

DLHODOBÉ METABOLICKÉ A KARDIOVASKULÁRNE NÁSLEDKY FETÁLNEJ RASTOVEJ REŠTRIKCIE

Gajdošová S., Kuchta M.

Klinika detí a dorastu UPJŠ LF a DFN Košice

Úvod Stav, kedy plod nedosiahne svoj genetický rastový potenciál sa označuje ako fetálna rastová reštrikcia alebo intrauterinná rastová retardácia. Definícia je z diagnostického gynekologicko-pôrodnického hľadiska založená na predikovanej hmotnosti plodu pod desiatym percentilom a zároveň na prítomnosti dopplerovských zmien na konkrétnych cievach.

Cieľ Poukázať na dlhodobé metabolické a kardiovaskulárne následky plynúce z fetálnej rastovej retardácie a zdôrazniť úlohu všeobecného lekára pre deti a dorast v starostlivosti o tieto deti.

Diskusia Podiel fetálnej rastovej reštrikcie na rozvoji chronických ochorení v dospelosti je dobre známy. Centralizácia krvného obehu a následné multiorgánové preprogramovanie, ako odpoveď na chronickú hypoxiu in utero, nepriaznivo ovplyvňuje všetky orgány. Preprogramovanie na úrovni pečene predisponuje k budúcemu vzniku dyslipidémie, cievne zmeny indukujú poškodenie endotelu a následnú artériovú hypertenziu. Inzulínová rezistencia prispieva k rozvoju metabolického syndrómu. Dôležité determinanty antropometrických a zápalových zmien v dospelosti predstavujú epigenetické modifikácie génovej expzie, hmotnostný prírastok v rannom detstve a vzorce rastu a vývoja plodu. Pribúdajú dôkazy, ktoré naznačujú, že fetálna rastová retardácia je priamou príčinou kardiovaskulárnych zmien nezávisle od už existujúceho metabolického ochorenia. Poškodenie kardiovaskulárneho systému môže byť v preklinickom štádiu prítomné už v detstve, pred klinickým rozvojom kardiovaskulárnych ochorení v dospelosti. Srdce plodov s fetálnou rastovou retardáciou má typický výrazne sférický tvar. V pupočníkovej krvi bola preukázaná elevácia biomarkerov kardiálneho poškodenia a dysfunkcie. Echokardiografické zmeny prítomné už u novorodencov viedli k zvýšenému krvnému tlaku a systolickej aj diastolickej dysfunkcii. Medzi niektoré prenatálne modifikácie obehového systému patria zmeny v obsahu kolagénu a elastínu v cievach, remodelácia extracelulárnej matrix a dysfunkcia endotelu. V prípade, že perzistujú po narodení, môžu zapríčiniť včasný nástup preklinického štádia aterosklerózy v detstve.

Záver Krátkodobé, ale aj dlhodobé nepriaznivé následky, sú výsledkom adaptačných mechanizmov aktivovaných za nepriaznivých podmienok in utero, za účelom zachovania funkcie životne dôležitých orgánov.

KLúčové slová: fetálna rastová reštrikcia, chronická hypoxia in utero, multiorgánové preprogramovanie plodu, metabolický syndróm, kardiovaskulárne ochorenia

Úvod

Fetálna rastová reštrikcia (FGR) alebo intrauterinná rastová retardácia (IUGR) je komplikácia gravidity, kedy plod nedosiahne svoj genetický rastový potenciál. Dochádza k spomaleniu intrauterinnej rastovej rýchlosti, ktorá je vyjadrená charakteristickým zlomom intrauterinnej rastovej krivky [19]. V súčasnosti je FGR definovaná buď na základe pôrodnej hmotnosti < 3. percentil alebo kombináciou aspoň 3 kritérií z nasledujúcich:

- pôrodná hmotnosť < 10. percentil,
- obvod hlavy < 10. percentil,
- pôrodná dĺžka < 10. percentil,
- prenatálne diagnostikovaná FGR,
- prítomnosť prenatálnych rizikových faktorov asociovaných s týmto stavom [5].

