wynikami polskich naukowców pod kierunkiem Nakonecznego [2003]. Co prawda, w niniejszych badaniach matki z cukrzycą ciążową zostały wykluczone z badań, w przeciwieństwie do badań cytowanego autora, to jednak nawet w stosunku do ciężarnych bez powikłań wyniki własne nie odpowiadają wynikom Nakonecznego. Zespół Nakonecznego oceniał stężenie leptyny we krwi pępowinowej oraz w krwi matek w III trymestrze ciąży fizjologicznej i powikłanej cukrzycą (GDM). W badaniach tego autora wykazano, że stężenie leptyny we krwi matki istotnie koreluje ze stężeniem leptyny pochodzącej z krwi pępowinowej zarówno w grupie kobiet w ciąży niepowikłanej, jak i u pacjentek z GDM. Natomiast na podstawie wyników badań przedstawionych w tej rozprawie, można stwierdzić, że stężenie leptyny w krwi pępowinowej jest niezależne od sekrecji tego hormonu w organizmie matki, bez względu na istniejące zakażenie układu moczowego lub jego brak. Obserwowane niższe stężenia leptyny we krwi żyłnej matki ze średnią i ciężką postacią infekcji w porównaniu z ciężarnymi bez zakażenia mogłyby sugerować zaburzenia w łożyskowej produkcji leptyny, bowiem jak już wspomniano uzyskane z piśmiennictwa dane podkreślają znaczący wkład łożyska w matczyną poziom krążącej leptyny w czasie ciąży [Masuzaki i wsp. 1997; Lepercq i wsp. 2001]. Sugestie te nie zgadzają się jednak z wcześniejszymi doniesieniami, ponieważ w piśmiennictwie dostępnych jest wiele danych (obserwacje głównie w odniesieniu do ciężarnych ze stanem przedrzucawkowym) wskazujących, że z niewydolnością łożyska wiąże się zjawisko zwiększania – a nie zmniejszania – łożyskowej produkcji leptyny, co w konsekwencji prowadzi do podwyższania stężenia tego hormonu w krwiobiegu matki. [Mise i wsp. 1998; Lepercq i wsp. 2003]. Zagadnienie roli zakażenia układu moczowego w patofizjologii produkcji leptyny pozostaje nadal do wyjaśnienia.

W niniejszych badaniach podjęto również próbę oceny innych czynników regulujących gospodarkę energetyczną, tj. greliny i insuliny, dokonując analizy profilu ich wydzielania zarówno w czasie ciąży o przebiegu prawidłowym, jak i podczas ciąży powikłanej infekcją układu moczowego. Dotychczasowe wyniki badań na temat greliny

pozwalają zadać wiele fascynujących pytań dotyczących potencjalnej fizjologicznej roli tego hormonu zarówno w życiu płodowym, jak i osobniczym. Wyniki najnowszych badań przynoszą wciąż nowe informacje o roli greliny w organizmie człowieka. Poza znanym wpływem na regulację homeostazy energetycznej, udowadnia się, iż hormon ten zaangażowany jest w wiele innych procesów metabolicznych. W badaniach eksperymentalnych i klinicznych wykazano m.in. wpływ greliny na regulację układu sercowo-naczyniowego [Lambert i wsp. 2011]. Ponadto w badaniach na zwierzętach dowiedziono, iż grelina przyczynia się do zmniejszenia dysfunkcji śródbłonna naczyń płucnych, co ma istotne znaczenie w utrzymaniu prawidłowego ciśnienia płucnego. Sugerowany jest tu mechanizm związany z hamowaniem działania endoteliny 1 [Schwenke i wsp. 2011]. Receptory greliny zlokalizowane zostały również w nerce, choć ich rola nie została dostatecznie wyjaśniona. Sugerowana funkcja greliny polega na wzroście reabsorpcji Na^+ na poziomie dystalnej części nefronu [Kemp i wsp. 2011].

W niniejszej pracy skupiono się na ocenie poziomu greliny w kontekście potencjalnych zmian w sekrecji tego peptydu pod wpływem infekcji układu moczowego matki. Obserwacje własne pokazały, że stężenia greliny różniły się istotnie między grupami matek. Średnie stężenie greliny w surowicy krwi matek bez przebytej infekcji dróg moczowych było istotnie wyższe w porównaniu ze średnimi stężeniami greliny zarejestrowanymi u ciężarnych z lekką, średnią i ciężką postacią infekcji układu moczowego. Ponadto stwierdzone zostały istotne różnice w stężeniu tego hormonu we krwi pępowinowej w zależności od obecności infekcji u matki lub jej braku. Wykazano istotnie niższe stężenie greliny we krwi pępowinowej dzieci matek ze średnią i ciężką postacią zakażenia niż matek bez przebytego zakażenia. Na podstawie własnych badań można zatem hipotetycznie wnioskować, iż w miarę zaawansowania infekcji stężenie greliny obniża się zarówno w surowicy krwi matek, jak i krwi pępowinowej, co może potencjalnie skutkować zaburzeniami wzrastania płodu. Badania na zwierzętach wykazały bowiem, że w trakcie życia płodowego grelina uczestniczy w mechanizmach koniecznych do utrzymania prawidłowej równowagi energetycznej organizmu, takich jak: dojrzewanie komórek beta wysp trzustkowych, szlaków oreksygenicznych czy adipogenezy [Chanoine 2005]. W innych pracach wyraźnie podkreśla się, iż u ludzi ekspresja greliny w łożysku i tkankach płodu oraz obecność tego hormonu w krwi pępowinowej pozwalają przypuszczać, że grelina, podobnie jak leptyna, stanowi istotny czynnik uczestniczący w rozwoju płodu i dojrzewaniu mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymywanie jego równowagi energetycznej [Chanoine i wsp. 2002; Kitamura i wsp. 2003]. Chanoine i wsp. w 2002 roku podkreślał, iż brakuje jednoznacznych danych dotyczących źródła greliny w krwi

pępowinowej. Autor wyjaśnia, że pojawiająca się w krwioobiegu płodu grelina może pochodzić zarówno od matki, jak i z łożyska lub jak podkreśla Farquar i wsp. [2003], bezpośrednio z tkanek płodu (z żołądka, trzustki lub płuc). Jak wiadomo głównym narządem produkującym grelinę u człowieka w życiu osobniczym jest żołądek, jednak udowodniono, iż rola greliny żołądkowej wzrasta dopiero w okresie poporodowym, natomiast w życiu płodowym ważne źródło greliny stanowi trzustka [Chanoine i wsp. 2009]. James i wsp. [2004] wykazał, że niższy poziom greliny we krwi pępowinowej wiąże się z wolniejszym przyrostem masy ciała w okresie od urodzenia do 3 miesiąca życia. Z kolei badania Fidanci i wsp. [2010] wskazują, że w porównaniu z grupą noworodków o masie ciała odpowiedniej w stosunku do wieku ciążowego, dzieci z niską masą urodzeniową charakteryzują się wyższym stężeniem greliny i w grupie tych noworodków następuje szybszy przyrost masy ciała w ciągu pierwszych 3 miesięcy życia. Wyniki badań ukazujące ujemną korelację między stężeniem greliny we krwi pępowinowej a urodzeniową masą ciała, wydają się być tym ciekawsze, iż pozostają sprzeczne z udokumentowaną pozytywną rolą greliny – hormonu oreksygenicznego – w bilansie energetycznym [Farquhar i wsp. 2003; Soriano-Guillén i wsp. 2004; Hamilcikan i wsp. 2011]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż podobną odwrotną korelację pomiędzy stężeniem greliny a masą ciała wielokrotnie obserwowano u dorosłych, u których stwierdza się znamienne różnice w stężeniu greliny w surowicy w zależności od stanu odżywienia. Pacjenci z *anorexia nervosa* wykazują wysokie stężenie greliny w porównaniu z grupą z prawidłową masą ciała, a przyrost masy ciała zmniejsza podwyższone wartości tych stężeń. Dodatkowo w niniejszej pracy wykazano, że w każdej z badanych grup stężenie greliny u matek w trakcie porodu było istotnie wyższe niż w krwi pępowinowej i jest to sprzeczne z obserwacjami innych autorów. Bellone i wsp. [2004] pobrał próbki krwi pępowinowej od 117 noworodków i ich matek i odnotował istotnie wyższe stężenia greliny we krwi pępowinowej niż we krwi matek w czasie porodu. Z kolei Fuglsang i wsp. [2006] dowiódł, iż stężenie greliny u ciężarnych obniża się w miarę zaawansowania ciąży i wykazuje najniższy poziom pod koniec trzeciego trymestru. Jednak cytowani autorzy dokonywali oznaczeń greliny całkowitej a nie acylowanej, jak miało to miejsce w przypadku niniejszych badań. Celem dokładnego przeanalizowania zagadnienia sekrecji greliny u kobiet w ciąży po przebytej infekcji układu moczowego, w niniejszej pracy zbadano także zależności pomiędzy stężeniem tego hormonu we krwi pępowinowej oraz we krwi matek z różną postacią zakażenia. Biorąc pod uwagę podział na grupę ciężarnych zdrowych oraz grupę ciężarnych po przebytej infekcji statystycznie istotnych korelacji między stężeniem greliny we krwi pępowinowej i we krwi matek nie stwierdzono w żadnej z grup. Uzyskane wyniki nie odpowiadają jednak

dotychczasowym doniesieniom z piśmiennictwa. Bellone i wsp [2004] wykazał dodatnią korelację między poziomami greliny we krwi matek i krwi pępowinowej noworodków. Lányi i wsp. [2008] wykazał, iż średnie stężenie acylowanej formy greliny było istotnie wyższe we krwi matek niż w krwi pępowinowej, co wydaje się być zgodne z wynikami przedstawionymi w tej rozprawie, jednak dodatkowo badania cytowanego autora pokazały, że w przypadku acylowanej formy greliny istnieje istotna dodatnia korelacja między jej stężeniem u ciężarnych a stężeniem tego hormonu we krwi pępowinowej, czego niniejsze badania nie potwierdziły. Co ciekawe, wyniki uzyskane przez tego samego autora, jak i przez zespół Cortelazzi [2003] są zgodne i postulują, że takiej zależności nie stwierdza się w przypadku, kiedy oznaczone zostanie stężenie greliny całkowitej (acylowanej i desacylowanej). Może to sugerować, że jedynie forma acylowana greliny przekracza barierę łożyskową. Pomimo iż własne badania pozwalają wnioskować, iż stężenie greliny pępowinowej pozostaje niezależne od stężenia greliny we krwi matczynej to jednak wyniki niektórych badań sugerują, że w życiu płodowym również grelina pochodząca od matki odpowiedzialna jest za prawidłowy rozwój i wzrost płodu. Nakahara i wsp. [2006] wykazała w eksperymentalnych badaniach, że pojedyncza iniekcja greliny ciężarnym szczurom zwiększa stężenie krążącej greliny u płodu już w ciągu 5 minut od wstrzyknięcia, co sugeruje, że matczyzna grelina przechodzi przez łożysko i łatwo przedostaje się do krwiobiegu płodu. Co ciekawe, w niniejszej rozprawie nawet u matek ze średnim i ciężkim zakażeniem układu moczowego obniżone stężenie greliny w surowicy krwi matek nie korelowało istotnie z obniżonym stężeniem tego białka we krwi pępowinowej i na tym etapie badań nie można określić jednoznacznego wpływu tego typu zakażeń na zmiany w stężeniu greliny w okresie ciąży. W chwili obecnej wiadomo, że stężenie greliny w osoczu zmienia się adekwatnie do zapotrzebowania energetycznego ustroju, ale udowodniono, że zmiany w stężeniu tego hormonu obserwuje się także w różnych stanach klinicznych. Obniżone stężenie greliny wykazano, m.in. w niealkoholowym stłuszczeniu wątroby (NAFLD) [Marchesini i wsp. 2003], chorobie reumatycznej [Otero i wsp. 2004], akromegalii [Kozakowski i wsp. 2005], hipogonadyzmie [Naharci i wsp. 2010], zespole krótkiego jelita [Krsek i wsp. 2002] oraz u chorych zakażonych *H. Pylori* [Isomoto i wsp. 2005]. Natomiast wyraźny wzrost stężenia greliny obserwuje się u osób szczupłych, m.in. u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i współwystępującą niedowagą [Itoh i wsp. 2004], u chorych na bulimię [Tanaka i wsp. 2002], u pacjentów z *anorexia nervosa* [Otto i wsp. 2001] oraz z chorobą trzewną [Lanzini i wsp. 2006]. Natomiast w odniesieniu do grupy kobiet ciężarnych Makino i wsp. [2002] wykazał wyższe stężenie greliny w grupie ciężarnych, u których występowało nadciśnienie indukowane ciążą niż u ciężarnych bez tego

zaburzenia. Aydin i wsp. [2008] badając stężenie greliny w surowicy krwi zdrowych kobiet w ciąży i ciężarnych cierpiących na stan przedrzucawkowy wykazał, że stężenie greliny ujemnie koreluje z wartościami ciśnienia tętniczego. Autor ten postuluje, iż wzrost produkcji greliny może stanowić mechanizm kompensacyjny i działać jako potencjalny czynnik hipotensyjny w przypadku stanu przedrzucawkowego u ciężarnych.

