

ROMUALD ZABIELSKI, MICHAŁ MICKIEWICZ

*Katedra Nauk Fizjologicznych
Wydział Medycyny Weterynaryjnej
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie
Nowoursynowska 159, 02-766 Warszawa
E-mail: rzabielski @plusnet.pl
michal_mickiewicz@sggw.pl*

CZYM SKORUPKA ZA MŁODU... CZYLI O WEWNĄTRZMACICZNYM OGRANICZENIU WZROSTU PŁODU I JEGO PÓŹNIEJSZYCH KONSEKWENCJACH

CO TO JEST WEWNĄTRZMACICZNE OGRANICZENIE WZROSTU PŁODU?

Wewnątrzmaciczne ograniczenie (zahamowanie, opóźnienie) wzrostu (ang. intrauterine growth retardation, IUGR) płodu, według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), jest zespołem, który występuje u dzieci z niską masą urodzeniową (ang. small for gestational age, SGA), określoną w odniesieniu do wieku ciążowego oraz płci. W praktyce oznacza, że każde dziecko urodzone w ok. 37 tygodniu ciąży, z masą ciała poniżej 2,5 kg, uznaje się za dotknięte zespołem IUGR. Wyniki wieloletnich badań epidemiologicznych, prowadzonych na bardzo dużych liczebnie grupach ludzi, poparte badaniami modelowymi na zwierzętach, okazały się na tyle ważne dla dalszego stanu zdrowotnego ludzkości, że WHO doprowadziła w 1999 r. do zdefiniowania zespołu IUGR (DCAHED 1999). Natomiast w raporcie Sekretarza Generalnego WHO z 2001 r. definicję IUGR uszczegółowiono i wyróżniono trzy przedziały masy ciała, które określają stopień zaawansowania IUGR. Są to kolejno, od najmniej do najbardziej zaawansowanego stopnia IUGR: niska masa urodzeniowa (ang. low birth weight, LBW) od 1,5 do 2,5 kg, bardzo niska masa urodzeniowa (ang. very low birth weight, VLBW) od 1,0 do 1,5 kg oraz wyjątkowo niska masa urodzeniowa (ang. extremely low birth weight, ELBW) poniżej 1,0 kg (WHO 2001). Według badań BLACKWOOD i współprac. (1985), co roku aż 8,6% dzieci ro-

dzi się na świecie jako IUGR. Zjawisko jest o tyle niepokojące, iż dwie trzecie noworodków nie jest w ogóle ważone, a dotyczy to szczególnie krajów słabo rozwiniętych, gdzie niedobory żywieniowe stanowią istotny problem cywilizacyjny (UNICEF 2000, UNCF 2001), stąd i odsetek może być wyższy od podanego powyżej.

NEUMANN i CARROLL (1984) wykazali co prawda, że proces ograniczenia wzrostu płodu jest normalnym fizjologicznym zjawiskiem w czwartym (ostatnim) okresie wzrostu. Płód wówczas wzrasta około 70 g/tydzień. Dla porównania, w trzecim (najdynamicznym) okresie, płód rośnie w tempie około 200 g/tydzień i wtedy też najczęściej dochodzi do wewnątrzmacicznego ograniczenia jego wzrostu. Tempo wzrostu u płodu w IUGR może spaść w tym czasie nawet o połowę, z 200 do około 100 g/tydzień. Wówczas wykształcają się charakterystyczne dla IUGR zmiany w budowie płodu.

Wyróżnia się dwa typy IUGR. Pierwszy z nich, nazywany symetrycznym, występuje u 20-30% noworodków IUGR. Do ograniczenia wzrostu dochodzi stosunkowo wcześnie, w pierwszym i/lub drugim trymestrze ciąży. Wzrost płodu jest proporcjonalnie zahamowany; głowa i tułów są proporcjonalnie zmniejszone. W typie symetrycznym IUGR często dochodzi do powstania zmian genetycznych, które uniemożliwiają proces

kompensacji wzrostu po urodzeniu (ang. catch-up growth). Typ symetryczny IUGR charakteryzuje się wysoką śmiertelnością okołourodzeniową (ACOG 2000). Drugi typ, asymetryczny, IUGR, powstaje w wyniku ograniczenia wzrostu płodu w trzecim trymestrze ciąży. Typ asymetryczny obserwowany jest u 70–80% noworodków IUGR. Charakteryzuje się zmniejszoną masą ciała, długością ciała często większą niż u normalnych noworodków oraz głową o normalnych rozmiarach i zmniejszonym obwodem brzucha. Noworodki IUGR są klasyfikowane przy pomocy siatki centylowej (ACOG 2000). Pojawiają się jednak badania sugerujące, aby rozpoznanie IUGR opierać o co najmniej dwukrotne badanie ultrasonograficzne parametrów wzrastania płodu (THIEBAUGEORGES i współaut. 2000). Dla typu asymetrycznego istnieje kilka modeli zwierzęcych wykorzystywanych do celów badawczych, spośród których modele z użyciem świń wydają się najlepiej oddawać fizjopatologię IUGR u człowieka (GUILLOTEAU i współaut. 2010).

Należy podkreślić, że u ludzi zjawisko IUGR wiąże się z wysoką, 6–8 krotnie większą umieralnością okołoporodową, w porównaniu do osobników, których rozwój płodowy przebiegał bez zaburzeń (WĘGRZYN i współaut. 2004). Według Raportu WHO z 2005 r., odsetek zamarłych płodów IUGR wynosi 14%, a śmiertelność noworodków i niemowląt IUGR do pierwszego roku życia sięga 18,5% (BLÖSSNER i DE ONIS 2005). Średni wiek matek i liczba odbytych wcześniej porodów nie różnią się istotnie, w porównaniu

do noworodków z prawidłową urodzeniową masą ciała. Według badań WĘGRZYNA i współaut. (2004), noworodki prenatalnie zdiagnozowane jako IUGR, w porównaniu do noworodków o prawidłowej masie urodzeniowej, charakteryzują się krótszym o blisko 2 tygodnie czasem trwania ciąży, mniejszą masą urodzeniową i mniejszą masą łożyska. Ponadto, noworodki IUGR rodzą się w złym stanie ogólnym (punktacja w skali Apgar <7 w 1. lub 5. min życia) z objawami niedotlenienia i kwasicy (pH z krwi pępowinowej <7,2). Problemy osobników IUGR na tym jednak się nie kończą. Konsekwencje IUGR mogą być obserwowane zarówno w dzieciństwie, jak i w wieku dorosłym, o czym mowa w dalszej części artykułu.