Z diagnostického gynekologicko-pôrodnického hľadiska je FGR definovaná ako stav, kedy sa predikovaná hmotnosť plodu (tzv. Estimated fetal weight) pohybuje pod desiatym percentilom a zároveň sú prítomné dopplerovské zmeny na konkrétnych cievach (napr. *a. cerebri media*, *a. uterina*). FGR postihuje približne 8 % tehotenstiev [13]. Rozlišuje sa medzi včasnou a neskorou formou FGR. Včasná forma FGR je spravidla diagnostikovaná pred 32. gestačným týždňom, jeho neskorá forma je potom diagnostikovaná po tomto termíne [33].

Cieľ

Práca poukazuje na dlhodobé následky zo strany metabolizmu a kardiovaskulárneho systému vo vzťahu k fetálnej rastovej retardácii. Akcentuje aj úlohu všeobecného lekára pre deti a dorast („obvodného pediatra“) v starostlivosti o tieto deti.

FGR často vedie k narodeniu dieťaťa malého vzhľadom na gestačný vek (SGA - Small for gestational age). Avšak novorodenec môže byť klasifikovaný ako SGA bez prítomnosti FGR a niektorí novorodenci s FGR môžu mať pôrodnú hmotnosť > 10. percentil pre daný gestačný vek a pohlavie. V literatúre sa IUGR a SGA často používali nesprávne, ako zameniteľné pojmy.

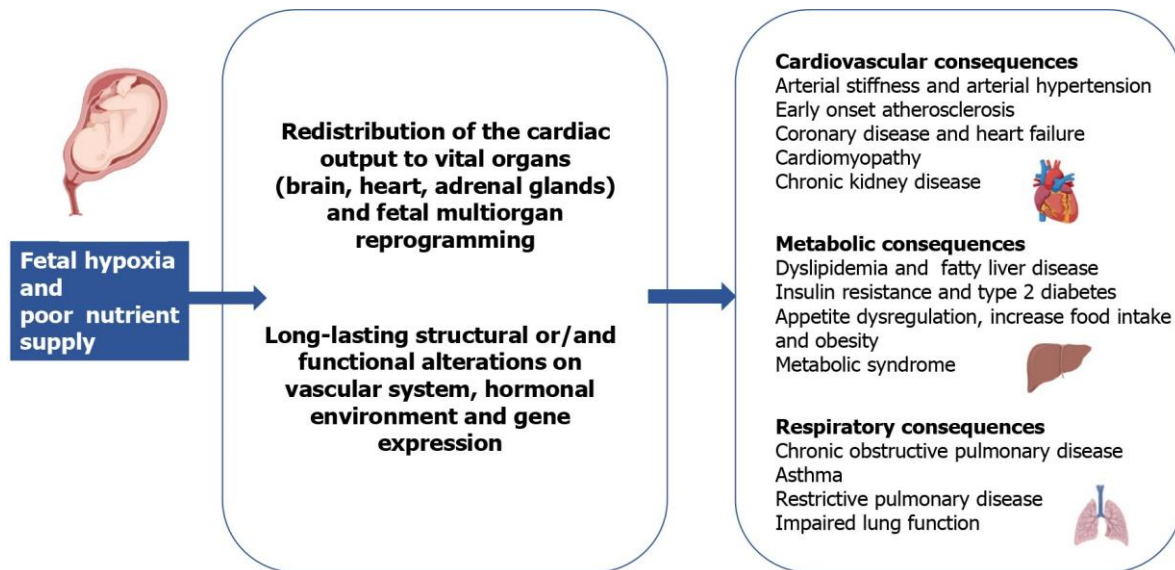
Na vzniku FGR sa podieľa niekoľko faktorov ako sú genetické abnormality, intrauterinné infekcie, štrukturálne anomálie plodu, viacplodová gravidita a ochorenia asociované s ischémiou placenty [22].

