

Εμβρυικές καταβολές και νοσήματα στη μετέπειτα ζωή: το παράδειγμα του σακχαρώδους διαβήτη εγκυμοσύνης και της προεκλαμψίας

Αριάδνη Μαλαμίτση-Πούχνερ
Καθηγήτρια Παιδιατρικής-
Νεογνολογίας
Πανεπιστημίου Αθηνών

Γεώργιος Καφαλίδης
Επιστημονικός Συνεργάτης
Τμήμα Νεογνολογίας
Αρεταίειο Νοσοκομείο

Παθολογικές καταστάσεις στην κύηση και επίδραση στο ΒΓ εμβρύου-νεογνού

Προεκλαμψία →→

Ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση
(SGA-IUGR)

Σακχαρώδης διαβήτης κύησης →→

Μεγάλα για την ηλικία κυήσεως νεογνά
(LGA)

ΟΡΙΣΜΟΣ SGA ΝΕΟΓΝΩΝ

Ως μικρά για την ηλικία κυήσεως νεογνά (small for gestational age-SGA) ορίζονται εκείνα των οποίων το βάρος γέννησης είναι μικρότερο της 10^{ης} εκατοστιαίας θέσης για την ηλικία κύησης, σύμφωνα με τις καμπύλες αύξησης του συγκεκριμένου πληθυσμού.

ΟΡΙΣΜΟΣ LGA ΝΕΟΓΝΩΝ

Ως μεγάλα για την ηλικία κυήσεως νεογνά (large for gestational age- LGA) ορίζονται εκείνα των οποίων το βάρος γέννησης είναι μεγαλύτερο της 90^{ης} εκατοστιαίας θέσης για την ηλικία κύησης, σύμφωνα με τις καμπύλες αύξησης του συγκεκριμένου πληθυσμού (συνήθως >4000 γρ).

IUGR : ΟΡΙΣΜΟΣ

- **Αδυναμία του εμβρύου να επιτύχει το ενδογενές δυναμικό αύξησής του (συνέπεια ανατομικών και/ή λειτουργικών διαταραχών ή νόσων στην έμβryo-πλάκουντο-μητρική μονάδα)**
- **Αποτέλεσμα: αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα στην ένδο-και εξωμήτρια ζωή**

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΑΥΞΗΣΗΣ

- Ηλικία κύησης
- Φύλο
- Αριθμός εμβρύων
- Αριθμός προηγηθεισών κυήσεων
- Φυλή και εθνότητα
- Βάρος και ύψος μητέρας
- Υψόμετρο

PEDIATRIC RESEARCH

WWW.PEDRESEARCH.ORG

OFFICIAL PUBLICATION OF AMERICAN PEDIATRIC SOCIETY,
EUROPEAN SOCIETY FOR PEDIATRIC RESEARCH,
SOCIETY FOR PEDIATRIC RESEARCH,
EUROPEAN SOCIETY FOR PEDIATRIC HAEMATOLOGY AND IMMUNOLOGY



Fetal Growth at High Altitude

Bacterial Genomes

Epidermal Growth Factor in Milk

Intestinal Microflora in Infants

JULY 2003

VOLUME 54

NUMBER 1

ΔΙΑΦΟΡΑ SGA- IUGR ΝΕΟΓΝΩΝ

- SGA νεογνά με παθολογία κύησης είναι IUGR.
- SGA νεογνά με γενετικά καθορισμένο μικρό μέγεθος δεν είναι IUGR.
- Νεογνά $>10^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση δυνατόν να είναι IUGR (δεν έφτασαν το προκαθορισμένο ενδογενές δυναμικό αύξησης).