W tym miejscu należy wyjaśnić pokrótce, dlaczego problem osobników IUGR jest omawiany w numerze specjalnym KOSMOSU poświęconym otyłości. Otóż, z dwóch powodów. Po pierwsze, zjawisko IUGR u potomstwa jest w dużej mierze (w około połowie przypadków) konsekwencją złego odżywiania się ciężarnej matki, polegającego na nadmiernej podaży składników wysokoenergetycznych (węglowodanów i tłuszczu), często przy nieodpowiedniej (zbyt małej lub nadmiernej) ilości białka. Po drugie, osoby ze zdiagnozowanym IUGR, w porównaniu do nie-IUGR, są o wiele bardziej podatne na nadmierne otluszczenie i 3–4-krotnie częściej cierpią na nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię, choroby układu sercowo-naczyniowego i cukrzycę typu 2.

W JAKI SPOSÓB DOCHODZI DO ZESPOŁU WEWNĄTRZMACICZNEGO OGRANICZENIA ROZWOJU PŁODU?

Mimo intensywnych badań, szczególnie w ciągu ostatnich 2 dekad, dotąd nie udało się w pełni wyjaśnić mechanizmów odpowiedzialnych za ukształtowanie się noworodka IUGR. Można jednak stwierdzić, że wzrastające zanieczyszczenie środowiska metalami ciężkimi, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu oraz narkotyków w czasie ciąży istotnie przyczynia się do powstania IUGR u płodu. Około 40% przypadków IUGR łączy się z infekcjami bakteryjnymi i wirusowymi przebytymi w okresie ciąży. Wszystkie wymienione wyżej czynniki są ogólnie znane, dlatego środki zapobiegawcze są oczywiste i stosowane. Jednak w około 60% przypadków IUGR wywołane jest przyczynami żywieniowymi, na które chcemy

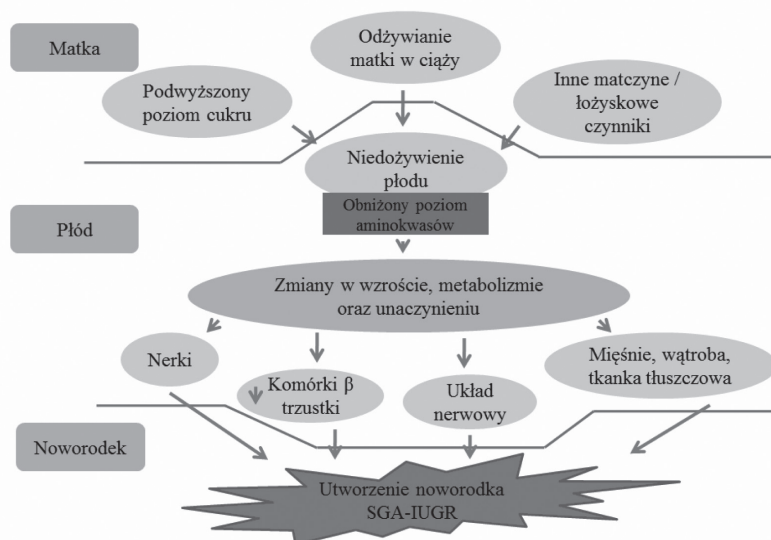
zwrócić uwagę w niniejszym artykule. Dieta, szczególnie w drugim i trzecim trymestrze ciąży, jest bardzo istotnym czynnikiem prowadzącym do wykształcenia u noworodka cech IUGR i rozwoju dalszych tego konsekwencji w wieku dorosłym. To szczególne oddziaływanie matczynej diety na potomstwo określono mianem piętna pokarmowego (ang. nutritional imprinting). HOLEMANS i współaut. (2003), w badaniach na szczurach-potomkach, których matkom podawano w drugiej połowie ciąży dietę o niskiej zawartości białka (niższej o połowę w porównaniu do diety kontrolnej), zaobserwowali istotny wzrost urodzeń noworodków IUGR. Niska masa urodzeniowa szczurów szła w parze z obniżoną proliferacją

cją komórek β wysp trzustki, deficytem wytwarzania insuliny oraz wzrostem apoptozy i unaczynienia wysp trzustkowych (HOLEMANS i współaut. 2003). Autorzy przyczyn tych zmian upatrywali w ograniczeniu transportu aminokwasów przez łożysko do płodu w czasie ciąży. Na poparcie tej tezy MALANDRO i współaut. (1996) wykazali, że dieta niskobiałkowa, IGF-1, lektyna oraz kortyzol mogą osłabić aktywność systemu A odpowiedzialnego za łożyskowy transport aminokwasów. Zmiany związane z deficytem aminokwasów wydają się nieodwracalne, ponieważ stymulacja poprzez podanie aminokwasów po urodzeniu nie spowodowała ani większego wydzielania insuliny ani zwiększenia liczby komórek β w wyspach trzustki (DAHRI i współaut. 1991).

W wyniku wewnątrzmacicznego ograniczenia odżywiania może dojść do szeregu zmian adaptacyjnych w rozwoju narządów płodu. Model tych, zmian nazwany oszczędnym fenotypem (ang. *thrifty phenotype*), został po raz pierwszy zaproponowany przez Halesa i Barkera (HALES i współaut. 1991). Model ten tłumaczył, w jaki sposób dochodzi u noworodka do powstania zespołu IUGR oraz jakie mogą być dalsze konsekwencje takiej adaptacji. Parę lat później ci sami autorzy opublikowali nowszą wersję modelu, opisując szereg zaburzeń występujących u potomstwa, wynikających ze złe zbilansowanej diety ciężarnej matki. Według modelu oszczędnego fenotypu złe odżywianie matki, a w szczególności złe zbilansowana dieta pod względem zawartości białka, wpływa na obniżenie tempa wzrostu płodu, zmienia jego metabolizm oraz unaczynienie wielu narządów i tkanek. W konsekwencji doprowadza to do zmniejszenia