Je dobré známe, že tento stav prispieva k rozvoju chronických ochorení v dospelosti, vrátane kardiovaskulárnych ochorení, metabolického syndrómu, diabetu 2. typu, chronickej obličkovej choroby [4]. Niekoľko štúdií opísalo mechanizmy, ktorými nedostatočný fetálny rast vedie k dlhodobým fyziologickým zmenám vyvíjajúceho sa plodu, ako aj novorodenca a neskôr dospelého človeka. Primárnou príčinou FGR je znížený prísun kyslíka a živín, čo spôsobuje chronickú hypoxiu. Odpoveďou plodu na tento stav je prerozdelenie srdcového výdaja pre mozog,

srdce a nadobličky za účelom zachovania funkcie týchto, životne dôležitých, orgánov (Fig. 1). FGR môže poten-

ciálne vplývať na všetky orgány [9, 25].

Figure 1 Long-term implications of fetal growth restriction [9]



Dlhodobé metabolické následky FGR

Niekoľko štúdií uvádza súvislosť medzi FGR a následným rozvojom ochorení ako sú obezita, metabolický syndróm, kardiovaskulárne a onkologické ochorenia. Podľa navrhutej hypotézy sa plody, ktoré sa vyvíjajú za nepriaznivých podmienok in utero, adaptujú zmenou svojho endokrinného a metabolického stavu za účelom šetrenia energie a presmerovania živín k životne dôležitým orgánom. Preprogramovanie na úrovni pečene predisponuje k budúcemu vzniku dyslipidémie, cieвне zmeny indukujú poškodenie endotelu a následnú artériovú hypertenziu. Inzulínová rezistencia prispieva k rozvoju metabolického syndrómu (dyslipidémia, steatóza pečene, artériová hypertenzia a diabetes mellitus 2. typu) [9, 14, 30].

Predpokladá sa, že základom týchto zmien sú epigenetické modifikácie expresie génov [12]. Tieto modifikácie môžu indukovať dysreguláciu chuti do jedla, zvýšiť príjem potravy a lipogenézu, čo vedie k rozvoju obezity a kardiovaskulárnemu riziku. Zvýšené riziko metabolického syndrómu a kardiovaskulárnych ochorení podmieňuje aj rýchly prírastok hmotnosti v detstve [28]. Štúdie z roku 2020 dokumentujú súvislosť rýchleho hmotnostného prírastu v období od narodenia do 2 rokov bez ohľadu na prítomnosť FGR s nepriaznivými kardiometabolickými markermi vo veku 3 roky [23, 24].

Závery relatívne malej austrálskej kohorty uvádzajú, že ďalšími dôležitými determinantami antropometrických a zápalových zmien v dospelosti sú vzorce rastu a vývoja plodu. Bol opísaný vzťah medzi malým obvodom hlavy a brucha plodu a vyšším krvným tlakom v dospelosti nezávisle od množstva tuku [32]. Neskôr bola zistená významná súvislosť medzi rastovými vzorcami plodu, markermi množstva tuku (BMI, obvod pásu) a zápalovými markermi (CRP) u dospelých vo veku 27 rokov. Priaznivý rast na začiatku gravidity mal protektívny vplyv na nadmerné ukládanie tuku v neskoršom živote, zatiaľ čo spo-

malený rast in utero vo včasnom štádiu tehotenstva bol asociovaný s adipozitou [17, 26].

Je vhodné poznamenať, že obezita je komplexný fenomén, ktorý zahŕňa viacero genetických a environmentálnych faktorov, uvedené pozorovania však neobjasňujú patofyziológiu obezity u dospelých s FGR [34].

Medzi potenciálne preventívne opatrenia nástupu metabolických komplikácií patrí dojčenie, primeraná výživa, fyzická aktivita od včasného detstva. Liečba zahŕňa rastový hormón a metformín. Štúdie však boli realizované na malom počte pacientov. Úlohou všeobecného lekára pre deti a dorast v prípade dieťaťa s FGR, by malo byť rutinné monitorovanie krvného tlaku, poradenstvo v oblasti zdravej výživy a podpora pohybovej aktivity [16, 25].

