

Arginina – nowe kierunki oraz możliwości zastosowania w ginekologii i położnictwie

Arginine – new directions and possibilities of the use in gynecology and obstetrics

© GinPolMedProject 1 (15) 2010

Artykuł poglądowy/Review article

VIOLETTA SKRZYPULEC-PLINTA, AGNIESZKA DROSDZOL,
WIOLETA ROZMUS-WARCHOLIŃSKA, MATEUSZ MICHALSKI

Katedra Zdrowia Kobiety, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Katedra Zdrowia Kobiety, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Medyków 12, 40-752 Katowice, Poland

e-mail: kzk.woz@sum.edu.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count	847/815
Tabele/Tables	0
Ryciny/Figures	0
Piśmiennictwo/References	24

Received: 15.12.2009

Accepted: 05.01.2010

Published: 10.03.2010

Streszczenie

Praca ta stanowi przegląd obecnych doniesień na temat roli, jaką odgrywa L-arginina w ginekologii i położnictwie. Biorąc po uwagę, że niepłodność w Polsce stanowi coraz większy problem, przedstawiono udział L-argininy w syntezie tlenu azotu i w procesie żeńskiej niepłodności. Artykuł ten porusza również problem stresu oksydacyjnego i jego wpływu na płodność kobiety. Przedstawiono wpływ L-argininy na nadciśnienie indukowane ciążą, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu, oraz poród przedwczesny.

Słowa kluczowe: L-arginina, tlenek azotu, stres oksydacyjny, niepłodność, nadciśnienie, IUGR

Summary

A survey of the contemporary studies on the role of L-arginine in obstetrics and gynecology was made in this paper. Since infertility is a rising problem in Poland, the position of L-arginine in synthesis of nitric monoxide and in female infertility were emphasized. Problems of oxidative stress and its influence on female fertility were also considered as well as the relations between L-arginine and pregnancy induced hypertension, intrauterine growth retardation and preterm delivery.

Key words: L-arginine, nitric monoxide, oxidative stress, infertility, hypertension, IUGR

WSTĘP

Problem niepłodności w Polsce dotyczy około 20% par i stanowi coraz większy problem w wymiarze społecznym [1]. Problem ten nasila się wraz ze zmianami zachodzącymi w obrębie Europy Środkowej i Wschodniej dotyczącymi zmiany stylu życia oraz socjalnym statusem i rolą kobiety w społeczeństwie [1].

ARGININA

Arginina jest aminokwasem odgrywającym kluczową rolę w procesie syntezy tlenku azotu (NO) w organizmie. Tlenek azotu powstaje z L-argininy w trakcie enzymatycznej konwersji L-argininy do L-cytruliny przy udziale syntazy tlenku azotu (NOS) [2]. Tlenek azotu pełni funkcję ważnego czynnika rozszerzającego naczynia krwionośne, neurotransmitera, regulatora rozwoju zarodkowego i implantacji, a także może działać, jako czynnik przeciw płytkowy podczas implantacji [2,3].

ARGININA A NIEPŁODNOŚĆ

Istnieją liczne doniesienia dotyczące znaczenia argininy w patogenezie niepłodności. W grupie pacjentek leczonych L-argininą obserwowano mniejszą liczbę niepowodzeń, zwiększoną liczbę zgromadzonych oocytów, a także zwiększoną przeżywalność przekazanych zarodków. W tej samej grupie zauważono wzrost stężenia argininy, cytruliny oraz azotanów w osoczu i płynie pęcherzykowym. U tych pacjentek stężenie L-argininy w osoczu korelowało z liczbą rozwiniętych pęcherzyków. Na tej podstawie wnioskuje się, że dostatna suplementacja L-argininy w grupie pacjentek słabo odpowiadającej na leczenie podczas kontrolowanej stymulacji jajników może poprawić odpowiedź jajnikową, zwiększyć aktywność receptorów estrogenowych w endometrium i liczbę ciąży, poprzez wzrost przepływu wokół pęcherzyków jajnikowych i przepływu w naczyniach macicznych [2,4,5].