Gestation Network - Centile Calculator

www.gestation.net

Custom base

Maternal height (cm) Gestation: Weeks Days

Booking weight (kg) Birthweight (g)

Ethnic group Sex

Parity at booking

Customised centile =



AGA και IUGR νεογνό



LGA νεογνό- μητέρα με διαβήτη κυήσεως







University of Athens
Department
of Obstetrics & Gynecology
Perinatal Division

3rd Maria Delivoria-Papadopoulos Perinatal Symposium

“Intrauterine growth restriction - Fetal programming”



Saturday, March 10th 2012

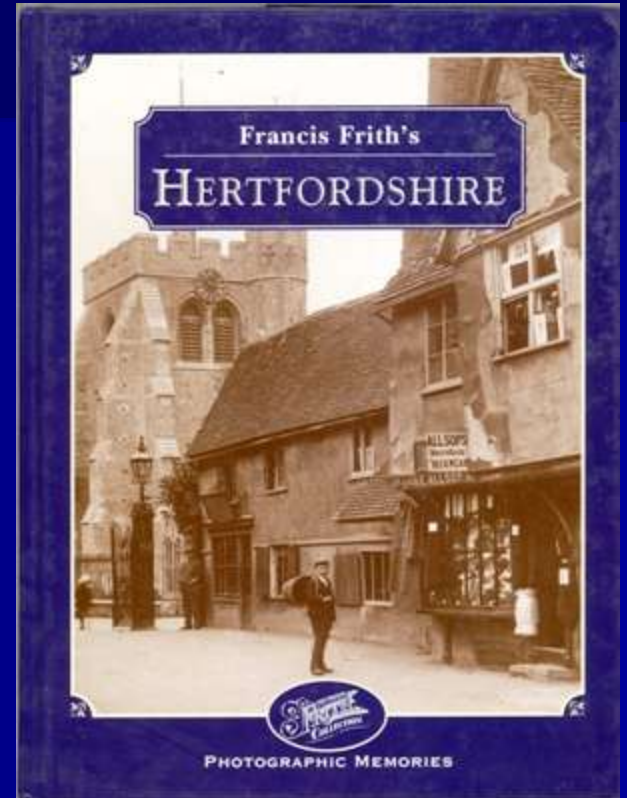
Magginio Amphitheater - Aretaicou Hospital, Athens

ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ - ΜΟΠΙΟΔΟΤΗΣΗ

ORGANIZATION:
Prof. A. Malamati-Pachou, GR

FACULTY:
Prof. D. Barker, UK
Prof. H. Lagaevskaia, SZ
Prof. H. Mord, UK
Prof. K. Nijboer, UK
Prof. N. Papadogiannakis, SZ

Symposium Secretariat:
Post Conferences & Events Ltd
523 Middleway Avenue, Suite 101
115, St. Johns, N.Y.
Tel: +1 212 777 7016
Fax: +1 212 777 7016
Email: PostConferences@postconferences.org
www.PostConferences.org



Εξελικτικές καταβολές νόσων των ενηλίκων (Developmental origins of adult disease)

- **Τέλος 1980: ισχυρή συσχέτιση μεταξύ IUGR και ύστερης ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου ή άλλων νόσων (π.χ. οστεοπόρωση)**

Στοιχεία μεταβολικού συνδρόμου:

- **Αρτηριακή υπέρταση**
- **Στεφανιαία νόσος**
- **Δυσλιπιδαιμία**
- **Σπλαχνική παχυσαρκία**
- **Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη**
- **Διαβήτης τύπου 2**

Thrifty phenotype hypothesis

Υπόθεση του λιτού φαινοτύπου

Ενδομήτριος περιορισμός τροφής → επικράτηση γονιδίων που διατηρούν μεταβολισμό σε επίπεδα λιτότητας.

Προγραμματισμός από την εμβρυϊκή ζωή της **αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη**.

Προσαρμογή ενδοκρινικού συστήματος στην υποθρεψία → ↓ εμβρυϊκής ινσουλίνης και IGF- εξοικονόμηση γλυκόζης και θρεπτικών ουσιών για εγκέφαλο, καρδιά και επινεφρίδια, μέσω **ανακατανομής αιματικής ροής**.

Το έμβρυο γίνεται καταβολικό → ↓ ρυθμού αύξησης.

Αλλαγή μεταβολισμού μετά τη γέννηση.

Επιμένουσα αντίσταση ιστών στην ινσουλίνη και **αφθονία παρεχόμενης τροφής** → παχυσαρκία και ΣΔ 2 στην ενήλικη ζωή.