Dlhodobé kardiovaskulárne následky FGR

FGR je v porovnaní s fyziologickým rastom plodu asociovaná so signifikantne vyšším výskytom kardiovaskulárnych ochorení v neskoršom veku [3, 29]. Taktiež súvisí s metabolickým syndrómom a vplyv IUGR na kardiovaskulárny systém môže byť sprostredkovaný diabetom, dyslipidémiou alebo artériálnou hypertenziou. U mladých dospelých bolo opísané vyššie riziko vysokého systolického krvného tlaku, artériálnej tuhosti a zníženej obličkovej funkčnej kapacity [15]. Hypertenzia, koronárna choroba srdca, kardiomyopatia a srdcové zlyhanie boli vo vyššom veku zistené vo vysokej miere [10]. Pribúdajú dôkazy, ktoré naznačujú, že FGR je priamou príčinou kardiovaskulárnych zmien nezávisle od už existujúceho metabolického ochorenia (Fig. 2) [6, 21].

Poškodenie kardiovaskulárneho systému u detí s FGR môže byť v preklinickom štádiu prítomné už v detstve, pred klinickým rozvojom kardiovaskulárnych ochorení v dospelosti. Dlhodobá hypoxémia môže byť spojená s trvalými zmenami v štruktúre a funkcii kardiovaskulárneho systému. Doteraz dostupné dôkazy naznačujú, že

chronická hypoxémia in utero indukuje fyziologické zmeny autonómneho nervového systému, oxidačný stres, poruchu sekrécie hormónov, funkčné a štrukturálne zmeny krvných ciev [31]. Srdce plodu s FGR má typický výrazne sférický tvar, v závažných prípadoch sa môže rozvinúť hypertrofia [8].

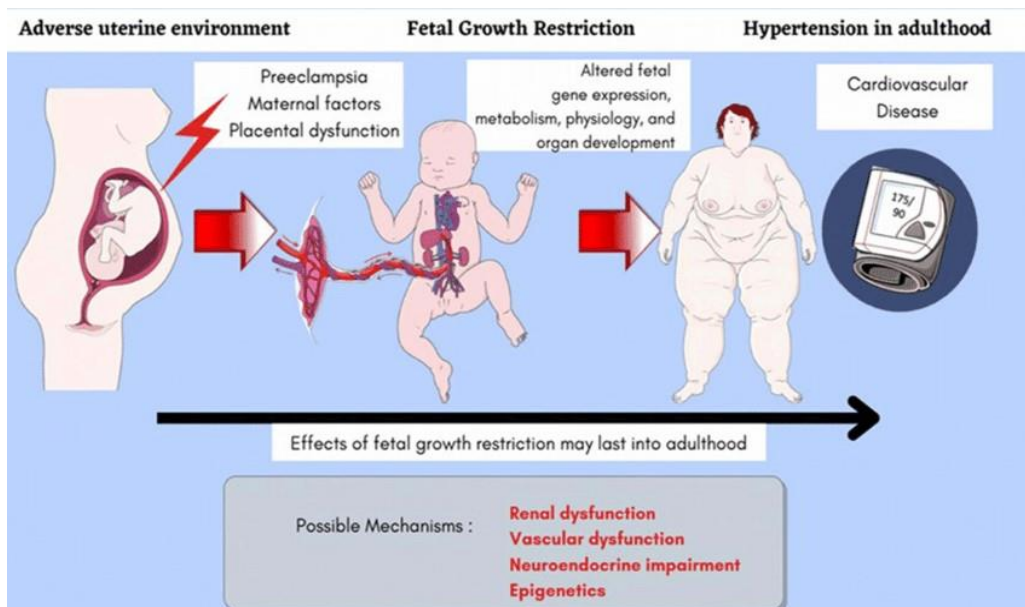
Zistilo sa, že biomarkery kardiálneho poškodenia a dysfunkcie, ako sú natriuretický peptid typu B a troponín, sú elevované v pupečníkovej krvi plodu s FGR [11, 20]. Potenciálnym vysvetlením je poškodenie srdca spôsobené nepriaznivými podmienkami in utero. V prvých dňoch po narodení bolo u týchto novorodencov realizované echokardiografické vyšetrenie. Popísané echokardiografické zmeny viedli k zvýšenému krvnému tlaku a systolickej aj diastolickej dysfunkcii [27].