rozmiarów oraz upośledzenia funkcji nerek, zmniejszenia rozmiarów i unaczynienia trzustki oraz zmniejszenia różnicowania komórek β wysp trzustki, zmniejszenia rozmiarów i unaczynienia wątroby, mięśni i tkanki tłuszczowej oraz zmian w układzie nerwowym. Organizm, broniąc się przed tymi niekorzystnymi zmianami, próbuje skompensować straty w okresie pourodzeniowym, akumulując więcej energii. Doprowadza to w konsekwencji do kompensacyjnego przyrostu tkanki tłuszczowej (CUG) u noworodków, a następnie do powstania chorób wieku dziecięcego (cukrzycy typu 1, otyłości, żółtaczk dziecięcej, chorób układu oddechowego i niektórych nowotworów). Prawdopodobnie do zwiększonego odkładania tłuszczu przyczynia się adaptacyjne przystosowanie do większej sprawności procesów trawiennych (sekrecji i wchłaniania) w układzie pokarmowym oraz zmiany w metabolizmie energetycznym noworodka regulowanym przez insulinę i leptynę oraz prawdopodobnie cały szereg innych hormonów (np. grelina i obestatyna), które regulują zarówno apetyt, trawienie i wchłanianie, jak i procesy metaboliczne organizmu (Mickiewicz i współaut. dane niepublikowane). Jednak to nie koniec konsekwencji opisanych w modelu „*thrifty phenotype*”. Wszystkie wyżej opisane zmiany prowadzą z wiekiem do wykształcenia zespołu zaburzeń i chorób, takich jak hiperlipidemia, otyłość, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa i niedoczynność nerek ujętych wspólnym mianem syndromu X (syndromu metabolicznego).

Model „*thrifty phenotype*” został zobrazowany na Ryc. 1 (HALES i BARKER 1992, 2001). Podnosząc problem rozdzielenia w czasie



Ryc. 1. Schematyczne przedstawienie hipotezy „oszczędnego fenotypu” (*thrifty phenotype hypothesis*).

Na schemacie widnieje zależność pomiędzy żywieniem matki a powstawaniem noworodka IUGR (HALES i BARKER 2001).

pierwotnej przyczyny i jej skutków, przedstawiony model można doskonale podsumować starym, powszechnie znanym przysłowiem: „czym skorupka za młodu nasiąknie, tym na starość trąci”. Model Halesa i Barkera został skonstruowany w oparciu o długotrwałe badania modelowe na zwierzętach laboratoryjnych oraz wieloletnie badania populacyjne na bardzo dużej liczbie pacjentów. Badania te wykazały, jak bardzo istotne jest prawidłowe zbilansowanie diety ciężarnej matki, gdyż wywiera ono istotny wpływ nie tylko na prawidłowy rozwój płodu, ale również na

dalsze życie i zdrowie potomstwa. Badania te zasugerowały konieczność dostosowania diety osobników IUGR do zmienionych (obniżonych) wymagań organizmu, ponieważ żywienie ich zgodnie z normami obowiązującymi dla osobników „nie-IUGR” dostarcza zbyt wiele składników odżywczych, które są bardzo sprawnie wchłaniane i wobec spowolnionego metabolizmu ulegają odkładaniu w tkance tłuszczowej. Efektem tego jest pojawiająca się z czasem otyłość i kolejne składowe syndromu metabolicznego.

ROZWÓJ NOWORODKÓW Z ZESPOŁEM IUGR

Istotną cechą charakteryzującą noworodki IUGR jest szybka kompensacja wzrostu (ang. catch-up-growth, CUG) tuż po urodzeniu, wiążąca się z nadmiernym wzrostem tkanki tłuszczowej. Zjawisko to jest obserwowane mniej więcej w przeciągu 4 tygodni po urodzeniu (CLARIS i współaut. 2010). Jak donoszą SOTO i współaut. (2003), powstawanie zjawiska kompensacji może być skorelowane z długofalowymi konsekwencjami w postaci rozwoju cukrzycy. Zauważono, że u noworodków IUGR znacząco spada sekrecja insuliny w komórkach β wysp trzustkowych. W konsekwencji prowadzi to do zaburzeń w poziomie glukozy w organizmie, co pociąga za sobą długoterminowe konsekwencje w postaci cukrzycy insulinozależnej. Niedobór insuliny ma również wpływ na gospodarkę tłuszczową prowadząc do otyśnięcia organizmu. Badania MAGNUSSONA i współaut. (2004) wykazały, iż aktywność lipazy lipoproteinowej (LPL) znacząco spada w wyniku niedoboru insuliny u noworodków IUGR tuż po urodzeniu. Lipaza ta jest odpowiedzial-

na za hamowanie gromadzenia się obwodowej tkanki tłuszczowej. Jednak w czasie ciąży aktywność łożyskowej LPL pozostaje bez zmian. Można wnioskować zatem, iż proces nadmiernego otyśnięcia organizmu, będący wynikiem kompensacji wzrostu, jest spowodowany zaburzeniami w różnicowaniu i sekrecji komórek β wysp trzustki, co prowadzi w konsekwencji do nadwagi i w dalszej kolejności do otyłości (SOTO i współaut. 2003, MAGNUSSON i współaut. 2004, GATFORD i współaut. 2010).

Dzieci, u których zdiagnozowano IUGR, najczęściej były obciążone wieloma innymi chorobami. Poza wspomnianą wcześniej cukrzycą typu 1 (T1D) (DAHLQUIST i współaut. 1999), do najczęściej notowanych należą: otyłość obwodowa lub tendencja do otyłości (ERIKSSON i współaut. 2001), żółtaczka dziecięca, choroby górnych dróg oddechowymi (NEUMANN i CARROLL 1984), a także niektóre nowotwory, tj. nerwiak płodowy (SAMARAS i współaut. 2003).