W piśmiennictwie można, także znaleźć doniesienia na temat wpływu stresu oksydacyjnego na płodność kobiety. Stres oksydacyjny pojawia się, gdy wytwarzanie wolnych rodników tlenowych przewyższa zdolność antyoksydantów do ich neutralizacji. Dzieje się tak w przypadku nadmiernej produkcji wolnych rodników tlenowych, niedostatecznego spożycia antyoksydantów, a także wzrostu ich zużycia. Większość wolnych rodników tlenowych powstaje podczas przemian mitochondrialnego łańcucha oddechowego. Mogą być też tworzone w trakcie ekspozycji organizmu na czynniki egzogenne takie jak: alkohol, dym tytoniowy i zanieczyszczenia środowiska, a także, pochodzić z przemian zarodka i jego otoczenia [6]. Wolne rodniki tlenowe odgrywają fizjologiczną oraz patologiczną rolę w żeńskim układzie rozrodczym. Biorą one udział w licznych funkcjach w obrębie układu rozrodczego takich jak: dojrzewanie oocytów, tworzenie pęcherzyków, steroidogeneza jajnikowa, funkcjonowanie i liza ciała żółte-

INTRODUCTION

Infertility affects about 20% of couples in Poland and becomes an increasing problem [1]. The growth of the problem results from changes in lifestyle and social status of women in Middle and Eastern Europe [1].

ARGININE

Arginine is an amino acid of key importance in synthesis of nitric monoxide (NO) in human organism. Nitric monoxide, commonly nitric oxide, is produced in enzymatic conversion of L-arginine to L-cytuline with nitric oxide syntase (NOS) [2]. Ample of functions are linked with NO, it can act as vasodilatating agent, neurotransmitter, regulator of embryonic development and implantation as well as antythrombocytic factor during implantation [2,3].

ARGININE AND INFERTILITY

Many papers were published on the role of arginine in pathogenesis of infertility. Less failures in augmented reproduction were observed among women supplemented with L-arginine, more oocytes were harvested and survivability of the embryos improved. Increased levels of arginine and cytruline and nitrates in blood plasma and in follicular fluid were observed in the same group. Plasma concentration of L-arginine correlated positively in those women with the number of matured follicles. Based on this finding it is suggested, that supplementation with L-arginine in patients poorly responding to controlled ovarian stimulation may improve ovarian response, increase activity of estrogen receptors in endometrium, number of pregnancies, all these through improved ovarian perifollicular and uterine blood flow [2,4,5].

Information on the influence of oxidative stress on female fertility can be found in bibliographic studies. This kind of stress develops when creation of free radicals overgrows antyoxidants' ability to their neutralization. Such situation appears in either overproduction of free radicals or dietary deficit of antyoxidants or in forced use of them. Most of the free radicals are created during mitochondrial respiratory chain. Another source of these chemical compounds is exogenic, like exposure to alcohol, tobacco smoke, environmental pollution, interactions between an embryo and its surrounding [6]. Free radicals play both physiological and pathological role in female reproductive system.

go, oraz mogą mieć wpływ na menstruacje [2,3]. W publikacjach możemy znaleźć doniesienia na temat wolnych rodników tlenowych i etiopatogenezy niepłodności. Wykazano, iż istnieje fizjologiczny związek pomiędzy niskim poziomem wolnych rodników tlenowych, a wyższą częstością zapłodnień [2]. Dostępne dowody wskazują, że stres oksydacyjny jest ważnym mediatorem zapłodnienia. Zidentyfikowanie podlegających modyfikacji czynników zmniejszających stres oksydacyjny w ginekologii może być niedrogą i nieinwazyjną terapią zwiększającą płodność [6]. Wyniki niektórych badań sugerują, że niski poziom antyoksydantów w płynie otrzewnowym może odgrywać rolę w patogenezie niepłodności [2]. Na podstawie analizy badań retrospektywnych zauważono, że zmniejszenie stosowania przeciwutleniaczy powoduje wzrost ryzyka wystąpienia poronień samoistnych.

ARGININA A NADCIŚNIENIE INDUKOWANE CIAŻĄ

W literaturze istnieją publikacje dotyczące wpływu tlenku azotu (NO) oraz jego donorów na zapobieganie oraz terapię nadciśnienia indukowanego ciążą [7,8]. L-arginina, jako fizjologiczny substrat dla syntazy tlenku azotu oraz L-cytrulina uważane są za biologiczne markery wydzielania NO w obrębie układu naczyniowego.

Opisywany jest również wpływ na dystrybucjęłożyskowych przepływów obwodowych u ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym. Przypuszcza się, że działanie to wywierane jest przy podaniu L-argininy poprzez zwiększoną syntezę i działanie tlenku azotu w obrębie śródbłonna naczyń.

W badaniach na zwierzętach wykazano również wpływ stosowanej L-argininy na zmniejszenie średniego ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie perfuzji w obrębie macicznego modelu z indukowaną pre eklampsją. Zaobserwowano również odwracalny wpływ suplementacji L-argininy w przypadku laboratoryjnego modelu nadciśnienia, jak też ochronny wpływ na kłębuszki nerkowe i zmniejszenie białkomoczu nerkowego [9].