Rovnaké nálezy boli opísané aj v iných štúdiách, ktoré zahŕňali deti s FGR vo veku 3- 4 mesiace. [2]. Crispi a kolektív vo svojej štúdií na 150 deťoch vo veku 3 a 6

rokov porovnávali morfológiu kardiovaskulárneho systému týchto detí s kontrolnou skupinou. Autori preukázali, že u detí s FGR bola vyššia pravdepodobnosť guľovitého tvaru srdca, zvýšený srdcový výdaj a zhrubnutie ľavej komory [7]. Zmeny v obsahu kolagénu a elastínu v cievach, remodelácia extracelulárnej matrix a dysfunkcia endotelu predstavujú niektoré z prenatálnych modifikácií obehového systému u detí s FGR [31]. V patogenéze dysfunkcie endotelu majú svoj podiel mnohé mechanizmy na molekulárnej úrovni, ako sú disrupcia placentárneho mTOR komplexu, signálna dráha TGF β a zmeny v expresii endotelialnej syntázy oxidu dusnatého [1]. Cievne zmeny môžu perzistovať po narodení a zapríčiniť včasný nástup predklinického štádia aterosklerózy u detí [18].

Je dôležité zdôrazniť, že vývoj kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s FGR môžu ovplyvniť aj iné faktory. Napríklad preeklampsia, obezita, diabetes mellitus matky a prematurita.

Figure 2 Mechanisms of fetal programming of hypertension [6]



Záver

Pri nepriaznivých podmienkach in utero dochádza k adaptatčným mechanizmom plodu, ktorých cieľom je zachovanie funkcie životne dôležitých orgánov. Nasleduje multiorgánové preprogramovanie a z neho plynúce nepriaznivé následky či už krátkodobé, v novorodeneckom období alebo dlhodobé, prebiehajúce v detstve a dospelosti [33]. Fetálna rastová reštrikcia teda nie je len komplikáciou tehotenstva.

Literatúra

- Amurta, N., Kandikattu, H.K., Intapad, S.: Cardiovascular Dysfunction in Intrauterine Growth Restriction. *Curr Hypertens Reports*. 24, 2022, (12):693-708. doi: 10.1007/s11906-022-01228-y.
- Änghagen, O., Engvall, J., Gottvall, T., et al.: Developmental Differences in Left Ventricular Strain in IUGR vs. Control Children the First Three Months of

Life. *Pediatr Cardiol*. 43, 2022, (6): 1286-297. doi: 10.1007/s00246-022-02850-y.

- Barker, D.J.: Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med*. Apr; 31, 1999, Suppl (1):3-6. PMID: 10342493.
- Barker, D.J.: The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 301, 1990, (6761):1111. doi: 10.1136/bmj.301.6761.111.
- Beune, I.M., Bloomfield, F.H., Ganzevoort, W. et al.: Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. *J Pediatr*. 196, 2018, p.71-76. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.059.
- Bhunu, B., Riccio, I., Intapad, S.: Insights into the Mechanisms of Fetal Growth Restriction-Induced Programming of Hypertension. *Integr Blood Pressure Contr*. 14, 2021, 141-52. doi: 10.2147/ibpc.s312868.