ODLEGŁE W CZASIE KONSEKWENCJE IUGR (OTYŁOŚĆ + NADCIŚNIENIE + CUKRZYCA = SYNDROM METABOLICZNY)

Jak już wcześniej zasygnalizowano, problem z osobnikami IUGR nie kończy się ani tuż po urodzeniu ani po przejściu wieku dziecięcego. Jak wskazują badania epidemiologiczne, u ludzi obciążonych IUGR w późniejszym, dorosłym wieku może wykształcić się syndrom X (syndrom metaboliczny). Według WHO syndrom metaboliczny dotyczy 22,1% ludzi, natomiast według najnowszych szacunków Międzynarodowej Organizacji Diabetologicznej (ang. International

Diabetes Federation, IDF) odsetek ten może wynosić nawet 28,1% (MENTE i współaut. 2010). Największy odsetek osób, u których stwierdzono syndrom X występował w Korei Południowej, gdzie w 1998 r. stwierdzono 23,6%, a w 2001 r. wzrósł on do 28,0%, jednak nie u wszystkich badanych przyjmował on formę ostrą (LIM i współaut. 2005). Na syndrom metaboliczny może zapaść każdy, kto nie stosuje diety równoważącej wydatek energetyczny organizmu oraz odpowiedniej

Ryc. 2. Tabela z wytycznymi służąca do diagnozowania syndromu metabolicznego według Międzynarodowej Organizacji Diabetologicznej – IDF z 2005r. (ALBERTI i współaut., 2006).

1.	obwodowa otyłość (obwód w pasie ≥ 94 cm u mężczyzn oraz ≥ 80 cm u kobiet)
2.	stężenie triglicerydów w osoczu krwi $\geq 1,70$ mmol/l
3.	stężenie HDL cholesterolu $< 1,03$ mmol/l u mężczyzn oraz $< 1,29$ mmol/l u kobiet
4.	ciśnienie skurczowe krwi > 130 mm Hg, a rozkurczowe > 85 mm Hg, lub zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze (hypertension HTN)
5.	podwyższone stężenie glukozy we krwi (FPG) $> 5,6$ mmol/l lub wcześniej zdiagnozowana cukrzyca typu 2 - T2D

aktywności fizycznej, niezależnie od tego czy jest obciążony IUGR, ale IUGR kilkakrotnie zwiększa podatność na ten zespół chorobowy (SALONEN i współaut. 2009). Według najnowszej definicji syndromu metabolicznego, sformułowanej przez IDF w 2005 r., zdiagnozowany chory musi posiadać 3 z 5 objawów przedstawionych w Ryc. 2. z zastrzeżeniem, iż musi obowiązkowo wystąpić otyłość obwodowa (wytyczna nr.: 1, Ryc. 2) (ALBERTI i współaut. 2006). Niezwykle często występującym objawem syndromu metabolicznego jest cukrzyca typu 2 (wytyczna nr.: 5, Ryc. 2). Sugeruje to, że syndrom metaboliczny jest często konsekwencją obwodowej otyłości, cukrzycy oraz wykształcenia IUGR u noworodka (SALONEN i współaut. 2009).

Cukrzyca jest jedną z chorób zaliczanych do grupy chorób metabolicznych. Niezdiagnozowana prawidłowo i nieleczona może doprowadzać do zaburzeń w funkcjonowaniu wielu narządów, niewydolności oraz uszkodzeń nerek, serca, naczyń krwionośnych, narządu wzroku jak również układu nerwowego (ADA 2009). Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia z 1998 r. aż 4,0% populacji na świecie choruje na cukrzycę. Odsetek ten rokrocznie wzrasta i szacunki wskazują, że w 2025 r. będzie wynosił około 5,4%, co w wartościach bezwzględnych oznacza, że za 15 lat na cukrzycę będzie chorowało ponad 300 mln ludzi. Problem cukrzycy dotyczy zarówno krajów rozwiniętych, jak i rozwijających się; największy odsetek przypadków obserwowany jest w Indiach, Chinach oraz w USA i dotyczy on ludzi w przedziale wiekowym od 45 do 65 lat. Jednak problem tej choroby ma dużo szerszy zasięg wiekowy (KING i współaut. 1998). W Europie w 2000 r. najwięcej zachorowań na cukrzycę zanotowano w Hiszpanii, Włoszech,

Grecji i na Białorusi. W Polsce na cukrzycę leczy się około 1 miliona ludzi.

Amerykańskie Stowarzyszenie Diabetologiczne (ADA) w 2009 r. zaproponowało najnowszą klasyfikację typów cukrzycy. Typ pierwszy cukrzycy (T1D, 5–10% zachorowań na cukrzycę) wynika ze zniszczenia komórek β wysp trzustki i zazwyczaj prowadzi do całkowitego zaniku produkcji insuliny. Typ drugi cukrzycy (T2D, około 80% zachorowań) wynika z postępującego defektu syntezy i uwalniania insuliny na tle insulinooporności tkanek obwodowych i stanowi największy odsetek przypadków cukrzycy. Głównym powodem cukrzycy typu 2 jest niewłaściwie zbilansowana dieta, a szczególnie nadmiernie obfita w węglowodany i tłuszcze. Typ trzeci cukrzycy zaliczany jest do tzw. innych typów wynikających z genetycznego ograniczenia aktywności insuliny, genetycznego ograniczenia czynności komórek β wysp trzustki, chorób zewnątrzwydzielniczej części trzustki (np. mukowiscydozy), a także ze stosowania leków oraz chemicznych substancji (np. przy leczeniu nowotworów, AIDS, przy transplantacji narządów). Ostatnim typem jest cukrzyca ciążowa, w skrócie nazywana GDM (ang. gestation diabetes mellitus). Pomimo szeroko rozwiniętej diagnostyki i stale rosnącej wiedzy na temat cukrzycy aż 1/3 osób z cukrzycą może nie być prawidłowo zdiagnozowana. W Polsce liczba zdiagnozowanych i leczonych przypadków cukrzycy wynosi około 1 miliona, ale według niektórych specjalistów około drugie tyle osób ma cukrzycę niezdiagnozowaną. Kryteria diagnostyczne cukrzycy przedstawiono w Ryc. 3 (BARKER i współaut. 1993, ADA 2009).