Jednoznaczna rola greliny w okresie ciąży pozostaje nadal do wyjaśnienia. Konieczne są dalsze badania nad stężeniem greliny również we krwi pępowinowej, które powinny skoncentrować się na określeniu, czy fizjologiczna rola greliny w ciąży związana jest ze stopniem acylowania oraz czy grelina, jak sugeruje Chanoine i wsp. [2002], może odgrywać rolę w fizjologicznym inicjowaniu odruchu ssania i rozpoczynaniu karmienia. Tym ciekawsze wydają się wyniki badań Kitamura i wsp. [2003], który wykazał, że o ile stężenie leptyny u noworodka gwałtownie spada po urodzeniu i pozostaje na niskim poziomie we wczesnym okresie noworodkowym, to stężenie greliny w osoczu noworodka pozostaje znacznie wyższe niż w krwi pępowinowej nawet do 5 doby po urodzeniu. Można to wyjaśnić, odwołując się do roli greliny w regulacji apetytu i bilansu energetycznego. Grelina – w przeciwieństwie do leptyny, która zmniejsza pobór energii – ma za zadanie pobudzić apetyt, zainicjować przyjmowanie pokarmu i przyczynić się do utrzymania dodatniego bilansu energetycznego, a ponieważ po urodzeniu dostawa energii poprzez łożysko zostaje przerwana i konieczne staje się rozpoczęcie karmienia, zjawisko zwiększonej koncentracji greliny u noworodków wydaje się w pełni uzasadnione.

Kluczowe znaczenie w metabolizmie ciężarnej odgrywa, obok leptyny i greliny, również insulina, która działając na poziomie komórkowym, promuje wychwytywanie substancji odżywczych do płodu i przez to wpływa na jego wzrastanie [Kulik-Rechberger i Mora Janiszewska 2011]. Według Fant i Weisoly [2001] można przypuszczać, iż regulacja wzrostu płodu przebiega w mechanizmie związanym z faktem, iż na poziomie niektórych komórek insulina wywiera bezpośredni efekt proliferacyjny dzięki stymulującemu wpływowi na syntezę DNA, RNA i białek.

W badaniach własnych, porównując stężenia insuliny stwierdzono, że we krwi matek bez przebytej infekcji dróg moczowych oraz we krwi pępowinowej ich potomstwa stężenia insuliny miały zbliżone wartości (9,63 μ IU/ml vs. 7,27 μ IU/ml). Natomiast istotne różnice pomiędzy stężeniem insuliny we krwi pępowinowej a jej stężeniem we krwi matek zaobserwowano w grupie ciężarnych po przebytych zakażeniach. W tej grupie (niezależnie od stopnia zaawansowania infekcji) wykazano istotnie niższe stężenia insuliny we krwi pępowinowej niż we krwi żyłnej matek (w grupie z ciężkim zakażeniem odpowiednio: 2,02

$\mu\text{IU/ml}$ vs. $20,63 \mu\text{IU/ml}$). Ponadto obserwacje własne wykazały, iż stężenia tego hormonu u ciężarnych różniły się istotnie w zależności od ciężkości przebiegu infekcji. U matek ze średnim i ciężkim przebiegiem zakażenia układu moczowego w III trymestrze ciąży stwierdzono istotnie wyższe stężenie insuliny w chwili porodu niż u matek bez zakażenia. Jak wiadomo, każda infekcja prowadzi do zmian w metabolizmie organizmu, a jednym z powikłań infekcji jest hiperglikemia, powodowana obwodową opornością na insulinę i zmianami w metabolizmie glukozy w wątrobie [McGuinness 2005]. Wykazany wzrost sekrecji insuliny u matek z zakażeniami można interpretować jako mechanizm wyrównawczy i odpowiedź hormonalną na zmiany w gospodarce węglowodanowej powstające podczas infekcji. Odwrotnie u potomstwa, wykazano, iż stężenie insuliny było znamienne niższe we krwi pępowinowej dzieci matek z każdą postacią zakażenia niż bez zakażenia. Ponieważ insulina pochodząca z krwi matki nie wykazała związku z insuliną z krwi pępowinowej w żadnej z grup, można wnioskować, że stężenie insuliny pępowinowej pozostaje niezależne od matczynej, co jest oczywiste ze względu na fakt, iż insulina matki nie przenika przez barierę łożyskową, a źródłem insuliny dla płodu jest trzustka płodowa [Kulik-Rechberger i Mora Janiszewska 2009]. Ponadto, poza endogenną produkcją insuliny, stężenie tego hormonu u płodu regulowane jest głównie przez stężenie glukozy we krwi [Ljubić i wsp. 1997]. Dane z piśmiennictwa wskazują, iż zaburzenia w wydzielaniu insuliny u płodu wiążą się z zaburzeniami jego rozwoju. Wiadomo obecnie, że nadmierne wydzielanie płodowej insuliny może prowadzić do makrosomii płodu, podczas gdy płodowa hipoinsulinemia zawsze powoduje upośledzenie wzrostu płodu [Fowden 1992]. Fowden [1993] wyjaśnia, iż odbywa się to w mechanizmie zmniejszonego wówczas wchłaniania składników odżywczych i ich wykorzystania przez tkanki płodu oraz poprzez zmiany w stężeniu insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF- 1). Podobne wyniki uzyskała Dawid i wsp. [2009], która stwierdziła, że insulina w krwi pępowinowej istotnie dodatnio koreluje z urodzeniową masą ciała. Odmiennej informacji dostarczają wyniki badań Smerieri i wsp. [2011]. Autorka stwierdziła, iż znaczący pozytywny wpływ na urodzeniową długość i masę ciała wykazuje stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-2 (IGF-2), znajdującego się we krwi pępowinowej, podczas gdy stężenie insuliny pępowinowej nie miało istotnego wpływu na parametry antropometryczne noworodka.

Jak wykazano, obecnie brakuje jednoznacznych danych na temat patofizjologii różnorodnych zmian wywołanych przez zakażenia u ciężarnych w powiązaniu z zaburzeniami wydzielania hormonów odpowiedzialnych za regulację gospodarki energetycznej. Zaobserwowane w badaniach zmniejszone stężenia insuliny we krwi pępowinowej noworodków matek po

przebytej infekcji układu moczowego w stosunku do noworodków matek z grupy kontrolnej, może wskazywać na zaburzoną czynność wewnątrzwydzielniczą trzustki płodu, co w efekcie przyczyniać się może do hiposekrecji insuliny. Problem ten wydaje się być w rzeczywistości bardziej złożony.

Nie ulega wątpliwości, że lepsze zrozumienie mechanizmów regulacji wydzielania kluczowych hormonów odpowiedzialnych za utrzymywanie homeostazy energetycznej ustroju, tj. leptyny, greliny i insuliny oraz ich roli w okresie całej ciąży, zarówno fizjologicznej, jaki i powikłanej infekcją, pozwoli na określenie czy – i w jakim stopniu – zaburzenia w wydzielaniu tych hormonów uczestniczą w patomechanizmie specyficznych patologii ciąży. Wyniki badań dotyczące zależności pomiędzy leptynemią, grelinemią oraz insulinemią a cechami somatycznymi noworodków pozostawiają wiele niewyjaśnionych kwestii i do tej pory nie określono jednoznacznej roli tych hormonów w rozwoju somatycznym zarówno płodów, jak i noworodków. Poznanie dokładnych zależności między zakażeniami a stężeniem leptyny, greliny i insuliny w krążeniu płodowym i matczynym, staje się niezbędne w celu uzyskania informacji o potencjalnym negatywnym wpływie infekcji na procesy regulacji energetyki organizmu. Na tym etapie badań wiadomo, że choroby matki wraz z licznymi czynnikami zapalnymi, mogą odgrywać regulujący wpływ na syntezę tych hormonów, w tym przede wszystkim na ekspresję łożyskową. Należy zatem podkreślić, iż charakterystyczny profil sekrecji leptyny, greliny i insuliny obserwowany w ciąży o przebiegu prawidłowym, może ulec istotnym zmianom w przypadku ciąży powikłanej.

8. Wnioski

1. Przebyta infekcja dróg moczowych matki w III trymestrze ciąży zaburza stężenie hormonów odpowiedzialnych za regulację homeostazy energetycznej łożyska.
2. Istnieją dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem markerów zapalenia w trakcie infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży, a poziomem hormonów regulujących homeostazę energetyczną łożyska.
3. Przebyta infekcja dróg moczowych matki w III trymestrze ciąży nie ma wpływu na stężenie markerów zapalenia we krwi żyłnej matki i krwi pępowinowej, w trakcie porodu.

9. Piśmiennictwo

1. Abdel-Hafez NM., Saleh Hassan Y., El-Metwally TH.: A study on biomarkers, cytokines, and growth factors in children with burn injuries. *Ann Burns Fire Disasters*. 2007; 20(2): 89-100.
2. Al-Massadi O., Crujeiras AB., González RC. et al.: Age, sex, and lactating status regulate ghrelin secretion and GOAT mRNA levels from isolated rat stomach. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 299(3): E341-350.
3. Al-Massadi O., Trujillo ML., Señaris R. et al.: The vagus nerve as a regulator of growth hormone secretion. *Regul Pept*. 2011; 166(1-3): 3-8.
4. Al-Nawas B., Krammer I., Shah PM.: PCT in diagnosis of severe infection. *Eur J Med Res*. 1996; 1(7): 331-333.
5. Amiri FN., Rooshan MH., Ahmady MH., Soliamani MJ.: Hygiene practices and sexual activity associated with urinary tract infection in pregnant women. *East Mediterr Health J*. 2009; 15(1): 104-110.
6. Amro K.: Usefulness of C-reactive protein in diagnosis of intrapartum and postpartum neonatal sepsis. *Sudan JMS* 2008; 3(3): 233-238.
7. Amstey MS.: Frequency of adult respiratory distress syndrome in pregnant women who have pyelonephritis. *Clin Infect Dis*. 1992;14:1260-1261.
8. Andersen BM., Due J., Grotta J: Urinary tract infections. Views on microbiological diagnosis and resistance determination. *Tidsskr Nie Laegeforen* 1991; 111(2): 215-218.
9. Ashizawa N., Yahata T., Quan J. et al.: Serum leptin-adiponectin ratio and endometrial cancer risk in postmenopausal female subjects. *Gynecol Oncol*. 2010; 119(1): 65-69.
10. Ashworth Ch., Hoggard N., Thomas L. et al.: Placental leptin. *Rev Reprod*. 2000; 5(1): 18-24.
11. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al.: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993; 341(8844): 515-518.
12. Assumma M., Signore F., Pacifico L. et al.: Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clin Chem*. 2000; 46(10): 1583-1587.
13. Aydin S., Guzel SP., Kumru S. et al.: Serum leptin and ghrelin concentrations of maternal serum, arterial and venous cord blood in healthy and preeclamptic pregnant women. *J Physiol Biochem*. 2008; 64(1): 51-59.
14. Beaumont NJ., Skinner VO., Tan TM. et al.: Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem*. 2003; 278(11): 8877-8880.