“εμβρυϊκές καταβολές νόσων των ενηλίκων-*fetal origins of adult disease*”

Μηχανισμοί “*fetal programming*”

Μη ικανοποιητικές ενδομήτριες καταστάσεις προκαλούν:

1. **Επιγενετικές μεταβολές γονιδίων (μεθυλίωση του DNA και μετατροπές στις ιστόνες) που εμπλέκονται στην αρχική αύξηση (π.χ. μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια στον αρουραίο → μεταβολή στην μεθυλίωση του p53 γονιδίου → αυξημένη νεφρική απόπτωση)**

Μηχανισμοί “*fetal programming*”

Μη ικανοποιητικές ενδομήτριες καταστάσεις προκαλούν:

2. Μεταβολές σε ενδοκρινικούς μηχανισμούς:

- Υποθάλαμο-υποφυσιο-επινεφριδικού άξονα (διαταραχές στις ορμόνες- ινσουλίνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη, ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες- insulin-like growth factors)
- Νησιδίων παγκρέατος
- Insulin-signaling pathways
- Λιπώδους ιστού

Λιπώδης ιστός και μεταβολικό σύνδρομο

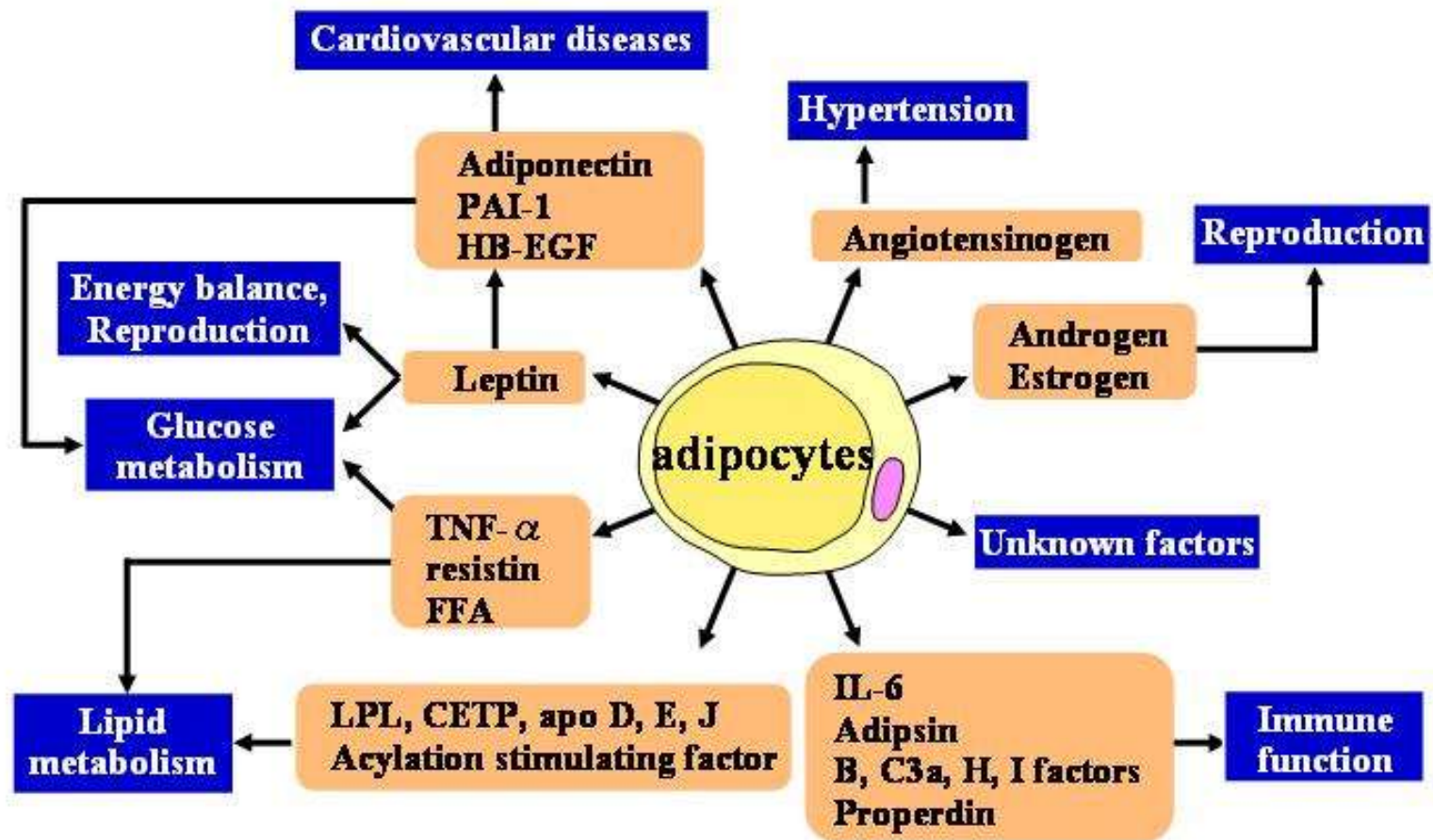
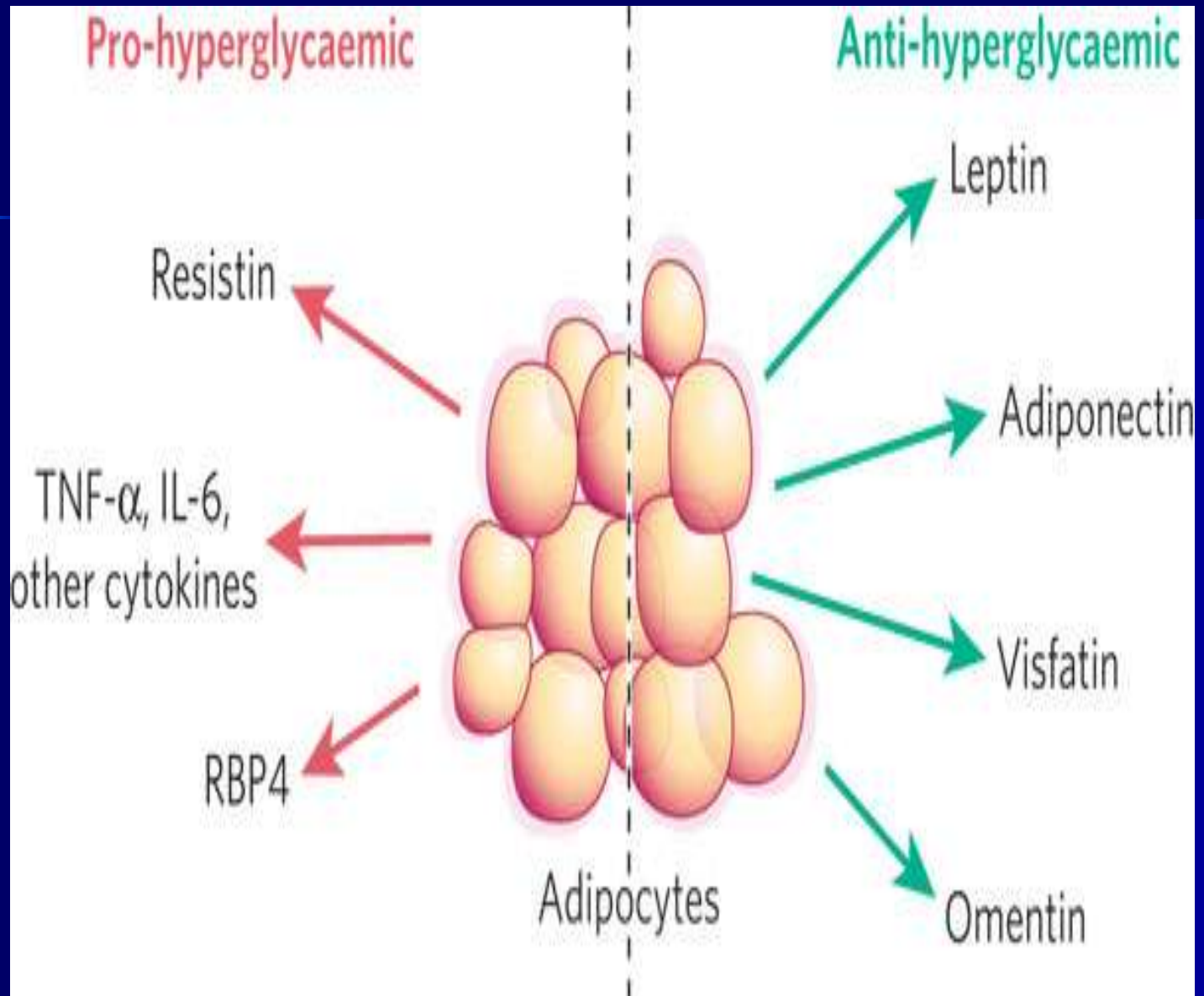