Powstanie noworodka IUGR może mieć również podłoże genetyczne i prowadzić do istotnych zmian genetycznych. PARK i współ-

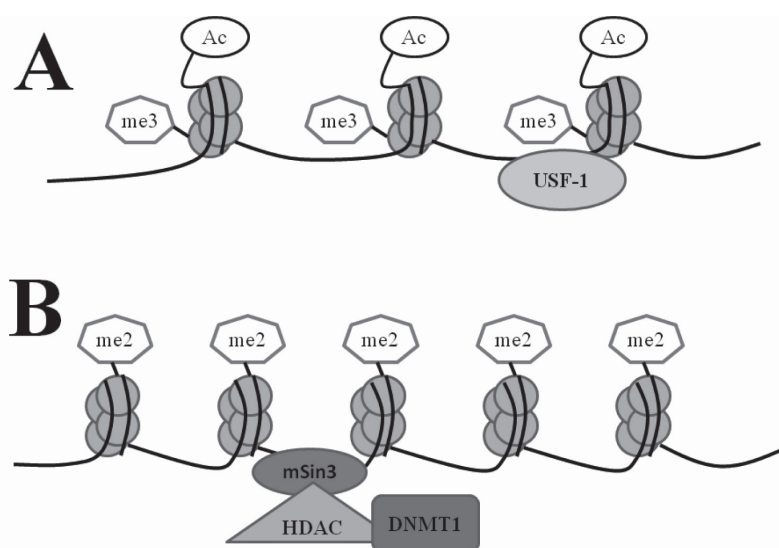
Ryc. 3. Najnowsze kryteria diagnostyczne cukrzycy wyznaczone przez Amerykańskie Stowarzyszenie Diabetologiczne (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION 2001).

- | | |
|----|---|
| 1. | FPG ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l).* |
| | lub |
| 2. | diagnozowany powinien posiadać objawy hyperglikemii (poliuria - wielomocz, polydipsia – nadmierne spożycie płynów, oraz nie wyjaśnione spadki masy ciała), a stężenie glukozy w osoczu krwi powinno być ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l). |
| | Lub |
| 3. | wynik testu OGTT – po 2 godz stężenie glukozy w osoczu ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Test powinien być wykonany zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia.* |
- *mierzone na czczo (8 godzin po posiłku).

aut. (2008) opisali mechanizm, który wpływa na osłabienie różnicowania się komórek β wysp trzustki u szczurów z wywołanym IUGR. Polega on na zaburzeniu w metylacji DNA, objawiającym się brakiem prawidłowego kompleksu histonu H3 i H4 (H3K4me3), oraz wystąpieniem nieprawidłowego kompleksu (H3K4me2) w wyniku błędu w acetytacji białek związanych z DNA. Pod wpływem takiej zmiany prawidłowe białko USF-1, kluczowe do rozpoczęcia procesu transkrypcji, a co za tym idzie później translacji, nie może przyłączyć się do początkowego odcinka promotora genu *Pdx-1*. W konsekwencji kompleks inhibitora transkrypcji (nSin3A-HDAC1-DNMT1) powoduje znaczne ograniczenie transkrypcji genu *Pdx-1* (Ryc. 4). Gen ten jest czynnikiem transkrypcyjnym trzustki i dwunastnicy, odpowiedzialnym za różnicowanie komórek β wysp trzustki. Autorzy zauważyli, iż poziom mRNA czynnika różni-

cującego Pdx-1 jest o 50% niższy u noworodków IUGR niż u osobników kontrolnych. W wyniku tego dochodzi do zahamowania różnicowania komórek β i obniżenia wydzielania insuliny, co prowadzi do cukrzycy (PARK i współaut. 2008).

Przytoczone powyżej informacje wskazują na potrzebę lepszego poznania zjawiska IUGR u ludzi, a szczególnie odległych w czasie skutków w postaci syndromu X. W tym kontekście niezwykle istotne jest też wypracowanie odpowiednich działań mających na celu zapobieganie rozwojowi chorób wieku dziecięcego. Jednym z ważniejszych działań powinna być walka z otyłością dziecięcą, która może doprowadzić do zahamowania niekorzystnego trendu wzrostu częstotliwości występowania chorób wieńcowych i cukrzycy, pierwszych zwiastunów syndromu metabolicznego u dorosłych. Spośród dostępnych narzędzi najskuteczniejszym wydaje się



Ryc. 4. Schematyczne przedstawienie metylacji nici DNA u noworodków szczurów.

Schemat A przedstawia prawidłowo metylowaną nić DNA (me3) wraz z acetylacją histonów (Ac) oraz czynnikiem transkrypcyjnym (USF-1). Schemat B przedstawia powstawanie zaburzeń w metylacji DNA w komórkach beta wysp trzustki u osobników IUGR (patrz opis w tekście).

jak najszersze informowanie społeczeństwa o przyczynach powstawania zjawiska IUGR oraz grożących skutkach, o ile nie będzie sto-

sowna profilaktyka konsekwentnie, praktycznie przez całe życie począwszy od urodzenia.

ILE TO NAS KOSZTUJE? SPOŁECZNE SKUTKI CHOROÓB SYNDROMU METABOLICZNEGO

Syndrom metaboliczny (X) obejmuje coraz większą część populacji, a w krajach wysokorozwiniętych osiąga osób w coraz młodszym wieku. Według Adult Treatment Panel III (ATP III) aż u 39,0% mężczyzn i 28,3% kobiet, a według International Diabetes Federation (IDF) u 34,0% mężczyzn i 35,5% kobiet na świecie stwierdza się syndrom metaboliczny. Według oficjalnych doniesień skala zjawiska stale wzrasta, powodując wydatkowanie coraz większych środków na leczenie cukrzycy, nadciśnienia, otyłości i in. oraz ich powikłań. Według naszych szacunków koszty leczenia pacjentów z zespołem IUGR stanowią ponad 10% sum wydatkowanych na ten cel.