15. Bellone S., Rapa A., Vivenza D. et al.: Circulating ghrelin levels in the newborn are positively associated with gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 60(5): 613-617.
16. Bernotiene E., Palmer G., Gabay C.: The role of leptin in innate and adaptive immune responses *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(5): 217.
17. Berthold HK., Giannakidou E., Krone W. et al.: Influence of ghrelin gene polymorphisms on hypertension and atherosclerotic disease. *Hypertens Res*. 2010; 33(2): 155-160.
18. Bornstein SR., Preas HL., Chrousos GP., Suffredini AF.: Circulating leptin levels during acute experimental endotoxemia and antiinflammatory therapy in humans. *J Infect Dis*. 1998; 178(3): 887-890.
19. Bohuon C.: A brief history of PCT. *Int Care Med*. 2000; 26: 146-147.
20. Chachkhiani I.: Benefit of assessment of cytokines in inflammatory postoperative complications (review). *Sb Lek*. 2003; 104(4): 303-312.
21. Chan YL., Tseng CP., Tsay PK. et al.: Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care*. 2004; 8(1): 12-20.
22. Chanoine JP.: Ghrelin in growth and development. *Horm Res*. 2005; 63(3): 129-138.
23. Chanoine JP., De Waele K., Walia P.: Ghrelin and the growth hormone secretagogue receptor in growth and development. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33 (Suppl. 1): 48-52.
24. Chanoine JP., Yeung LP., Wong AC., Birmingham CL.: Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35(3): 282-286.
25. Chen S., Zeng ZP., Li HZ. et al.: Relationship between plasma level of leptin and the expression of leptin receptor in human adrenal tissues and tumors. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010; 90(38): 2667-2670.
26. Chiesa C., Signore F., Assumma M. et al.: Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem*. 2001; 47(6): 1016-1022.
27. Chilliard Y., Delavaud C., Bonnet M.: Leptin expression in ruminants: nutritional and physiological regulations in relation with energy metabolism. *Domest Anim Endocrinol*. 2005; 29(1): 3-22.
28. Choi JH., Lee KT., Leung PC.: Estrogen receptor alpha pathway is involved in leptin-induced ovarian cancer cell growth. *Carcinogenesis*. 2011; 32(4): 589-596.
29. Christou H., Connors JM., Ziotopoulou M. et al.: Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(2): 935-938.
30. Corrado E., Novo S.: High sensitivity of C-reactive protein in primary prevention. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2007; 8(6): 327-334.
31. Cortelazzi D., Cappiello V., Morpurgo PS. et al.: Circulating levels of ghrelin in human fetuses. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149(2): 111-116.

32. Cunningham FG., Lucas MJ., Hankins GD.: Pulmonary injury complicating antepartum pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156(4): 797-807.
33. Cuntz U., Fruhauf E., Wawarta R. et al.: A role for the novel weight-regulating hormone ghrelin in anorexia nervosa. *Am Clin Lab* 2002; 21(4): 22-23.
34. Czekalski S.: Zakażenie układu moczowego – ostre, nawracające, przewlekłe, powikłane. *Przew Lek.* 2010; 2: 46-53.
35. Dafnis E., Sabatini S.: The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. *Am J Med Sci.* 1992; 303(3):184-205.
36. Dandonna P., Nix D., Wilson WF. et al.: Procalcitonin increases after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 1605-1608.
37. Davis TM., Li GQ., Guo XB. et al.: Serum ionized calcium, serum and intracellular phosphate, and serum parathormone concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993; 87(1): 49-53.
38. Dawid G., Horodnicka-Józwa A., Petriczko E., Biczysko-Mokosa A.: Cukrzyca ciężarnych: stężenie insuliny we krwi pępowinowej, stan noworodka po urodzeniu a odsetek HbA1c u matki w trzecim trymestrze ciąży. *Pediatr Edocrinol.* 2009; 15(4): 253-259.
39. Dehlin E., Liu J., Yun SH. et al.: Regulation of ghrelin structure and membrane binding by phosphorylation. *Peptides.* 2008; 29(6): 904-911.
40. Delzell JE., Lefevre ML.: Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician.* 2000; 61(3): 713-721.
41. De Vriese C., Hacquebard M., Gregoire F. et al.: Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins. *Endocrinology.* 2007; 148(5): 2355-2362.
42. Dezaki K., Sone H., Yada T.: Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis. *Pharmacol Ther.* 2008; 118(2): 239-249.
43. Diéguez C., da Boit K., Novelle MG. et al.: New insights in ghrelin orexigenic effect. *Front Horm Res.* 2010; 38: 196-205.
44. Dimetry SR., El-Tokhy HM., Abdo NM. et al.: Urinary tract infection and adverse outcome of pregnancy. *J Egypt Public Health Assoc.* 2007; 82(3-4): 203-218.
45. Dong XY., Xu J., Tang SQ. et al.: Ghrelin and its biological effects on pigs. *Peptides.* 2009; 30(6): 1203-1211.
46. Dornonville de la Cour C., Bjorkqvist M., Sandvik AK. et al.: A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regul Pept.* 2001; 99(2-3): 141-150.
47. Ebenbichler CF., Kaser S, Laimer M. et al.: Polar expression and phosphorylation of human leptin receptor isoforms in paired, syncytial, microvillous and basal membranes from human term placenta. *Placenta.* 2002; 23(6): 516-521.
48. Erdmann J., Lippl F., Schusdziarra V.: Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept.* 2003; 116(1-3): 101-107.

49. Fant ME., Weisoly D.: Insulin and insulin-like growth factors in human development: implications for perinatal period. *Sem Perinatol.* 2001; 25(6): 426-435.
50. Farquhar J., Heiman M., Wong AC. et al.: Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age neonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(9): 4324-4327.
51. Feng HJ., Zhu J., Pan L. et al.: Effects of decreased leptin expression on liver fibrosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2010; 18(5): 342-345.
52. Fidancı K., Meral C., Süleymanoğlu S. et al.: Ghrelin Levels and Postnatal Growth in Healthy Infants 0-3 Months of Age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010; 2(1): 34-38.
53. Fowden AL.: The role of insulin in fetal growth. *Early Hum Dev.* 1992; 29(1-3): 177-181.
54. Fowden AL.: Insulin deficiency: effects on fetal growth and development. *J Pediatr Child Health.* 1993; 29(1): 6-11.
55. Foxman B.: Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health.* 1990; 80: 331-333.
56. Franco AV.: Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005; 19(6): 861-873.
57. Frankish HM., Dryden S., Hopkins D. et al.: Neuropeptide Y, the hypothalamus, and diabetes: insights into the central control of metabolism. *Peptides.* 1995; 16(4): 757-771.
58. Friedman JM., Halaas JL.: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395(6704): 763-770.
59. Fuglsang J., Sandager P., Møller N. et al.: Peripartum maternal and foetal ghrelin, growth hormones, IGFs and insulin interrelations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64(5): 502-509.
60. Gambino YP., Maymó JL., Pérez Pérez A. et al.: Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Molecular mechanisms underlying estrogen functions in trophoblastic cells - Focus on leptin expression. *Placenta.* 2012; 33 (Suppl. A): 63-70.
61. Geary M., Pringle PJ., Persaud M. et al.: Leptin concentrations in maternal serum and cord blood: relationship to maternal anthropometry and fetal growth. *Br J Obstet Gynecol.* 1999; 106(10): 1054-1060.
62. Gilstrap LC., Ramin SM.: Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001; 28(3): 581-91.
63. Goodyear SJ., Mottershead M., Sung EZ. et al.: Dysregulation of plasma ghrelin in alcoholic cirrhosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 73(3): 323-329.
64. Gorska E., Popko K., Stelmaszczyk-Emmel A. et al.: Leptin receptors. *Eur J Med Res.* 2010; 15 (Suppl 2): 50-54.
65. Greenman Y., Golani N., Gilad S. et al.: Ghrelin secretion is modulated in a nutrient- and gender-specific manner. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(3): 382-388.

66. Gurman G., Schlaeffer F., Kopernic G.: Adult respiratory distress syndrome as a complication of acute pyelonephritis during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990; 36 (1-2): 75-80.
67. Haider G, Zehra N, Munir AA, Haider A: Risk factors of urinary tract infection in pregnancy. *J Pak Med Assoc* 2010, 60(3): 213-216.
68. Hamilcikan S., Erener T., Erginoz E. et al: The relationship of active ghrelin levels and intrauterine growth in preterm infants. *Eur J Endocrinol.* 2011(Epub ahead of print).
69. Hardie L., Trayhurn P., Abramovich D., Fowler P.: Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 47(1): 101-106.
70. Henson MC., Castracane VD.: Leptin in pregnancy. *Biol Reprod.* 2000; 63(5): 1219-1228.
71. Henson MC., Castracane VD.: Leptin: roles and regulation in primate pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2002; 20(2): 113-122.
72. Henson MC., Castracane VD.: Leptin in pregnancy: An update. *Biol Reprod.* 2006; 74(2): 218-229.
73. Heppner KM., Tong J., Kirchner H. et al.: The ghrelin O-acyltransferase-ghrelin system: a novel regulator of glucose metabolism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18(1): 50-55.
74. Highman TJ., Friedman JE., Huston LP. et al.: Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178(5): 1010-1015.
75. Hill JB., Sheffield JS., McIntire DD., Wendel GD. Jr: Acute pyelonephritis in pregnancy *Obstet Gynecol.* 2005; 105(1): 18-23.
76. Holst B., Holliday ND., Bach A. et al.: Common structural basis for constitutive activity of the ghrelin receptor family. *J Biol Chem.* 2004; 279(51): 53806-53817.
77. Hooton TM.: Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 17(4): 259-268.
78. Hooton TM., Scholes D., Hughes JP. et al.: A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996; 335(7): 468-474.
79. Hubina E., Góth M., Korbonits M.: Ghrelin--a hormone with multiple functions. *Orv Hetil.* 2005; 146(25): 1345-1351.
80. Hui L., Desen W., Zhizhong P. et al.: Expression and Biological Significance of Leptin, Leptin Receptor, VEGF, and CD34 in Colorectal Carcinoma. *Cell Biochem Biophys.* 2011; 60(3): 241-244.
81. Isgaard J., Barlund A., Johansson I.: Cardiovascular effects of ghrelin and growth hormone secretagogues. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2008; 8(2): 133-137.

82. Isgaard J., Granata R.: Ghrelin in cardiovascular disease and atherogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 340(1): 59-64.
83. Isomoto H., Ueno H., Saenko VA. et al.: Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastric and plasmaghrelin dynamics in humans. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(8): 1711-1720.
84. Itoh T., Nagaya N., Yoshikawa M. et al: Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(8): 879-882.
85. James RJ., Drewett RF., Cheetham TD.: Low cord ghrelin levels in term infants are associated with slow weight gain over the first 3 months of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(8): 3847-3850.
86. Jarocka-Cyrta E., Kasacka I., Kaczmarski M.: The ghrelin-positive cells number is increased in duodenum in children with celiac disease. *J Endocrinol Invest.* 2010; 33(3): 165-170.
87. Jasińska A., Bobilewicz D., Mach U.: Białko C reaktywne jako laboratoryjny wskaźnik zakażenia u noworodków. *Pediatr Pol.* 1996; 7: 595-598.
88. Joram N., Boscher C., Denizot S. et al.: Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91(1): F65-66.
89. Kaiya H., Miyazato M., Kangawa K. et al.: Ghrelin: a multifunctional hormone in non-mammalian vertebrates. *Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2008; 149(2): 109-128.
90. Kamiński P., Barcz E.: Wybrane aspekty farmakoterapii w ciąży. *Nowa Med.* 8/2000.
91. Kamyabi Z., Mansouri G., Azizzian F.: Serum leptin level in the first trimester in ectopic versus normal pregnancies. *Saudi Med J.* 2011; 32(4): 376-378.
92. Karakosta P., Chatzi L., Plana E. et al.: Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Perinat Epidemiol.* 2011; 25(2): 150-163.
93. Kemp BA., Howell NL., Gray JT. et al.: Intrarenal ghrelin infusion stimulates distal nephron-dependent sodium reabsorption in normal rats. *Hypertension.* 2011; 57(3): 633-639.
94. Kiess W., Siebler T., Englaro P. et al.: Leptin as a metabolic regulator during fetal and neonatal life and in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998; 11(4): 483-496.
95. King JA., Miyashita M., Wasse LK., Stensel DJ.: Influence of prolonged treadmill running on appetite, energy intake and circulating concentrations of acylated ghrelin. *Appetite.* 2010; 54(3): 492-498.
96. Kitamura S., Yokota I., Hosoda H. et al.: Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(11): 5473-5477.