Fig. 1. Adipocytes as an endocrine cell

Αντιποκυτοκίνες: Ορισμός

- **Ορμόνες προερχόμενες από λιπώδη ιστό, ρυθμίζουν μεταβολισμό σώματος και ομοιοστασία ενέργειας**
- **Παράγονται και στο ενδομήτριο περιβάλλον, συμβάλλουν στην αύξηση του εμβρύου**

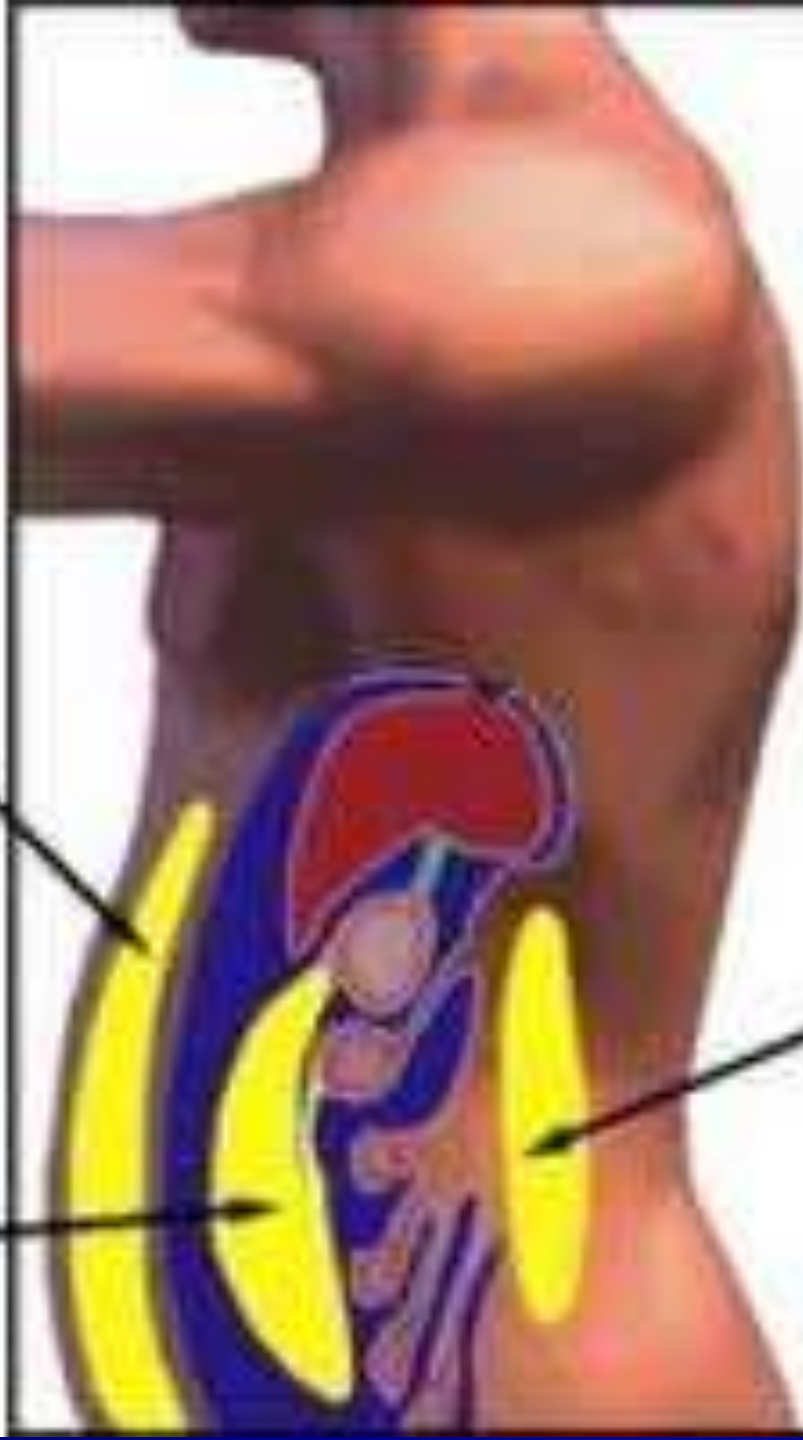


Λιπώδης ιστός

- Συνδέει την ελαττωμένη/αύξημένη ενδομήτρια αύξηση με την ανάπτυξη νόσου στην ενήλικη ζωή
- Αυξημένο σπλαχνικό λίπος: έντονη σύνδεση με αντίσταση στην ινσουλίνη/μεταβολικό σύνδρομο

Subcutaneous

Visceral



ΑΝΤΙΠΟΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

- Λεπτίνη
- Αντιπονεκτίνη
- Γκρελίνη
- Βισφατίνη
- Ρεζιστίνη
- Απελίνη
- Ομεντίνη
- Βασπίνη
- Χεμερίνη
- Ομπεστατίνη
- Νεσφατίνη

IUGR και λιπώδης ιστός

- IUGR κατάσταση:
μεταβολή κατανομής λιπώδους ιστού
- IUGR έμβρυα:
↓ λιπώδης μάζα
σχετικά ↑ σπλαχνικός λιπώδης ιστός
- IUGR παιδιά με ταχεία catch-up αύξηση:
↑ σπλαχνικός λιπώδης ιστός

ΙUGR ΚΑΙ ΝΟΣΟΙ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

■ Στεφανιαία νόσος

Θετική συσχέτιση με ΙUGR, ανεξαρτήτως συγχυτικών παραγόντων (κάπνισμα, stress, άσκηση, αλκοόλ κ.α.), ειδικά εάν το catch up growth στην βρεφική και παιδική ηλικία ήταν μεγάλο.

■ Υπέρταση

Θετική συσχέτιση με ΙUGR: ενδομήτριος προγραμματισμός → ανακατανομή του αίματος → μειωμένη παροχή στους νεφρούς → μείωση νεφρώνων → υπέρταση.