ARGININA A OGRANICZENIE WEWNĄTRZ-MACICZNEGO WZROSTU PŁODU (IUGR)

W piśmiennictwie sugeruje się ponadto znaczenie zmniejszonej produkcji tlenku azotu w patogenezie hypotrofii płodu. Poziomy NO oraz L-cytruliny powstające przy udziale syntazy NOS są zależne od podaży substratu L-argininy. W ciążach powikłanych IUGR obserwuje się wyższe stężenia glutaminy, która uważana jest za inhibitor przekształcenia tych wolnych aminokwasów do tlenku azotu [10-12].

Efekt działania NO w postaci rozszerzenia i relaksacji naczyń może tłumaczyć wpływ na skurczowe ciśnienie tętnicze w preeklampsji. Dyskutowane jest również jego działanie antyagregacyjne na płytki krwi.

They are involved in many functions of reproductive tract, like oocyte maturation, functioning and lysis of corpus luteum, and possibly in menstruation [2,3]. Data on the free radicals and etiology of infertility can also be found in literature. A physiological relation between low concentration of free radicals and higher rate of gestation is stated [2]. The proven data on oxidative stress as mediator in fertilization are known. Identification of modifiable factors reducing oxidative stress in gynecology may become a cheap and non-invasive method improving fertility [6]. Some data suggest, that low concentration of antioxidants in peritoneal fluid may play a role in pathogenesis of infertility [2]. Based on retrospective studies, reduction of the use of antioxidants results in higher risk of spontaneous abortions.

ARGININE AND PREGNANCY INDUCED HYPERTENSION

Information referring to nitric monoxide and its donors in prophylactics and therapy of pregnancy induced hypertension (PIH) [7,8]. Both L-arginine as a physiological substrate for NOS and L-cytruline are referred to as biological markers of NO secretion in the vascular system.

The effect of NO on distribution of the peripheral blood flow in women with PIH. It is supposed to be explained by enlarged synthesis and activity of NO in endothelium during supplementation with L-arginine.

In animal models application of L-arginine was proven to reduce mean arterial pressure and perfusion in uterine model of induced preeclampsia. A reversal effect of L-arginine supplementation in a laboratory model of hypertension as well as protective potential in renal glomeruli and reduction of proteinuria was observed [9].

ARGININE AND INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

According to the published results, reduced production of NO in pathogenesis of fetal hypotrophy is suggested. The levels of NO and L-cytruline as a result of NOS activity, are determined by substrate (L-arginine) supplementation. In pregnancies with IUGR higher concentrations of glutamine – considered to be an inhibitor of free amino acids conversion to NO – are observed [10-12].

The effect of NO like vascular dilataion and relaxation can explain its influence on systolic blood pressure in in preeclampsia. Anti-aggregation activity on thrombocytes is also discussed. Both these mechanisms may be important for increase of blood flow in uterine-fetal unit. Improved placental function has positive effect on reduction of IUGR [11-13].

Te obydwa mechanizmy mogą mieć znaczenie dla zwiększenia objętości przepływu krwi przez jednostkę maciczno-płodową. Polepszenie funkcji łożyska wywiera pozytywny wpływ na ograniczenie wewnątrzmacicznej hypotrofii płodu [11-13].

Postuluje się ponadto zwiększone ryzyko posiadania dzieci z niską masą urodzeniową w ciążach poprzedzonych wcześniejszym leczeniem niepłodności. Niepłodność, jako wynik zmian środowiskowych, predyspozycji genetycznych może mieć znaczenie dla rozwoju i masy końcowej noworodka [11-14].

ARGININA A PORÓD PRZEDWCZESNY

Wykazano również możliwy wpływ NO na zapobieganie porodowi przedwczesnemu. Działanie to tłumaczone jest wpływem na relaksację mięśni gładkich, zapobieganiem skurczom macicy oraz wpływem na krążenie maczyno-płodowe. Wykazano poprawę wskaźników przepływu w tętnicy pępowinowej oraz środkowej mózgu u płodu, co może świadczyć o poprawie dystrybucji przepływu w obrębie łożyska i układzie krążenia płodu [15]. Obecnie nie ma jeszcze badań opisujących wpływ stosowanej L-argininy na dobrostan płodu oraz noworodka.

MIKROELEMENTY ORAZ DIETA A NIEPŁODNOŚĆ

W publikacjach znajdują się informacje na temat wpływu diety na niepłodność. Badano suplementację żywności zawierającej witaminę E, żelazo, cynk, selen, a także L-argininę. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono w grupie badanej znaczący wzrost owulacji i częstości ciąż [2,16-24].

A higher risk of delivering children with low birth weight from pregnancies in augmented reproduction is postulated. Infertility as a result of environmental changes and genetic determination may influence the development and birth weight of a neonate [11-14].