Ze względu na poważne powikłania cukrzycy, koszty jej leczenia stanowią ogromne obciążenie dla społeczeństw i rządów państw na całym świecie. Leczenie pacjenta z cukrzycą kosztuje od 2 do 5 razy więcej niż innego pacjenta tej samej płci i w tym samym wieku. Leczenie późnych powikłań cukrzycy (główna nieurazowa przyczyna ślepoty, główna przyczyna dializ, przyczyna ok. 20% zawałów serca i 20% udarów mózgu, najczęstsza nieurazowa przyczyna amputacji kończyn dolnych) jest bardzo kosztowne. Cukrzyca ma krótszą średnią długość życia. Osoba, u której cukrzycę wykryto w wieku 10 lat, żyje o 20 lat krócej niż przeciętna, w wieku 30 lat – o 16 lat krócej, a w wieku 50 lat – o 14 lat krócej. Od 70 do 80% cukrzyków umiera na skutek powikłań sercowo-naczyniowych. Cukrzyca pochłania, w zależności od kraju i jego zamożności, od 2 do 15% wszystkich nakładów na służbę zdrowia, w Polsce odsetek ten wynosi 8-9%. W 2002 r. szacunkowe koszty leczenia powikłań cukrzycy wyniosły 0,5 mld zł (<http://zdrowy.tarnow.pl/grozi-nam-epidemia-cukrzycy-typu-ii/> z 15 kwietnia 2009r). Całkowite koszty bezpośrednie cukrzycy typu 2 w Polsce szacowane są na ok. 2,6 mld zł, co w 2002 r. stanowiło około 8% wszystkich nakładów na opiekę zdrowotną (http://www.wygrajcukrzyca.pl/includes/admin_exe/content_frame.php?struct=1_1 z 15 kwietnia 2009r). Jak wskazują szacunkowe dane, w USA leczenie cukrzycy typu 2 pochłania rocznie około 92 mld dolarów bezpo-

średnich kosztów medycznych (zsumowany wkład państwa i wydatki prywatne). W 2002 r. gospodarka USA straciła około 40 mld dolarów z powodu zachorowań na cukrzycę typu 2. Oczywiście, tylko część chorych na cukrzycę typu 2 można wiązać z IUGR i syndromem X, ale przy ogólnych liczbach chorych na cukrzycę typu 2, sięgających według prognoz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 246 mln osób, zmniejszenie tej liczby poprzez dieto-profilaktykę o kilka-kilkanaście procent może przynieść znaczącą poprawę zdrowia społeczeństwa i duże oszczędności w budżecie ochrony zdrowia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego w USA w 1994 r. pochłonęły około 128 mld USD. Złożyły się na to koszty hospitalizacji i opieki medycznej (64%), wizyt i konsultacji lekarskich (ok. 15%), utraty produktywności (ok. 14%). Udział leków w kosztach stanowił zaledwie około 6%. Bezpośredni koszt leczenia samego tylko nadciśnienia tętniczego w USA w tymże roku wyniósł 17,4 mld USD (AHA 1994). Według HERMANOWSKIEGO i współaut. (2001) w Polsce medyczne koszty bezpośrednie stanowią około 73%, a koszty pośrednie około 27% kosztów całkowitych. Podobnie jak w badaniach amerykańskich, najwyższy udział w kosztach stanowią koszty konsultacji lekarskich, a najmniejszą (ok. 10%) koszty leczenia farmakologicznego. Według autorów całkowite koszty związane z występowaniem nadciśnienia tętniczego, w oparciu o dane z badania PENT, wynoszą około 14 mld zł rocznie. Przy obliczaniu całkowitego obciążenia społecznego kosztami związanymi z występowaniem nadciśnienia tętniczego HERMANOWSKI i współaut. (2001) dochodzą do zaskakujących wniosków. Otóż, z obliczenia kosztów w Polsce, USA i Szwecji, na podstawie parytetu siły nabywczej wynika, że Polska ponosi największe, roczne koszty na osobę (185 USD), w porównaniu do USA (82 USD) i Szwecji (26 USD).

A jakie są koszty otyłości? Niewątpliwie najważniejszym kosztem jest skrócenie spodziewanego okresu życia o 10 do 15 lat, w porównaniu do osób o prawidłowej wadze. Jeśli zaś chodzi o koszty ekonomiczne otyłości, to są trudne do oszacowania, z uwa-

gi na wzajemne nakładanie się wielu zaburzeń i chorób. Szacuje się, że koszty związane z leczeniem nadwagi i otyłości stanowią od 1,5 do 7,8% budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia w krajach Europy Zachodniej i około 5,7% w USA. Stanowią one zatem znaczące obciążenie budżetów państwowych. Paradoxem jest to, że koszty otyłości i chorób metabolicznych są solidarnie ponoszone przez wszystkich podatników (na co jest zresztą przyzwolenie społeczne) na leczenie ludzi stosujących z własnej woli lub z niewiedzy niewłaściwą dietę i utrzymujących złe nawyki żywieniowe (KINALSKA i współaut. 2004, ESTEGHAMATI i współaut. 2010). Coraz częściej pojawiają się w wysokorozwiniętych krajach postulaty o celowości opodatkowania niezdrowej żywności (ang. junk food) w taki sam sposób, jak opodatkowane są napoje alkoholowe i wyroby tytoniowe. Takie dyskusje toczą się w USA (JACOBSON i BROWNELL 2000) i Europie (GONZÁLEZ-ZAPATA i współaut. 2010), a ostatnio także w Australii, przy okazji przebudowy tamtejszego systemu podatkowego (BOND i współaut. 2010). Ba-

dania GONZÁLEZ-ZAPATA i współaut. (2010) wskazują na istnienie szeregu oporów ze strony decydentów i społeczeństw we wprowadzeniu takiego pomysłu w Europie, pomimo wysokiej akceptacji uzyskanej ze strony specjalistów w zakresie zdrowia publicznego.

Dla uzyskania pełniejszego obrazu kosztów społecznych leczenia otyłości warto przytoczyć interesujące badania holenderskie RAPPANGE i współaut. (2009), w których oszacowano całkowite wydatki poniesione na opiekę zdrowotną w zależności od długości życia. W takim ujęciu koszty leczenia otyłych są wyższe niż prowadzących zdrowy tryb życia, pomimo istotnie krótszego, oczekiwanego czasu życia osób otyłych. Zapobieganie otyłości prowadzi do zmniejszenia wydatków na leczenie chorób związanych z otyłością do osiągnięcia wieku około 74 lat. Wydłużenie czasu życia ponad 74 lata będzie generować istotny wzrost wydatków na opiekę zdrowotną, które „skonsumują” wcześniej poczynione oszczędności na działaniach profilaktycznych.