97. Koistinen HA, Koivisto VA., Andersson S. et al.: Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(10): 3328-3330.
98. Kojima M., Ida T., Sato T.: Structure of mammalian and nonmammalian ghrelins. *Vitam Horm.* 2008; 77: 31-46.
99. Kojima M., Kangawa K.: Structure and function of ghrelin. *Results Probl Cell Differ.* 2008; 46: 89-115.
100. Kopyra P., Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K.: Przydatność oznaczenia PCT, IL-6 oraz CRP w prognozowaniu zakażenia wewnątrzrodniowego i stanu noworodka u ciężarnych z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych. *Ginekol Pol.* 2010; 81: 336-341.
101. Kordek A., Torbé A., Czajka R.: Maternal venous procalcitonin levels do not correlate with umbilical cord blood and venous blood concentrations in the neonate. *J Perinat Med.* 2006; 34(6): 462-465.
102. Kotunia A., Zabielski R.: Ghrelin in the postnatal development of the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57 (Suppl. 5): 97-111.
103. Kovavisarach E., Vichairpruck M., Kanjarahareutai S.: Risk factors related to asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *J Med Assoc Thai.* 2009; 92(5): 606-610.
104. Kozakowski J., Rabijewski M., Zgliczyński W.: Decrease in serum ghrelin levels in patients with acromegaly normalize after successful surgical treatment. *Endokrynol Pol.* 2005; 56(6): 862-870.
105. Krsek M., Rosická M., Haluzík M. et al.: Plasma ghrelin levels in patients with short bowel syndrome. *Endocr Res.* 2002; 28(1-2): 27-33.
106. Ku IA., Farzaneh-Far R., Vittinghoff E. et al.: Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Atherosclerosis.* 2011; 217(2): 503-508.
107. Kucheria R., Dasgupta P., Sacks SH. et al.: Urinary tract infections: New insights into a common problem. *Postgrad Med J.* 2005; 81: 83-86.
108. Kulik-Rechberger B., Mora Janiszewska O.: Znaczenie greliny, hormonu wzrostu i insulinopodobnych czynników wzrostu w rozwoju płodu. *Endokrynol Pediatr.* 8/2009; 3(28): 39-44.
109. Kulik-Rechberger B., Mora Janiszewska O.: Stężenia greliny i insuliny w surowicy krwi matek i krwi pępowinowej a parametry urodzeniowe noworodków. *Endokrynol Pediatr.* 10/2011; 1(34): 9-16.
110. Kwan RO., Cureton E., Dozier K. et al.: Ghrelin decreases microvascular leak during inflammation. *J Trauma.* 2010; 68(5): 1186-1191.
111. Kwias Z.: Zakażenia układu moczowego. *Przew Lek.* 2002; 5: 43-46.
112. Lacour AG., Gervaix, Zamora SA. et al.: Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr.* 2001; 160(2): 95-100.

113. Lagrand WK., Visser CA., Hermens WT. et al.: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*. 1999; 100: 96-102.
114. Lambert E., Lambert G., Ika-Sari C. et al: Ghrelin modulates sympathetic nervous system activity and stress response in lean and overweight men. *Hypertension* 2011; 58(1): 43-50.
115. Laml T., Preyer O., Schulz-Lobmeyr I. et al.: Umbilical venous leptin concentration and gender in newborns. *J Soc Gynecol Investig*. 2001a; 8(2): 94-97.
116. Laml T., Hartmann BW., Ruecklinger E. et al.: Maternal serum leptin concentrations do not correlate with cord blood leptin concentrations in normal pregnancy. *J Soc Gynecol Investig*. 2001b; 8(1): 43-47.
117. Lanzini A., Magni P., Petroni ML. et al.: Circulating ghrelin level is increased in coeliac disease as functional dyspepsia and reverts to normal during gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(7): 907-913.
118. Lau CH., Muniandy S.: Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IR-AR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011; 10(1): 8.
119. Lányi E., Várnagy A., Kovács KA. et al.: Ghrelin and acyl ghrelin in preterm infants and maternal blood: relationship with endocrine and anthropometric measures. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158(1): 27-33.
120. Le J., Briggs GG., McKeown A., Bustillo G.: Urinary tract infections during pregnancy. *Ann of Pharmacotherapy* 2004; 38:1692-1701.
121. Lee ES., Yoon YS., Park CY. et al.: Eradication of *Helicobacter pylori* increases ghrelin mRNA expression in the gastric mucosa. *J Korean Med Sci*. 2010; 25(2): 265-271.
122. Leite-Moreira AF., Rocha-Sousa A., Henriques-Coelho T.: Cardiac, skeletal, and smooth muscle regulation by ghrelin. *Vitam Horm*. 2008; 77: 207-238.
123. Lepercq J., Cauzac M., Lahlou N. et al.: Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes*. 1998; 47(5): 847-850.
124. Lepercq J., Challier JC., Guerre-Millo M. et al: Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(6): 2409-2413.
125. Lepercq J., Guerre-Millo M., André J. et al.: Leptin: a potential marker of placental insufficiency. *Gynecol Obstet Invest*. 2003; 55(3): 151-155.
126. Li ZF., Guo ZF., Yang SG. et al.: Circulating ghrelin and ghrelin to obestatin ratio are low in patients with untreated mild-to-moderate hypertension. *Regul Pept*. 2010; 165(2-3): 206-209.
127. Linnemann K., Malek A., Sager R. et al.: Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(11): 4298-4301.
128. Liuzzo G. Rizzello V.: C-reactive protein and primary prevention of ischemic heart disease. *Clin Chim Acta*. 2001; 311(1): 45-48.

129. Ljubić A., Cvetković M., Sulović V. et al: How congenital cytomegalovirus infection changes insulin and glucose homeostasis in affected fetuses. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1997; 24(3): 149-151.
130. Lohsoonthorn V., Qiu C., Williams MA.: Maternal serum C-reactive protein concentrations in early pregnancy and subsequent risk of preterm delivery. *Clin Biochem.* 2007; 40(5-6): 330-335.
131. Lucas MJ., Cunningham FG.: Urinary infection in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1993; 36: 855-868.
132. Mabie WC., Barton JR., Sibai B.: Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997;90: 553-556.
133. Maffei M., Halaas J., Ravussin E. et al.: Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1(11): 1155-1161.
134. Makino Y., Hosoda H., Shibata K. et al: Alteration of plasma ghrelin levels associated with the blood pressure in pregnancy. *Hypertension.* 2002; 39(3): 781-784.
135. Marchesini G., Pagotto U., Bugianesi E. et al.: Low Ghrelin Concentrations in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Are Related to Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12): 5674-5679.
136. Marchini G., Berggren V., Dijlali-Merzoug R., Hansson LO.: The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant. *Acta Paediat.* 2000; 89(9): 1082-1086.
137. Martin-Denavit T., Monneret G., Labaune JM. et al.: Usefulness of procalcitonin in neonates at risk for infection. *Clin Chem.* 1999; 45(3): 440-441.
138. Maruna P., Nedelníková K., Gürlich R.: Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000; 49 (Suppl 1): S57-61.
139. Masuzaki H., Ogawa Y., Sagawa N. et al.: Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med.* 1997; 3(9): 1029-1033.
140. Mathew R.: Pulmonary hypertension: current therapy and future prospects. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2011; 9(3): 165-182.
141. Maymó JL., Pérez AP., Gambino YP. et al.: Review: Leptin gene expression in the placenta--regulation of a key hormone in trophoblast proliferation and survival. *Placenta.* 2011; 32 (Suppl. 2): 146-153.
142. McGaffin KR., Witham WG., Yester KA. et al.: Cardiac-specific leptin receptor deletion exacerbates ischaemic heart failure in mice. *Cardiovasc Res.* 2011; 89(1): 60-71.
143. McGready R., Wuthiekanun V., Ashley EA. et al.: Diagnostic and treatment difficulties of pyelonephritis in pregnancy in resource-limited settings. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 83(6): 1322-1329.
144. McGuinness OP.: Defective glucose homeostasis during infection. *Annu Rev Nutr.* 2005; 25: 9-35.

145. Meisner M., Tschaikowsky K., Schmidt J., Schuttler J.: Procalcitonin – indications for a new diagnostic parameter of severe bacterial infection and sepsis in transplantation, immunosuppression and cardiac assist devices. *Cardiovasc. Engineering*. 1996; 1: 67-75.
146. Michaił MS., Anyaegbunam A.: Lower urinary tract dysfunction in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1995; 50: 675-683.
147. Milke García Mdel P.: Ghrelin: beyond hunger regulation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2005; 70(4): 465-474.
148. Millar LK., Cox SM.: Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am*. 1997; 11(1): 13-26.
149. Milosević VLj., Stevanović DM., Nesić DM. et al.: Central effects of ghrelin on the adrenal cortex: a morphological and hormonal study. *Gen Physiol Biophys*. 2010; 29(2): 194-202.
150. Mirzaie F., Rahimi-Shorbaf F., Hossian Kazeronie A.: Association of maternal serum C-Reactive Protein levels with severity of preeclampsia. *Acta Medica Iranica* 2009; 47(4): 293-296.
151. Mise H., Sagawa N., Matsumoto T. et al.: Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(9): 3225-3229.
152. Misra M., Tsai PM., Mendes N. et al.: Increased carbohydrate induced ghrelin secretion in obese vs. normal-weight adolescent girls. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(9): 1689-1695.
153. Mistry T., Digby JE., Desai KM., Randeve HS.: Obesity and prostate cancer: a role for adipokines. *Eur Urol*. 2007; 52(1): 46-53.
154. Mold C., Gewurz H., Du Clos TW.: Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology*. 1999; 42(1-3): 23-30.
155. Naharci MI., Bolu E., Karadurmus N., Basaran Y.: The relationship between ghrelin levels and insulin resistance in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism at diagnosis and after therapy. *Endokrynol Pol*. 2010; 61(4): 351-358.
156. Nakahara K., Nakagawa M., Baba Y. et al.: Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology*. 2006; 147(3): 1333-1342.
157. Nakahara K., Okame R., Katayama T. et al.: Nutritional and environmental factors affecting plasma ghrelin and leptin levels in rats. *J Endocrinol*. 2010; 207(1): 95-103.
158. Nakonieczny M., Łukaszuk K., Kusiak E. et al.: Stężenie leptyny u kobiet w ciąży niepowikłanej i powikłanej cukrzycą ciążową (GDM). *Diabetol Dośw Klin*. 2003; 3(5): 425-431.
159. Narishima R., Yamasaki M., Hasegawa S. et al.: Leptin controls ketone body utilization in hypothalamic neuron. *Neurosci Lett*. 2011; 490(3): 185-190.
160. Nicolle LE.: Asymptomatic bakteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am*. 2003; 17(2): 367-394.