ARGININE AND PRETERM DELIVERY

A possible therapeutic effect of NO in prevention of preterm birth is known. Such activity can be explained through smooth muscle cells relaxation, prevention of the constrictions and its influence on fetal and maternal blood circulation. Improvements of blood flow indexes in umbilical artery and middle cerebral artery were proven, thus suggesting better blood flow distribution in placental and fetal circulation [15]. No studies are known until recently, describing the influence of the use of L-arginine on fetal and neonatal outcome.

MICROELEMENTS AND DIET IN INFERTILITY

The relations between diet and infertility were already published. Food supplementation with vitamin E, iron, zinc, selenium and L-arginine were studied. In the obtained results a significant increase of ovulations and pregnancies was stated [2,16-24].

Piśmiennictwo / References:

1. **Sanocka D, Kurpisz M.** Infertility in Poland – present status, reasons and prognosis as a reflection of Central and Eastern Europe problems with reproduction. *Med Sci Monit* 2003; 9: 16-20.
2. **Agarwal A, Gupta S, Sharma RK.** Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol and Endocrinol* 2005; 3: 28.
3. **Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J et al.** Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Hum Reprod Updat* 2008; 14: 345-357.
4. **Battaglia C, Regnani G, Marsella T et al.** Adjuvant L-arginine treatment in controlled ovarian hyperstimulation: a double-blind, randomized study. *Hum Reprod* 2002; 17: 659-665.
5. **Battaglia C, Salvatori M, Maxia N et al.** Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Hum Reprod* 1999; 14: 1690-1697.
6. **Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB.** Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21:219-222.
7. **Neri I, Jasonni VM, Gori GF et al.** Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy-induced hypertension: A randomized placebo-controlled trial. *J Mater Fet Neo Med* 2006; 19: 277-281.
8. **Neri I, Blasia I, Facchinetti F.** Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women. *J Mater Fet Neo Med* 2004; 16: 23-26.
9. **Haldunewich MA, Derby GC, Lafayette RA et al.** Effect of L-Arginine Therapy on the Glomerular of Preeclampsia. *Obst Gyn* 2006; 107.
10. **Wawrzycka M, Haratym-Maj A, Wawrzycki B.** The levels of serum free amino acids: L-glutamine, L-arginine, L-citrulline, in women with intrauterine growth retraction. *J Mater Fet Neo Med* 2006; 19: 67.
11. **Pardej A, Gryboś M, Kubicki J, Guzikowski W.** Arginine and citrulline versus fetus hypotrophy – part I. *GinPolMedProject* 2008;3(9):62-71.
12. **Pardej A, Gryboś M, Kubicki J, Gamian A, Guzikowski W.** Arginine and citrulline and fetal hypotrophy – part II. *GinPolMedProject* 2009;1(11):11-16.
13. **Sieroszewski P, Suzin J, Karowicz-Bilińska A.** Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric donor (L-arginine). *J Mater Fet Neo Med* 2004; 15:363-366.
14. **Zhu JL, Obel C, Hammer Bech B et al.** Infertility, Infertility Treatment, and Fetal Growth Restriction. *Obstet Gyn* 2007; 110: 1326-1334.
15. **Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R et al.** Effects of oral L-arginine on the pulsatility indices of umbilical artery and middle cerebral artery in preterm labor. *Eu J Obst Gyn Reprod Biol* 2008; 138: 23-28.
16. **Mörlin B, Hammarström M.** Nitric oxide increases endocervical secretion at the ovulatory phase in the female. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84: 883-886.
17. **Cintio E, Parazzini F, Chatenoud L et al.** Dietary factors and risk of spontaneous abortion. *Eu J Obstet Gynecol* 2001; 95: 132-136.
18. **Okamoto M, Etani H, Yogita Y et al.** Diminished Reserve for Cerebral Vasomotor Response to L-Arginine in the Elderly Evaluation by Transcranial Doppler Sonography. *Geront* 2001; 47: 131-135.
19. **Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA et al.** Diet and Lifestyle in the Prevention of Ovulatory Disorder Infertility. *Obst Gyn* 2007; 110: 1050-1058.
20. **Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA et al.** Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertil Steril* 2008; 89: 668-76.
21. **Polak G, Koziol-Montewka M, Gogacz M et al.** Total antioxidant status of peritoneal fluid in infertile women. *Eu J Obst Gyn Reprod Biol* 2001; 94: 261-263.
22. **Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA et al.** Iron Intake and Risk of Ovulatory Infertility. *Obst Gyn* 2006; 108: 1145-1152.
23. **Hally SS.** Nutrition in reproductive health. *J Nur Mildwif* 1998; 43:459-470.
24. **Seibel MM.** The role of nutrition and nutritional supplements in women's health. *Fertil Steril* 1999; 72: 579-591.