■ Σακχαρώδης Διαβήτης II

Αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη (thrifty phenotype hypothesis)

Ανεπάρκεια παραγωγής ινσουλίνης (μειωμένος αριθμός β-κυττάρων νησιδίων παγκρέατος)

ΙΥΓΡ ΚΑΙ ΝΟΣΟΙ ΕΝΗΛΙΚΩΝ (συνέχεια)

- Άξονας υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων (υπερ- υποκορτιζολαιμία)
- Αναπνευστικό σύστημα (βρογχικό άσθμα)
- Ανοσία (υποπλασία θύμου, σπληνός, λεμφαδένων)
- Υπερχοληστερολαιμία- υπερπηκτικότητα (υποπλασία και υπολειτουργία ήπατος- αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και παράγοντα VII).

ΙΥΓΡ ΚΑΙ ΝΟΣΟΙ ΕΝΗΛΙΚΩΝ (συνέχεια)

1. **ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ**

- Καρκίνος μαστού
- Καρκίνος όρχεως
- Ηπατοβλάστωμα

2. **ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ**

- Κατάθλιψη
- Σχιζοφρένεια
- Τάσεις αυτοκτονίας

Συμπεράσματα

- Οι αντιποκυττοκίνες ρυθμίζουν το μεταβολισμό του σώματος- εμπλέκονται στην ενδομήτρια αύξηση
- Διαταραχές εμβρυϊκής αύξησης συνδέονται με ανώμαλη ρύθμιση της έκκρισης και δράσης των αντιποκυττοκινών
- Οι αντιποκυττοκίνες εμπλέκονται στους μηχανισμούς, που οδηγούν το IUGR/LGA στην μετέπειτα ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη/μεταβολικού συνδρόμου

Ευχαριστώ