161. Nijsten MW., Olinga P., de Vries EG. et al.: Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med.* 2000; 28(2): 586-588.
162. Nikolopoulos D., Theocharis S., Kouraklis G.: Ghrelin's role on gastrointestinal tract cancer. *Surg Oncol.* 2010; 19(1): e2-e10.
163. Oberhoffer M., Vogelsang H., Jäger L., Reinhart K.: Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content. *J Crit Care.* 1999; 14(1): 29-33.
164. O'Neill WJ., Jordan MH., Lewis MS., Snider RH Jr. et al.: Serum calcitonin may be a marker for inhalation injury in burns. *J Burn care Rehabil.* 1992; 13(6): 605-616.
165. Ong KK., Ahmed ML., Sherriff A. et al.: Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(3): 1145-1148.
166. Otero M., Nogueiras R., Lago F. et al.: Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rats. *Rheumatology (Oxf).* 2004; 43(3): 306-310.
167. Otto B., Cuntz U., Fruehauf E. et al.: Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 2001; 145(5): 669-673.
168. Ovalle A., Levancini M.: Urinary tract infections in pregnancy. *Curr Opin Urol.* 2001; 11: 55-59.
169. Paccolat C., Harbarth S., Courvoisier D. et al.: Procalcitonin levels during pregnancy, delivery and postpartum. *J Perinat Med.* 2011; 39(6): 679-683.
170. Pardini AW., Nguyen HT., Figlewicz DP. et al.: Distribution of insulin receptor substrate-2 in brain areas involved in energy homeostasis. *Brain Res.* 2006; 1112(1): 169-178.
171. Patterson TF., Andriole VT.: Bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am.* 1987; 1: 807-822.
172. Pepys MB., Hirschfield GM.: C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111(12): 1805-1812.
173. Petridou ET., Sergentanis TN., Antonopoulos CN. et al.: Insulin resistance: an independent risk factor for lung cancer? *Metabolism.* 2011; 60(8): 1100-1106.
174. Pieper L., Dirmaier J., Klotsche J. et al.: Longitudinal associations between depressive symptoms and type 2 diabetes and their impact on mortality in primary care patients. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2011; 54(1): 98-107.
175. Pitiphat W., Gillman MW., Joshipura KJ. et al: Plasma C-Reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 2005; 162(11): 1108-1113.
176. Proulx K., Richard D., Walker CD.: Leptin regulates appetite-related neuropeptides in the hypothalamus of developing rats without affecting food intake. *Endocrinology.* 2002; 143(12): 4683-4692.

177. Przybyła J., Sosnowski M.: Ostre i przewlekłe zakażenia dróg moczowych – diagnostyka i leczenie. *Przew Lek.* 2008; 4: 71-77.
178. Pusztai P., Sarman B., Ruzicska E. et al.: Ghrelin: a new peptide regulating the neurohormonal system, energy homeostasis and glucose metabolism. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(5): 343-352.
179. Rafeey M., Ouladsahebmadarek E., Rashtchizadeh N. et al.: Correlation between maternal and cord blood leptin and fetal growth. *Afr J Biotechnol.* 2007; 6(17): 2023-2027.
180. Rhie YJ., Lee KH., Chung SC. et al.: Effects of body composition, leptin, and adiponectin on bone mineral density in prepubertal girls. *J Korean Med Sci.* 2010; 25(8): 1187-1190.
181. Ridker PM., Cushman M., Stampfer MJ. et al.: Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336: 973-979
182. Ridker PM., Cushman M., Stampfer MJ. et al.: Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation.* 1998; 97: 425-428.
183. Ridker PM.: High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit. *Am Heart J.* 2004; 148(1 Suppl): S19-26.
184. Robak-Chołubek D., Sobstyl M., Tkaczuk-Włach J., Jakiel G.: Zakażenia dróg moczowych wśród kobiet. *Prz Menopauz.* 2008; 4: 231-234.
185. Romanik M., Martirosian G.: Częstość występowania, kryteria diagnostyczne i następstwa bakteryjnego zakażenia pochwy u kobiet ciężarnych. *Przeł Epidemiol.* 2004; 58: 547-553.
186. Sakkinen P., Abbott RD., Curb JD. et al.: C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol.* 2002; 55: 445-451.
187. Schieve LA., Handler A., Hershow R. et al.: Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health.* 1994 March; 84(3): 405-410.
188. Schnarr J., Smaill F.: Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest.* 2008; 38 (Suppl. 2): 50-57.
189. Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A.: Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2002; 51: 1-22.
190. Schwenke DO., Gray EA., Pearson JT. et al.: Exogenous ghrelin improves blood flow distribution in pulmonary hypertension-assessed using synchrotron radiation microangiography. *Pflugers Arch.* 2011; 462(3): 397-406.

191. Semczuk-Sikora A., Krzyżanowski A., Semczuk M. et al.: Ocena poziomu leptyny w surowicy krwi kobiet z preeklampsją i opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego płodu. *Probl Hig Epidemiol* 2011; 92(3): 504-507.
192. Sheffield JS.: Sepsis and septic shock in pregnancy. *Crit Care Clin.* 2004; 20(4): 651-660.
193. Sikora JP., Kwiatkowska R.: Przydatność kliniczna oznaczania stężenia białka C-reaktywnego i prokalcytoniny w diagnostyce i monitorowaniu zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej. *Alergia Astma Immunol.* 2005; 10(2): 63-68.
194. Simon L., Gauvin F., Amre DK. et al.: Serum procalcitonin and C-Reactive protein levels as markers of bacterial infection: a Systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(2): 206-217.
195. Sivan E., Whittaker PG., Sinha D. et al.: Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179(5): 1128-1132.
196. Smail F., Vazquez JC.: Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 2: CD000490.
197. Smerieri A., Petraroli M., Ziveri MA. et al.: Effects of Cord Serum Insulin, IGF-II, IGFBP-2, IL-6 and Cortisol Concentrations on Human Birth Weight and Length: Pilot Study. *PLoS One.* 2011; 6(12): e29562.
198. Somogyi V., Gyorffy A., Scalise TJ. et al.: Endocrine factors in the hypothalamic regulation of food intake in females: a review of the physiological roles and interactions of ghrelin, leptin, thyroid hormones, oestrogen and insulin. *Nutr Res Rev.* 2011; 22: 1-23.
199. Sone M., Osamura RY.: Leptin and the pituitary. *Pituitary.* 2001; 4(1-2): 15-23.
200. Soriano-Guillén L., Barrios V., Chowen JA. et al.: Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr.* 2004; 144(1): 30-35.
201. Soukas A., Cohen P., Socci ND., Friedman JM.: Leptin-specific patterns of gene expression in white adipose tissue. *Genes Dev.* 2000; 14(8): 963-980.
202. Stamm WE, Raz R.: Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis.* 1999; 28(4): 723-725.
203. Stanley S., Wynne K., McGowan B., Bloom S.: Hormonal Regulation of Food Intake. *Physiol Rev.* 2005; 85(4): 1131-1158.
204. Sung KC., Kim SH.: Interrelationship between Fatty Liver and Insulin Resistance in the Development of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(4):1093-1097.
205. Szalek E., Tomczak H., Kamińska A. et al.: Zapobieganie nieskutecznej antybiotykoterapii. *Farm Współ.* 2010; 3: 82-86.
206. Śledzińska M., Liberek A., Kamińska B.: Hormony tkanki tłuszczowej a otyłość u dzieci i młodzieży. *Med Wieku Rozw.* 2009; 13(4): 244-251.

207. Tan TC., Devendra K., Tan LK., Tan HK.: Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. *Singapore Med J.* 2006; 47(5): 361-366.
208. Tanaka M., Naruo T., Muranaga T. et al.: Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146(6): 1-3.
209. Taouis M., Chen JW., Daviaud C. et al.: Cloning the chicken leptin gene. *Gene* 1998; 208(2): 239-242.
210. Tham E., Liu J., Innis S. et al.: Acylated ghrelin concentrations are markedly decreased during pregnancy in mothers with and without gestational diabetes: relationship with cholinesterase. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296(5): E1093-1100.
211. Tjoa ML., van Vugt JM., Go AT. et al.: Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol.* 2003; 59: 29-37.
212. Towers CV., Kaminskas CM., Garite TJ. et al.: Pulmonary injury associated with antepartum pyelonephritis: can patients at risk be identified? *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164 (4): 974-978.
213. Van Belle TL., Coppieters KT., Von Herrath MG.: Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev.* 2011; 91(1): 79-118.
214. van Rossum AM., Wulkan RW., Oudesluys-Murphy AM.: Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(10): 620-630.
215. Varvarigou A., Mantzoros CS., Beratis NG.: Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50(2): 177-183.
216. Vatcheva-Dobrevsky R., Ramshev K.: Application of procalcitonin (PCT) - Q test for early detection of bacteremia and sepsis. *Biotechnol. & Biotechnol. Eq.* 2004; 18(2): 177-184.
217. Verhagen LA., Luijendijk MC., Adan RA.: Leptin reduces hyperactivity in an animal model for anorexia nervosa via the ventral tegmental area. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011; 21(3): 274-281.
218. Walker HK., Hall WD., Hurst JW., editors.: *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 136.
219. Wanic-Kossowska M., Szczepańska A.: Problemy nefrologiczne u kobiet w ciąży. *Przew Lek.* 2009; 5: 67-73.
220. Wing DA.: Pyelonephritis. *Clin Obstet Gynecol.* 1998; 41(3): 515-526.
221. Wing DA.: Pyelonephritis in pregnancy: treatment options for optimal outcomes. *Drugs.* 2001; 61(14): 2087-2096.
222. Wrodycki W.: Przydatność oznaczania stężenia prokalcytoniny (PCT) w surowicy krwi u chorych diagnozowanych w oddziałach obserwacyjno-zakaźnych. *Przegl Epidemiol.* 2003; 57: 211-219.

223. Yadav VK., Oury F., Tanaka KF. et al.: Leptin-dependent serotonin control of appetite: temporal specificity, transcriptional regulation, and therapeutic implications. *J Exp Med.* 2011; 208(1): 41-52.
224. Yildiz L., Avci B., Ingeç M.: Umbilical cord and maternal blood leptin concentrations in intrauterine growth retardation. *Clin Chem Lab Med.* 2002; 40(11): 1114-1117.
225. Yilmaz Z., Ilcol YO., Ulus IH.: Endotoxin increases plasma leptin and ghrelin levels in dogs. *Crit Care Med.* 2008; 36(3): 828-833.
226. Zhao Y., Shao L., Teng L. et al.: Relationship between plasma ghrelin levels and insulin resistance and blood pressure in octogenarians. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2010; 30(3): 307-311.

10. Streszczenie

Infekcje dolnych dróg moczowych, tj. cewki moczowej i pęcherza moczowego, dotykają co piątą kobietę przy czym u około 25% zakażeń ma charakter. Zazwyczaj źródłem infekcji są bakterie jelitowe – *Escherichia coli*, bądź nieszkodliwe w normalnych warunkach bakterie bytujące w okolicy przedsionka pochwy. Stanem fizjologicznym z którym często wiążą się problemy infekcji dróg moczowych jest ciąża. Największe ryzyko zakażenia dróg moczowych w ciąży statystycznie, istnieje pomiędzy 9 a 17 tygodniem ciąży.

W grupie ciężarnych, u których stwierdza się w drugim lub trzecim trymestrze ciąży odmiedniczkowe zapalenie nerek, częściej dochodzi do porodów przedwczesnych, porodów dzieci o niskiej masie urodzeniowej, dzieci z wrodzonymi infekcjami wewnątrzmacicznymi.