PODSUMOWANIE

Nawiązując do tytułu niniejszego artykułu programowanie życia człowieka zaczyna się już w okresie płodowym. To wtedy matka odpowiednio zbilansowaną dietą może znacząco wpłynąć na prawidłowy przebieg programu rozwoju i dojrzewania płodu. Kaloryczność pokarmu oraz wielkość spożycia białka (tak niedostateczne jak i nadmierne) zalicza się do najważniejszych czynników, które mogą prowadzić do wykształcenia zespołu IUGR u płodu i noworodka. Dobre nawyki żywieniowe panujące w rodzinie, przekazywane z pokolenia na pokolenie, są w tym przypadku kluczem dla zmniejszenia niebezpieczeństwa wystąpienia zjawiska IUGR u potomstwa. Zanieczyszczenie środowiska, czynniki społeczne, palenie tytoniu i narkotyki stanowią w mniejszym stopniu o częstotliwości występowania zaburzeń programu rozwoju płodowego aczkolwiek często występują wspólnie i mogą nakładać się na błędy żywieniowe. Wyniki badań sugerują, że obciążone IUGR potomstwo wymaga specjalnego traktowania dietetycznego praktycznie przez całe życie. Stosując odpowiednie żywienie można odwlec w czasie lub całkowicie uniknąć rozwoju chorób metabo-

licznych. Przy braku zachowania ograniczeń żywieniowych osobnik IUGR będzie wyrażał szczególną skłonność do chorób praktycznie na każdym etapie życia, począwszy od wcześniej wspomnianych chorób wieku dziecięcego, poprzez otyłość i choroby metaboliczne. Wszystkie z wyżej wymienionych chorób są istotnie związane z żywieniem, a możliwość ich uniknięcia zależy od świadomości zainteresowanych i ich najbliższego otoczenia.

PODZIĘKOWANIA

M. Mickiewicz jest doktorantem SGGW w Warszawie i L'Institut National d'Enseignement Supérieur et de Recherche Agonomique et Agroalimentaire de Rennes we Francji w ramach programu współpracy nad doktorantem. M. Mickiewicz jest beneficjentem projektu „Mazowieckie Stypendium Doktoranckie” realizowanego w ramach Działania 2.6 „Regionalne strategie innowacyjne i transfer wiedzy”, II Priorytetu ZPORR współfinansowanego z Europejskiego Funduszu Społecznego oraz Budżetu Państwa w ramach ZPORR.

WHAT YOUTH IS USED TO... OR ABOUT INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION AND ITS LATER CONSEQUENCES

Summary

Fetal intrauterine growth retardation (IUGR) is currently a serious civilization problem. Eight to nine% of newborns are displaying signs of IUGR every year. IUGR is caused in most instances by misbalanced diet of pregnant mother (in terms of protein and energy). This inhibits system A activity responsible for amino acid transport across the placenta to the fetus. IUGR newborns are characterized by low birth weight, which is compensated soon after birth, but by the expansion of fat tissue. IUGR children are often overweight and less active. It is

difficult to reduce overweight in IUGR due to modification of developmental program into a so called "thrifty phenotype". In adults, IUGR manifests its long-lasting health consequences such as hypercholesterolemia, arterial hypertension, coronary heart disease, obesity and diabetes type 2, commonly named as metabolic syndrome (syndrome X). Studies on animals suggest that IUGR diagnosed in perinatal period followed by continuous controlled diet may reduce symptoms of metabolic syndrome.