Jednym z najczęściej oznaczanych w warunkach klinicznych immunologicznych wykładników infekcji i stanu zapalnego jest białko C-reaktywne (CRP). Jest to białko należące do tzw. białek ostrej fazy. Białko C-reaktywne bierze udział w odpowiedzi immunologicznej, ponieważ ułatwia wiązanie dopełniacza, ułatwiając tym samym opsonizację i fagocytozę czynnika infekcyjnego oraz moduluje funkcję granulocytów i monocytów. Oznaczenie stężenia CRP wykorzystuje się w monitorowaniu przebiegu lub zagrożenia (np. po operacjach chirurgicznych) chorobami zapalnymi (zakażenie bakteryjne lub wirusowe), u pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi (np. choroby reumatyczne) oraz niektórych nowotworów. W ostatnich latach w praktyce klinicznej najczęściej stosowanym biochemicznym wykładnikiem infekcji jest bez wątpienia prokalcytonina (PCT). PCT jest białkiem o masie cząsteczkowej 13 kilodaltonów, zbudowanym ze 116 reszt aminokwasowych. W wyniku ostrej reakcji zapalnej PCT uwalniana jest do krwi. Poziom PCT wydaje się odzwierciedlać stan kliniczny pacjenta, oraz stopień aktywacji jego układu immunologicznego. Pomimo wielu niejasności w mechanizmach biochemicznych powodujących wzrost stężenia w surowicy prokalcytonina jest wybiórczym i wysoce specyficznym wskaźnikiem infekcji bakteryjnej. Szczególnie ważne z medycznego punktu widzenia jest utrzymanie prawidłowego bilansu energetycznego organizmu w stanach chorobowych. Regulacja bilansu energetycznego organizmu człowieka jest procesem złożonym. Uczestniczą w nim zarówno czynniki zewnętrzne, takie jak uwarunkowania kulturowe, społeczne, stres czy sam zapach, wygląd i smak pokarmu, jak i czynniki wewnętrzne: neuropeptydy, hormony przewodu pokarmowego i tkanki tłuszczowej. Trzy najważniejsze z nich to grelina, leptyna i insulina. Ghrelina jest 28-aminokwasowym peptydem wytwarzanym przez komórki żołądka oraz jelita cienkiego i grubego. Jest ona naturalnym ligandem

receptorów dla tzw. substancji pobudzających wydzielanie hormonu wzrostu (*growth hormone secretagogues* – GHS), które działają niezależnie od hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH). Badania na zwierzętach wykazały, że w trakcie życia płodowego grelina uczestniczy w mechanizmach programowania do utrzymania prawidłowej równowagi energetycznej organizmu takich jak: dojrzewanie komórek beta, wysp trzustkowych, szlaków oreksygenicznych czy adipogenezy. Duża grupa związków biorących udział w regulacji homeostazy energetycznej to czynniki anoreksygeniczne. Najlepiej poznanym przedstawicielem tej grupy czynników regulujących jest leptyna. W ostatnich latach ukazało się szereg prac wskazujących że leptyna odgrywa również rolę w procesach rozrodczych u człowieka. Zaobserwowano znamienne spadki stężenia leptyny u wcześniaków. Wyniki te sugerują udział leptyny w rozwoju wewnątrzmacicznym płodu. Wydaje się, że leptyna może być potencjalnym markerem niewydolności łożyska. Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy masą urodzeniową a stężeniem leptyny u noworodka. Kolejnym jak nie najważniejszym regulatorem gospodarki energetycznej jest insulina. Insulina jest hormonem spichrzeniowym sprawia, że nadmiar substancji energetycznych jest transportowany do miejsca ich magazynowania. Ułatwia ona transport glukozy do komórek, a pod wpływem jej działania w komórkach insulino zależnych transportery dla glukozy GLUT 1-5 ulegają przemieszczeniu z cytoplazmy do błony komórkowej. Hormon ten zwiększa także transport aminokwasów do komórek, zwiększa aktywność pompy sodowo potasowej, pobudza działanie heksokinazy wpływając na proces glikogenogenezy, hamując jednocześnie proces glukoneogenezy. Insulina wzmaga lipogenezę z glukozy i octanów, a z drugiej strony hamuje mobilizację i uwalnianie kwasów tłuszczowych z adipocytów hamując lipazę i cyklazę adenylową.

Założenia pracy

Zaburzenia funkcji łożyska mogą być związane z zaburzeniami jego gospodarki energetycznej. Najważniejszymi czynnikami hormonalnymi regulującymi gospodarkę energetyczną u człowieka są: grelina, leptyna, insulina. Infekcja układu moczowego w ciąży może zaburzać prawidłową funkcję łożyska. Biochemicznymi wykładnikami infekcji układu moczowego są: CRP, prokalcytonina. W związku z powyższym postanowiono ocenić najważniejsze czynniki endokrynne odpowiedzialne ze homeostazę energetyczną takie jak: grelina, leptyna i insulina w wybranych stanach klinicznych. Należy zaznaczyć, że wymienione czynniki endokrynne mają również istotny wpływ na bilans energetyczny i prawidłowy rozwój płodu.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena wpływu infekcji dróg moczowych matki w III trymestrze ciąży, na poziom czynników regulujących gospodarkę energetyczną we krwi matki i łożysku.

Materiał i metodyka pracy

Badania przeprowadzone zostały na pacjentkach rodzących Szpitala Powiatowego w Jarocinie po przebyciu infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży oraz grupie kontrolnej. Markery infekcji (CRP, prokalcytoninę) oznaczono: 1) w trakcie trwania zakażenia układu moczowego, 2) w czasie porodu. Hormony regulujące homeostazę energetyczną (grelina, insulina, leptyna) oznaczono w trakcie porodu: 1) we krwi żyłnej matki, 2) we krwi żyłnej łożyska Kryteria wykluczenia z badania: - wiek poniżej 18 roku i powyżej 35 roku życia, - ciąża mnoga, - nieprawidłowe BMI (na początku ciąży), - współistniejące patologie :a) cukrzyca, b) nadciśnienie, c) choroby nerek

Krew żylną i pępowinową pobierano w trakcie porodu siłami natury. Stężenie leptyny i insuliny oznaczano metodą ELISA. Analizy wykonano w Katedrze Fizjologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Analizy biochemiczne stężenia greliny wykonano w Katedrze Fizjologii i Biochemii Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu. Pozostałe analizy biochemiczne wykonano w laboratorium Szpitala Powiatowego w Jarocinie w trakcie hospitalizacji pacjentek.

Wyniki

W grupie kontrolnej kobiet średnie stężenie CRP wynosiło $4,3 \pm 3,1$ mg/l. Wartości CRP u kobiet z infekcją układu moczowego wahały się w przedziale od 60 ± 33 mg/l do 133 ± 60 mg/l. Stężenie prokalcytoniny u kobiet bez objawów infekcji miało wartości poniżej 0,5 ng/ml. W pozostałych badanych grupach stężenie prokalcytoniny wynosiło odpowiednio $1,2 \pm 0,46$ ng/ml, $3,8 \pm 0,7$ ng/ml do $7,3 \pm 1,8$ ng/ml. Średnie stężenie greliny oznaczone w trakcie porodu w grupie matek bez objawów infekcji wynosiło $414,25 \pm 25,56$ pg/ml i było istotnie wyższe w porównaniu ze średnimi stężeniami greliny zarejestrowanymi u ciężarnych z lekką, średnią i ciężką postacią infekcji układu moczowego, u których stężenia te mieściły się w przedziale od $275,17 \pm 55,62$ pg/ml do $357,25 \pm 40,03$ pg/ml. Wartości stężeń insuliny w trakcie porodu u ciężarnych z grupy kontrolnej wynosiły $9,63 \pm 4,12$ μ IU/ml. U ciężarnych z przebytą infekcją układu moczowego średnie wartości stężenia insuliny w chwili porodu różniły się od stężenia tego hormonu u matek bez zakażenia i w zależności od ciężkości infekcji wynosiły odpowiednio $12,24 \pm 2,39$ μ IU/ml, $16,43 \pm 3,11$ μ IU/ml i $20,63 \pm 3,16$ μ IU/ml. W surowicy krwi

kobiet rodzących bez przebytej infekcji dróg moczowych średnie stężenie leptyny wynosiło $11,98 \pm 2,99$ ng/ml. U pozostałych pacjentek stężenie leptyny w trakcie porodu mieściło się w granicach $6,78 \pm 2,56$ ng/ml – $11,53 \pm 2,96$ ng/ml i było najniższe w grupie ciężarnych z ciężkim zakażeniem. Średnie stężenie CRP u kobiet rodzących bez objawów infekcji w III trymestrze ciąży wynosiło $3,52 \pm 1,12$ mg/l. W pozostałych grupach kobiet, które przebyły infekcję układu moczowego średnie stężenia CRP w chwili porodu wynosiły od $5,56 \pm 3,24$ mg/l do $8,53 \pm 6,89$ mg/l. Zarówno w grupie pacjentek bez objawów infekcji, jak i w grupach kobiet z przebytą infekcją układu moczowego wartości stężenia prokalcytoniny oznaczone w trakcie porodu były prawidłowe i wynosiły $\leq 0,5$ ng/ml. Stwierdzono statystycznie istotne różnice między stężeniami greliny we krwi pępowinowej płodów matek z infekcją układu moczowego w porównaniu z ciężarnymi zdrowymi (grupa kontrolna). W grupie kontrolnej średnie stężenie greliny we krwi pępowinowej wynosiło $261,00 \pm 49,93$ pg/ml. W pozostałych grupach badanych obserwowano obniżone stężenia tego hormonu względem grupy bez objawów infekcji. Niższe stężenia wynosiły odpowiednio $239,33 \pm 41,15$ pg/ml, $193,33 \pm 34,26$ pg/ml i $170,25 \pm 34,14$ pg/ml. We krwi pępowinowej noworodków pacjentek z przebytą infekcją układu moczowego stwierdzono istotne obniżenie wartości stężenia insuliny w porównaniu z grupą ciężarnych bez infekcji. Istotnie niższe stężenia insuliny wynosiły od $1,78 \pm 1,07$ μ IU/ml do $4,16 \pm 0,66$ μ IU/ml, podczas gdy w grupie kontrolnej stężenie insuliny równało się średnio $7,27 \pm 1,78$ μ IU/ml. Średnie stężenie leptyny we krwi pępowinowej płodów zdrowych ciężarnych wynosiło $6,40 \pm 0,5$ ng/ml. W pozostałych grupach badanych kobiet stężenia leptyny we krwi pępowinowej ich płodów wynosiły: w grupie z ciężką infekcją $3,85 \pm 1,22$ ng/ml, ze średnią infekcją $5,26 \pm 0,91$ ng/ml, natomiast w grupie z lekką infekcją $7,04 \pm 1,02$ ng/ml. Wartości CRP we krwi pępowinowej nie różniły się istotnie między badanymi grupami kobiet. Zakres średnich stężeń CRP we krwi pępowinowej wynosił od $3,38 \pm 1,44$ mg/l do $3,87 \pm 0,71$ mg/l. Stężenia prokalcytoniny we krwi pępowinowej płodów zdrowych ciężarnych oraz ciężarnych po przebyciu infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży wynosiły $\leq 0,5$ ng/ml. Wykazano dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem CRP i prokalcytoniny w trakcie infekcji dróg moczowych a stężeniami greliny, leptyny i insuliny we krwi pępowinowej w trakcie porodu. Oznaczone współrzędne korelacji są istotne przy $p < 0,05$

Dyskusja

Ze względu na odnotowywaną wysoką częstość występowania infekcji dróg moczowych w ciąży, można uznać, że zakażenia te stanowią obecnie poważny problem zdrowotny, wymagający szybkiej interwencji ze strony lekarza. Nieleczone mogą bowiem prowadzić do licznych powikłań okołoporodowych. Znane są doniesienia o podwyższonym ryzyku niepomyślnego przebiegu ciąży, tj. wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą, przedwczesnego porodu oraz niskiej masy urodzeniowej. Wspomniane skutki zakażeń były badane do tej pory najczęściej, natomiast niewiele jest badań, w których infekcja układu moczowego analizowana była jako czynnik usposabiający do zaburzeń gospodarki energetycznej płodu i organizmu matki, predysponujący również do zaburzeń funkcji łożyska.

W niniejszej pracy skupiono się na ocenie stężenia dwóch markerów biochemicznych wykorzystywanych obecnie najczęściej do rozpoznawania i prognozowania istniejącego w organizmie zakażenia, tj. białka C-reaktywnego (CRP) oraz prokalcytoniny (PCT). W niniejszych badaniach wartości stężeń prokalcytoniny wykorzystano jako wskaźniki stopnia zaawansowania infekcji. Wartości te stanowiły podstawę do zakwalifikowania badanych kobiet ciężarnych do poszczególnych grup badanych, tj. grupy ciężarnych z zakażeniem lekkim, (średnie stężenie 1,23 ng/ml), średnim (3,88 ng/ml) oraz ciężkim (7,29 ng/ml)

W pracy mojej podjąłem próbę oceny zależności pomiędzy przedstawionymi markerami infekcji a hormonami odpowiedzialnymi za regulację homeostazy energetycznej ustroju. Uzyskane wyniki miały wyjaśnić, czy infekcja dróg moczowych matki w III trymestrze ciąży wpływa na stężenie leptyny, greliny oraz insuliny u matki i płodu, przypuszczając, iż nieprawidłowości w wydzielaniu tych hormonów mogą nieść ze sobą ryzyko zaburzeń funkcji łożyska. Biorąc pod uwagę, iż łożysko uczestniczy w metabolizmie leptyny, można wnioskować, iż patologie tego narządu mogą potencjalnie wpływać na zachowanie się tego hormonu. W niniejszych badaniach podjęto również próbę oceny dwóch pozostałych czynników regulujących gospodarkę energetyczną, tj. greliny i insuliny, dokonując analizy profilu ich wydzielania zarówno w czasie ciąży o przebiegu prawidłowym, jak i podczas ciąży powikłanej infekcją układu moczowego. Praca moja miała również na celu ocenę poziomu greliny w kontekście potencjalnych zmian w sekrecji tego peptydu pod wpływem infekcji układu moczowego matki. Obserwacje własne pokazały, że stężenia greliny różniły się istotnie między grupami matek. Średnie stężenie greliny w surowicy krwi matek bez przebytej infekcji dróg moczowych było istotnie wyższe w porównaniu ze średnimi stężeniami greliny zarejestrowanymi u ciężarnych z lekką, średnią i ciężką postacią infekcji układu moczowego. Ponadto stwierdzone zostały istotne różnice w stężeniu tego hormonu we

krwi pępowinowej w zależności od obecności infekcji u matki lub jej braku. Wykazano istotnie niższe stężenie greliny we krwi pępowinowej dzieci matek ze średnią i ciężką postacią zakażenia niż matek bez przebytego zakażenia. Na podstawie własnych badań można zatem hipotetycznie wnioskować, iż w miarę zaawansowania infekcji stężenie greliny obniża się zarówno w surowicy krwi matek, jak i krwi pępowinowej, co może potencjalnie skutkować zaburzeniami wzrastania płodu. Kluczowe znaczenie w metabolizmie ciężarnej odgrywa, obok leptyny i greliny, również insulina, która działając na poziomie komórkowym, promuje wychwyt substancji odżywczych do płodu i przez to wpływa na jego rozwój. W badaniach własnych, porównując stężenia insuliny stwierdzono, że we krwi matek bez przebytej infekcji dróg moczowych oraz we krwi pępowinowej ich potomstwa stężenia insuliny miały zbliżone wartości (9,63 μ IU/ml vs 7,27 μ IU/ml). Natomiast istotne różnice pomiędzy stężeniem leptyny we krwi pępowinowej a jej stężeniem we krwi matek zaobserwowano w grupie ciężarnych po przebytych zakażeniu. W tej grupie (niezależnie od stopnia zaawansowania infekcji) wykazano istotnie niższe stężenia insuliny we krwi pępowinowej niż we krwi żyłnej matek (w grupie z ciężkim zakażeniem odpowiednio: 2,02 μ IU/ml vs 20,63 μ IU/ml). Ponadto obserwacje własne wykazały, iż stężenia tego hormonu u ciężarnych różniły się istotnie w zależności od ciężkości przebiegu infekcji. U matek ze średnim i ciężkim przebiegiem zakażenia układu moczowego w III trymestrze ciąży stwierdzono istotnie wyższe stężenie insuliny w chwili porodu niż u matek bez zakażenia. Jak wykazano, obecnie brakuje jednoznacznych danych na temat patofizjologii różnorodnych zmian wywołanych przez zakażenia u ciężarnych w powiązaniu z zaburzeniami wydzielania hormonów odpowiedzialnych za regulację gospodarki energetycznej. Zaobserwowane w badaniach zmniejszone stężenia insuliny we krwi pępowinowej noworodków matek po przebytej infekcji układu moczowego w stosunku do noworodków matek z grupy kontrolnej, może wskazywać na zaburzoną czynność wewnątrzwydzielniczą trzustki płodu, co w efekcie przyczyniać się może do hiposekrecji insuliny. Problem ten wydaje się być w rzeczywistości bardziej złożony. Nie ulega wątpliwości, że lepsze zrozumienie mechanizmów regulacji wydzielania kluczowych hormonów odpowiedzialnych za utrzymywanie homeostazy energetycznej ustroju, tj. leptyny, greliny i insuliny oraz ich roli w okresie całej ciąży, zarówno fizjologicznej, jaki i powikłanej infekcją, pozwoli na określenie czy – i w jakim stopniu – zaburzenia w wydzielaniu tych hormonów uczestniczą w patomechanizmie specyficznych patologii ciąży i czy wpływają na późniejszy rozwój dziecka.

Wnioski

1. Przebyta infekcja dróg moczowych matki w III trymestrze ciąży zaburza stężenie hormonów odpowiedzialnych za regulację homeostazy energetycznej łożyska.
2. Istnieją dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem markerów zapalenia w trakcie infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży, a poziomem hormonów regulujących homeostazę energetyczną łożyska.
3. Przebyta infekcja dróg moczowych matki w III trymestrze ciąży nie ma wpływu na stężenie markerów zapalenia we krwi żyłnej matki i krwi pępowinowej w trakcie porodu.

11. Abstract.

Introduction

Every fifth woman suffers from urinary tract infections, namely infections related with the urethra and urinary bladder, whereas as much as 25% of these infections are of recurring character. Intestinal bacteria – *Escherichia coli*, or bacteria present in the vaginal vestibule, which are entirely harmless in normal conditions, most commonly cause infections of this kind. Pregnancy is a physiological condition quite often related with problems caused by urinary tract infections. As far as statistics is concerned, the utmost risk relating the infection of the urinary tract during pregnancy falls between the 9th and 17th week of pregnancy.

Childbearing women, who were diagnosed with pyelonephritis during the second or third trimester of pregnancy, much more often experience preterm labour, give birth to children with low birth weight or children with congenital intraurethral infections.

C-reactive protein (CRP) is one of the exponents indicating immune infections and inflammatory conditions, which is most commonly marked in clinical conditions. This protein is enumerated among the so-called acute phase proteins. C-reactive protein participates in immune response, since it not only facilitates complement binding, and simultaneously eases opsonization and phagocytosis of the infectious agent, but also modulates the functions of granulocytes and monocytes. CRP concentration marking is used in monitoring the course or risk (e.g. after surgical procedures) concerning infectious diseases (bacterial or viral infection) in patients suffering from chronic infectious diseases (such as rheumatic diseases) and certain tumours. Procalcitonin (PCT) undoubtedly stands as the biochemical infection exponent, which is recently most often utilised in clinical practice.

PCT is a 13-kDa protein comprising 116 amino acid residues. PCT is released to blood as a result of acute inflammatory reaction. The PCT level seems to reflect the clinical condition of a patient, as well as the activation level of the patient's immune system. Despite numerous ambiguities in biochemical mechanisms causing its increased concentration in serum, procalcitonin remains to be a selective and highly specific bacterial infection index. What is especially important, as far as the medical point of view is concerned, is maintaining the proper energetic balance of the organism during various medical conditions. Regulation of energetic balance is a complex process. It covers not only external factors, such as cultural

and social conditions, next to stress or the sole smell, look and taste of food, but also internal ones: neuropeptides, not to mention hormones of the alimentary tract and fatty tissue. The three most significant of the above include ghrelin, leptin and insulin. Ghrelin is a 28-amino acid peptide released by cells in the stomach, small bowel and large bowel. It is a natural ligand for receptors of the so-called growth hormone secretagogues (GHS) that act independently of the growth hormone releasing hormone (GHRH). Tests on animals proved that during the foetal life ghrelin participates in programming mechanisms related with maintaining proper energetic balance of the organism, such as: maturing of beta cells, pancreatic islets, orexigenic routes or adipogenesis. Anorexigenic factors stand as a large group of compounds participating in regulation related with energetic homeostasis. Leptin is the most profoundly analysed member within this group. During the last several years a number of theses indicating that leptin also plays a role in human reproductive processes have been published. Researchers observed a noteworthy decrease in leptin concentration among premature babies. These results suggest participation of leptin in intraurethral foetal development. It seems that leptin may be a potential placenta insufficiency marker. What was also indicated is the positive correlation between birth weight and leptin concentration in neonates. Insulin is yet another, if not the most important, energetic balance regulator. Insulin is a storage hormone, which induces the transportation of excessive energetic substances into their storage area. It facilitates glucose transportation to cells and due to its activity in glucose-dependent cells GLUT 1-5 glucose transporters are shifted from the cytoplasm into the cell membrane. This hormone also increases the transport of amino acids to cells, increases the activity of sodium-potassium pump, and by influencing the process of glycogenesis it simultaneously inhibits the process of glucogenesis. Insulin supports lipogenesis from glucose and acetates, and on the other hand it inhibits mobilisation and the release of fatty acids from adipocytes by inhibiting adenyl lipase and cyclase.

Assumptions of the thesis:

Disorders related with placenta functions may be related with impairments in its energetic management. The most important hormonal factors regulating energetic balance in the human organism include: ghrelin, leptin and insulin. Urinary tract infection during pregnancy may impair proper functioning of the placenta. Biochemical exponents of the urinary tract infection include: CRP and procalcitonin. In relation with the above, the thesis was to evaluate the most important endocrine factors responsible for energetic homeostasis, such as: ghrelin, leptin and insulin in selected clinical conditions. It is worth mentioning that

the above-mentioned endocrine factors also pose a significant influence on energetic balance and proper development of the foetus.

The aim of the thesis shall cover: evaluation concerning the influence posed by urinary tract infection of the mother during the third trimester of pregnancy on the level of factors regulating energetic balance in the mother's blood and in the placenta.

Material and methods

The research was conducted on patients giving birth in the District Hospital in Jarocin after infection of the urinary tract during the third trimester of pregnancy, and on a control group. Infection markers (CRP, procalcitonin) were marked: 1) during the course of the urinary tract infection, and 2) when the patient was in labour. Hormones regulating energetic homeostasis (ghrelin, leptin and insulin) were marked during labour: 1) in venous blood of the mother and 2) in venous blood of the placenta. Exclusion criteria included: - age below 18 years old and above 35 years old, - multiple pregnancy, - improper BMI (at the beginning of pregnancy), - coexisting pathologies: a) diabetes, b) hypertension and c) renal diseases.

Venous blood and cord blood were sampled during natural labour. Leptin and insulin concentrations were marked using the ELISA method. Analyses were conducted in the Physiology Department at Karol Marcinkowski Poznań University of Medical Sciences.

Biochemical analyses concerning ghrelin concentration were performed in the Animal Physiology and Biochemistry Department at Poznań University of Life Sciences. Remaining biochemical analyses were conducted in the laboratory of the District Hospital in Jarocin during the patients' hospitalisation.