LITERATURA

- ALBERTI K. G., ZIMMET P., SHAW J., 2006. *Metabolic syndrome – a new world – wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federatio*. Diabet. Metabol. 23, 469–480.
- ACOG (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS & GYNECOLOGISTS), 2000. *Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: Intrauterine growth restriction*. Obstet. Gynecol. 95, 1–10.
- ADA (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION), 2009. *Standards of Medical Care In Diabetes*. Diabet. Care 32 (Supl. 1), S13–S61.
- AHA (AMERICAN HEART ASSOCIATION), 1994. *Heart and stroke facts: 1994 statistical supplement*. American Heart Association, Dallas.
- ALBERTI K. G., ZIMMET P., SHAW J., 2006. *Metabolic syndrome – a new world – wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federatio*. Diabet. Metabol. 23, 469–480.
- BARKER D. J., HALES C. N., FALL C. H., OSMAND C., PHIPPS K., CLARK P. M. S., 1993. *Type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth*. Diabetologia 36, 62–7.
- BLACKWOOD R. A., LEPPERT P. C., BARKER D., 1985. *The tendency to Iugr in Preterm Infants Born to Young Women Enrolled in a Comprehensive Prenatal Program*. Am. J. Perinatol. 2, 70–73.
- BLÖSSNER M., DE ONIS M., 2005. *Malnutrition*. Raport Światowej Organizacji Zdrowia WHO, 12, 1–10.
- BOND M. E., WILLIAMS M. J., CRAMMOND B., LOFF B., 2010. *Taxing junk food: applying the logic of the Henry tax review to food*. Med. J. Aust. 193, 472–473.
- CLARIS O., BELTRAND J., LEVY-MARCHAL C., 2010. *Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth*. Sem. Perinatol. 34, 207–210.
- DAHLQUIST G. G., PATTERSON C., SOLTESZ G., 1999. *Perinatal risk factors for childhood type-1 diabetes in Europe*. Diabet. Care 22, 1698–1702.
- DAHRI S., SNOECK A., REUSENS-BILLEN B., REMACLE C., HOET J. J., 1991. *Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation*. Diabetes 40, 115–120.
- DCAHD (DEPARTMENT OF CHILD AND ADOLESCENT HEALTH AND DEVELOPMENT), 1999. *Interventions for physical growth and psychological development*. Raport Światowej Organizacji Zdrowia, WHO.
- ERIKSSON J., FORSEN T., TUOMILEHTO J., 2001. *Size at birth childhood growth, and obesity in adult life*. Int. J. Obesit. 25, 735–740.
- ESTEGHAMATI A., ASHRAF H., KHALILZADEH O., ZANDIEH A., NAKHJAVANI M., RASHIDI A., HAGHAZALI M., ASGARI F., 2010. *Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of noncommunicable diseases in Iran (SuRF-NCD-2007)*. Nutrit. Metabol. 7, 26.
- GATFORD K. L., SIMMONS R. A., DE BLASIO M. J., ROBINSON J. S., OWENS J. A., 2010. *Review: Placental Programming of Postnatal Diabetes and Impaired Insulin Action after IUGR*. Trophoblast Res. 24, S60–S65.
- GONZÁLEZ-ZAPATA L. I., ALVAREZ-DARDET C., MILLSTONE E., CLEMENTE-GÓMEZ V., HOLDSWORTH M., ORTIZ-MONCADA R., LOBSTEIN T., SARRI K., DE MARCHI B., HORVATH K. Z., 2010. *The potential role of taxes and subsidies on food in the prevention of obesity in Europe*. J. Epidemiol. Commun. Health 64, 696–704.
- GUILLOTEAU P., ZABIELSKI R., HAMMON H. M., METGES C. C., 2010. *Nutritional programming of gastrointestinal tract development. Is pig a good model for human?* Nutrion Res. Rev. 23, 4–22.
- HALES N. C., BARKER D. J. P., 1992. *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis*. Diabetologia 35, 595–601.
- HALES N. C., BARKER D. J. P., 2001. *The thrifty phenotype hypothesis*. Brit. Med. Bull. 60, 5–20.
- HALES N. C., BARKER D. J. P., CLARK P. M., COX L. J., FALL C., OSMOND C., WINTER P. D., 1991. *Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64*. Brit. Med. J. 303, 1019–22.
- HERMANOWSKI T., JAWORSKI R., CZECH M., PACHOCKI R., 2001. *Ocena kosztów związanych z występowaniem nadciśnienia tętniczego w Polsce*. Nadciśnienie Tętnicze 5, 83–91.
- HOLEMANS K., AERTS L., VAN ASSCHE F. A., 2003. *Life-time consequences of abnormal fetal pancreatic development*. J. Physiol. 547, 11–20.
- JACOBSON M. F., BROWNELL K. D., 2000. *Small taxes on soft drinks and snack foods to promote health*. Am. J. Publ. Health 90, 854–857.
- KINALSKA I., NIEWADA M., GŁOGOWSKI C., KRZYŻANOWSKA A., GIERCZYŃSKI J., ŁATEK M., KAMIŃSKI B., 2004. *Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (Badania CODIP)*. Diabetologia Praktyczna 5, 1–8.
- KING H., AUBERT R. E., HERMAN W. H., 1998. *Global Burden of Diabetes, 1995–2025*. Diabet. Care 21, 1414–1431.
- LIM S., LEE H. K., PARK K. S., CHO S. I., 2005. *Changes in the characteristics of metabolic syndrome in Korea over the period 1998–2001 as deter-*

- mined by Korean National Health and Nutrition Examination Surveys. *Diabet. Care* 28, 1810–1812.
- MAGNUSSON A. L., WATERMAN I. J., WENNERGREN M., JANSSON T., POWELL T. L., 2004. *Triglyceride Hydrolase Activities and Expression of Fatty Acid Binding Proteins in the Human Placenta in Pregnancies Complicated by Intrauterine Growth Restriction and Diabetes*. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 89, 4607–4614.
- MALANDRO M. S., BEVERIDGE M. J., KILBERG M. S., NOVAK D. A., 1996. *Effect of low-protein diet-induced intrauterine growth retardation on rat placental amino acid transport*. *Am. J. Physiol.* 271, 295–303.
- MENTE A., YUSUF S., ISLAM S., MCQUEEN M. J., TANOMSUP S., ONEN C. L., RANGARAJAN S., GERSTEIN H. C., ANAND S. S., 2010. *Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 2390–2398.
- NEUMANN CH. H., CARROLL B. A., 1984. *Fetal Biometry and Intrauterine Growth Retardation*. West. J. Med. 140, 414–420.
- PARK J. H., STOFFERS D. A., NICHOLLS R. D., SIMMONS R. A., 2008. *Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1*. *J. Clin. Invest.* 118, 2316–2324.
- RAPPANGE D. R., BROUWER W. B., HOOGENVEEN R. T., VAN BAAL P. H., 2009. *Healthcare costs and obesity prevention: drug costs and other sector-specific consequences*. *Pharmacoeconomics* 27, 1031–1044.
- SALONEN M. K., KAJANTIE E., OSMOND C., FORSÉN T., YLIHÄRSILÄ H., PAILE-HYVÄRINEN M., BARKER D. J. P., ERIKSSON J. G., 2009. *Role of childhood growth on the risk of metabolic syndrome in obese men and women*. *Diabet. Metabol.* 35, 94–100.
- SAMARAS T. T., ERICK H., STORMS L. H., 2003. *Birth-weight, Rapid Growth, Cancer, and Longevity: A Review*. *J. Nat. Med. Assoc.* 95, 1170–1183.
- SOTO N., BAZAES R. A., PENA V., SALAZAR T., AVILA A., INIGUEZ G., ONG K. K., DUNGER D. B., MERICQ M. V., 2003. *Insulin Sensitivity and Secretion Are Related to Catch-Up Growth in Small-for-Gestational-Age Infants at Age 1 Year: Results from a Prospective Cohort*. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 88, 3645–3650.
- THIEBAUGEORGES O., FRESSON J., AUDIBERT F., GUIHARD-COSTA A. M., FRYDMAN R., DROULLE P., 2000. *Diagnosis of small-for-gestational-age fetuses between 24 and 32 weeks, based on standard sonographic measurements*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 16, 49.
- UNCF (UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND), 2001. *Progress since the World Summit for Children: A statistical review*.
- UNICEF, 2000. *The state of the world's children*.
- WĘGRZYN P., KAŻMIERCZAK W., FIEGLER P., KAMIŃSKI K., 2004. *Wewnątrzmaciczne opóźnione wzrastanie płodu – analiza sposobu rozwiązania ciąży, przebiegu porodu oraz pourodzeniowego stanu noworodka*. *Ginekologia Praktyczna* 12, 32–37.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION), 2001. *We the Children: End-decade review of the follow-up to the World Summit for Children*. Report of the Secretary-General, WHO.