Results

What concerns the control group of women, the average CRP concentration equalled 4.3 ± 3.1 mg/l. CRP values among women with urinary tract infection ranged between 60 ± 33 mg/l and 133 ± 60 mg/l. Procalcitonin concentration in women without symptoms of infection reached less than 0.5 ng/ml. In the remaining examined groups procalcitonin concentration equalled to 1.2 ± 0.46 ng/ml, 3.8 ± 0.7 ng/ml up to 7.3 ± 1.8 ng/ml respectively. The average ghrelin concentration marked during labour in the group of mothers without symptoms of infection equalled to 414.25 ± 25.56 pg/ml and was considerably higher when compared with average ghrelin concentrations recorded in childbearing women with slight, moderated and

severe forms of urinary tract infection, as in case of these women the above-mentioned concentrations ranged between 275.17 ± 55.62 pg/ml and 357.25 ± 40.03 pg/ml. Insulin concentration values sampled during labour among pregnant women from the control group equalled to 9.63 ± 4.12 μ IU/ml. Whilst, among women who had urinary tract infection, the average insulin concentration at the moment of labour differed from the concentration of this hormone in mothers who did not experience an infection, and depending on the severity of the infection reached 12.24 ± 2.39 μ IU/ml, 16.43 ± 3.11 μ IU/ml and 20.63 ± 3.16 μ IU/ml respectively. The average leptin concentration in serum at the time of labour in women who did not have urinary tract infection reached 11.98 ± 2.99 ng/ml. What concerns remaining patients, leptin concentration during labour ranged between 6.78 ± 2.56 ng/ml and 11.53 ± 2.96 ng/ml, and the lowest values were recorded in the group of women with the most severe infection. Average CRP concentration in women giving birth, who did not have any symptoms of infection during the third trimester of pregnancy, equalled to 3.52 ± 1.12 mg/l. In the other groups of women who had urinary tract infection the average CRP concentration at the time of labour ranged between 5.56 ± 3.24 mg/l and 8.53 ± 6.89 mg/l. Procalcitonin concentration values marked during labour fell within the reference range both in the group of patients without symptoms of infection, and in the groups of patients who experienced a urinary tract infection, and they were ≤ 0.5 ng/ml. Statistically significant differences were stated between ghrelin concentration in cord blood of fetuses in mothers with urinary tract infection when compared with healthy pregnant women (control group). As far as the control group is concerned, the average ghrelin concentration in cord blood was 261.00 ± 49.93 pg/ml. In remaining examined groups, the researchers observed lowered concentration of this hormone when compared with the group not revealing any symptoms of infection. Lower concentration equalled to 239.33 ± 41.15 pg/ml, 193.33 ± 34.26 pg/ml and 170.25 ± 34.13 pg/ml respectively. Cord blood of neonates born by patients who had urinary tract infection revealed considerably lowered insulin concentration when compared with the group of pregnant women without infection. Significantly lowered insulin concentrations ranged between 1.78 ± 1.07 μ IU/ml and 4.16 ± 0.66 μ IU/ml, whereas the average concentration in the control group reached 7.27 ± 1.78 μ IU/ml. The average leptin concentration in cord blood of fetuses of healthy pregnant women equalled to 6.40 ± 0.5 ng/ml. In other groups of examined women, leptin concentrations in cord blood of their fetuses equalled to: in the group with severe infection – 3.85 ± 1.22 ng/ml; in the group with mild infection – 5.26 ± 0.91 ng/ml, whilst in the group with light infection – 7.04 ± 1.02 ng/ml. CRP values in cord blood did not differ significantly between examined groups of women. The scope of average CRP concentrations

in cord blood ranged between 3.38 ± 1.44 mg/l and 3.87 ± 0.71 mg/l. Procalcitonin concentrations in cord blood of foetuses of healthy pregnant women and childbearing women who had urinary tract infection during the third trimester of pregnancy reached ≤ 0.5 ng/ml. The study revealed positive correlations between CRP and procalcitonin concentrations during urinary tract infection and ghrelin, leptin and insulin concentrations in cord blood during labour. Indicated correlation coordinates are significant with $p < 0.05$.

Discussion

Due to the observed high frequency of urinary tract infections during pregnancy, it may be assumed that these infections are currently perceived as a grave health issue, requiring immediate medical intervention. Untreated infections may lead to numerous perinatal complications. There are many reports on increased risk related with the course of pregnancy, namely the occurrence of pregnancy-induced hypertension, preterm labour and low birth weight. The above-mentioned outcomes of infections constituted the most common focus of numerous studies, however, there are only a few studies analysing the urinary tract infection as a factor increasing the risk of energetic balance disorders in the foetus and the mother, and also predisposing to impairments concerning the functioning of the placenta.

This thesis focuses on evaluating concentration of two biochemical markers that are currently most commonly used to diagnose and anticipate the infection existing in the organism, namely C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT). As far as this study is concerned, procalcitonin concentration values were used as infection severity indices. These values constituted the basis for qualifying pregnant women into particular research groups, namely the group of pregnant women with slight (average concentration – 1.23 ng/ml), moderate (3.88 ng/ml) and severe infection (7.29 ng/ml).

In my thesis I have undertaken an attempt to evaluate the dependencies between the presented infection markers and hormones responsible for regulating energetic homeostasis of the system. The obtained results were to explain whether urinary tract infection in the mother during the third trimester of pregnancy poses an influence on leptin, ghrelin and insulin concentration in the mother and in the foetus, according to the suspicion that abnormalities in secreting these hormones may bear the risk of placenta functioning disorders. Taking into consideration the fact that placenta participates in leptin metabolism, it is possible to conclude

that pathologies related with this organ may pose a potential influence on the activity of this hormone. This thesis also undertakes an attempt to evaluate two remaining factors regulating energetic balance, namely ghrelin and insulin, by analysis relating their profiles of secretion, both during uncomplicated pregnancy, as well as during pregnancy complicated with urinary tract infection. My thesis also aimed to evaluate the level of ghrelin in the context of possible changes within the secretion of this peptide under the influence of urinary tract infection of the mother. Individual observations revealed that ghrelin concentrations differed significantly between groups of mothers. The average ghrelin concentration in blood serum among mothers who did not have urinary tract infection was significantly higher when compared with average ghrelin concentration recorded among women with light, moderate and severe forms of urinary tract infection. Furthermore, analyses also revealed significant differences in the concentration of this hormone in cord blood, depending on whether the mother had or did not have the infection. Ghrelin concentration was much lower in cord blood of children born by mothers with moderate and severe forms of infection when compared with mothers who did not experience the infection. Basing on individual studies it is possible to pose a hypothetical conclusion that ghrelin concentration decreases together with development of the infection both in the serum of mother's blood and of cord blood, which may result in possible foetal growth disorders. Insulin, next to leptin and ghrelin, also plays a crucial role in the metabolism of each pregnant woman, as it acts within the cellular level, promotes caption of nutritive substances to the foetus and by the same influences foetal development. Individual studies, based on insulin concentration comparison, lead to the observance that insulin concentration values were similar in the blood of mothers after urinary tract infection and in cord blood of their offspring (9.63 μ IU/ml vs. 7.27 μ IU/ml). On the other hand, leptin concentration values in cord blood and in mothers' blood differed significantly within the group of pregnant women who had urinary tract infection. This group (regardless of the severity of the infection) revealed considerably lower insulin concentration in cord blood than in venous blood of mothers (in the group with severe infection these equalled to: 2.02 μ IU/ml vs. 20.63 μ IU/ml respectively). Furthermore, individual observations revealed that concentrations of this hormone among pregnant women differed significantly depending on the severity of the course of the infection. Among mothers with moderate and severe courses of the infection during the third trimester of pregnancy analyses showed considerably higher insulin concentration at the time of labour than among mothers without infection. As it has been indicated, currently there are no unequivocal data on the pathophysiology of various lesions caused by infections in pregnant women in relation with abnormalities concerning the

secretion of hormones responsible for regulating energetic balance. Decreased insulin concentrations observed during the study in cord blood of newborns born by mothers who had urinary tract infection when compared with neonates born by mothers from the control group, may indicate an impaired intra-secretional activity of foetal pancreas, which as a result may lead to insulin hyosecretion. This problem seems to be more complex. Without doubt, a better understanding of the mechanisms regulating the secretion of crucial hormones responsible for maintaining energetic homeostasis, namely leptin, ghrelin and insulin, as well as their role during the entire pregnancy, both the physiological one, and the one complicated with infection, will make it possible to determine whether – and to what extent – impairments related with the secretion of these hormones participate in the pathomechanism of specific pregnancy pathologies, and whether they pose an influence on the subsequent development of the child.

Conclusions

1. Urinary tract infection of the mother during the third trimester of pregnancy impairs the concentration of hormones responsible for regulating energetic homeostasis within the placenta.
2. There is a correlation between concentration of inflammation markers during urinary tract infection in the third trimester of pregnancy, and the level of hormones regulating energetic homeostasis within the placenta
3. Urinary tract infection of the mother during the third trimester of pregnancy does not pose any influence on the concentration of inflammation markers in venous blood of the mother and in cord blood during labour.

12. Aneks

Tabela 1. Stężenie CRP we krwi ciężarnych w trakcie infekcji

		Stężenie CRP we krwi ciężarnych (mg/l)			
Grupa	n	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Kontrolna	12	4,3	1,6	12,0	3,1
Z lekką infekcją	12	59,7	7,0	120,0	33,4
Z średnią infekcją	12	111,0	78,0	188,0	32,8
Z ciężką infekcją	12	133,5	28,0	210,0	59,1

Tabela 2. Stężenie prokalcytoniny we krwi ciężarnych w trakcie infekcji

		Stężenie PCT we krwi ciężarnych (ng/ml)			
Grupa	n	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Kontrolna	12	0,5	0,5	0,5	0,0
Z lekką infekcją	12	1,2	0,6	2,0	0,5
Z średnią infekcją	12	3,9	2,1	4,8	0,7
Z ciężką infekcją	12	7,3	5,3	12,0	1,8

Tabela 3. Stężenie greliny we krwi żyłnej kobiet rodzących

		Stężenie greliny we krwi żyłnej kobiet rodzących (pg/ml)			
Grupa	n	Średnia	Minimum	Maksimum	dchylenie standardowe
Kontrolna	12	414,3	370,0	450,0	25,6
Z lekką infekcją	12	357,3	290,0	411,0	40,0
Z średnią infekcją	12	314,8	269,0	404,0	43,9
Z ciężką infekcją	12	275,2	170,0	358,0	55,6

Tabela 4. Stężenie insuliny we krwi żyłnej kobiet rodzących

		Stężenie insuliny we krwi żyłnej kobiet rodzących (μIU/ml)			
Grupa	n	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Kontrolna	12	9,6	3,2	16,7	4,1
Z lekką infekcją	12	12,2	9,2	15,9	2,4
Z średnią infekcją	12	16,4	9,3	19,8	3,1
Z ciężką infekcją	12	20,6	17,3	26,1	3,2

Tabela 5. Stężenie leptyny we krwi żyłnej kobiet rodzących

		Stężenie leptyny we krwi żyłnej kobiet rodzących (ng/ml)			
Grupa	n	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Kontrolna	12	12,0	8,7	17,3	3,0
Z lekką infekcją	12	11,5	6,8	16,6	3,0
Z średnią infekcją	12	9,2	5,8	12,8	2,3
Z ciężką infekcją	12	6,8	3,2	11,2	2,6

Tabela 6. Stężenie CRP we krwi żyłnej kobiet rodzących

		Stężenie CRP we krwi żyłnej kobiet rodzących (mg/l)			
Grupa	n	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Kontrolna	12	3,5	1,6	5,0	1,1
Z lekką infekcją	12	5,6	2,4	14,0	3,2
Z średnią infekcją	12	5,8	2,4	16,0	4,1
Z ciężką infekcją	12	8,5	3,4	24,0	6,9

Tabela 7. Stężenie greliny we krwi pępowinowej

		Stężenie greliny we krwi pępowinowej (pg/ml)			
Grupa	n	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Kontrolna	12	261,0	140,0	322,0	49,9
Z lekką infekcją	12	239,3	140,0	290,0	41,2
Z średnią infekcją	12	193,3	146,0	260,0	34,3
Z ciężką infekcją	12	170,3	112,0	240,0	34,1

Tabela 8. Stężenie insuliny we krwi pępowinowej

		Stężenie insuliny we krwi pępowinowej (μ IU/ml)			
Grupa	n	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Kontrolna	12	7,3	4,8	10,3	1,8
Z lekką infekcją	12	4,2	2,8	5,1	0,7
Z średnią infekcją	12	1,8	0,4	3,7	1,1
Z ciężką infekcją	12	2,0	0,5	4,0	1,2

Tabela 9. Stężenie leptyny we krwi pępowinowej

		Stężenie leptyny we krwi pępowinowej (ng/ml)			
Grupa	n	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Kontrolna	12	6,4	5,7	7,2	0,5
Z lekką infekcją	12	7,0	5,1	8,2	1,0
Z średnią infekcją	12	5,3	3,9	6,9	0,9
Z ciężką infekcją	12	3,9	1,9	5,8	1,2

Tabela 10. Stężenie CRP we krwi pępowinowej

		Stężenie CRP we krwi pępowinowej (mg/l)			
Grupa	n	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Kontrolna	12	3,7	2,5	5,0	0,9
Z lekką infekcją	12	3,4	1,2	5,8	1,4
Z średnią infekcją	12	3,9	2,6	5,0	0,7
Z ciężką infekcją	12	3,6	2,6	4,8	0,8