7. Crispi, F., Hernandez-Andrade, E., Pelsers, M. et al.: Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Amer J Obstet Gynecol.* 199, 2008, (3):. 254.e1- e8. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.056.
8. Crispi, F., Miranda, J., Gratacós, E.: Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Amer J Obstet Gynecol.* 218, 2018, (2):869-79. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.012.
9. D'agostin, M., Di Sipio, M.CH., Vento, G. et al.: Long-term implications of fetal growth restriction. *World J Clin Cases.* 11, 2023, (13):2855-863. doi: 10.12998%2Fwjcc.v11.i13.2855.
10. Demicheva, E., Crispi, F.: Long-Term Follow-Up of Intrauterine Growth Restriction: Cardiovascular Disorders. *Fetal Diagn Ther.* 36, 2014, (2):143-53. doi: 10.1159/000353633.
11. Girsén A, Ala-Kopsala M, Mäkilallio K. et al.: Cardiovascular hemodynamics and umbilical artery N-terminal peptide of proB-type natriuretic peptide in human fetuses with growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 29, 2007 (3):296-303. doi: 10.1002/uog.3934.
12. Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Buklijas, T. et al.: Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 5, 2009, (7):401-408. doi: 10.1038/nrendo.2009.102.
13. Gordijn, S.J., Beune, I.M., Thilaganathan, B. et al.: Consensus definition of fetal growth restriction: A Delphi approach. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 48, 2016, (3):333-39. doi: 10.1002/uog.15884.
14. Hales, C.N., Barker, D.J.: The thrifty phenotype hypothesis. *British Med Bull.* 60, 2001, (1):5-20. doi: 10.1093/bmb/60.1.5.
15. Chan, P.Y.L., Morris, J.M., Leslie, G.I. et al.: The Long-Term Effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, Renal, and metabolic function. *Int J Pediatr.* 2010, (2010):1-10. doi: 10.1155/2010/280402.
16. Kolarovszká, H., Kolarovszki, B.: Hypotrofický novorodenec - I. časť. *Pediatrics (Bratisl.).* 2, 2007; č.1, s.10-13.
17. Lenhartová N., Nandrážiová L., Maťašová K. et al.: Prenatálne a včasné postnatálne rizikové faktory metabolického syndrómu v dospelosti. *Ateroskleroza, XXI,* 2017, (3-4):1100-106.
18. Martin, H., Hu, J., Gennser, G. et al.: Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation* 102, 2000, (22):2739-744. doi: 10.1161/01.cir.102.22.2739.
19. Martinus, J.G., Biggio, J.R., Abuhamad, A.: Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 223, 2020, (4):B2-B17. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.010.
20. Mäkilallio, K., Vuolteenaho, O., Jouppila, P. et al.: Ultrasonographic and biochemical markers of human fetal cardiac dysfunction in placental insufficiency. *Circulation* 105, 2002, (17):2058-2063. doi: 10.1161/01.cir.0000015505.24187.fa.
21. Menedez-Castro, C., Rascher, W., Hartner, A.: Intrauterine growth restriction - impact on cardiovascular diseases later in life. *Mol Cell Pediatr.* 5, 2018, (1):4. doi: 10.1186/s40348-018-0082-5.
22. Nardoza, L.M.M., Caetano, A.C.R.; Zamarian, A.C.P. et al.: Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstetr.* 295, 2017, (5):1061-1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9.
23. Norris, T., Crozier, S.R., Cameron, N. et al.: Fetal growth does not modify the relationship of infant weight gain with childhood adiposity and blood pressure in the Southampton women's survey. *Ann Hum Biol.* 47, 2020, (2):150-58. doi: 10.1080/03014460.2020.1717616.
24. Ong, Y.Y., Sadananthan, S.A., Aris, I.M. et al.: Mismatch between poor fetal growth and rapid postnatal weight gain in the first 2 years of life is associated with higher blood pressure and insulin resistance without increased adiposity in childhood: the GUSTO cohort study. *Internat J Epidemiol.* 49, 2020, (5):1591-603. doi: 10.1093/ije/dyaa143.
25. Rock, C.H.R., White, T.A., Piscopo, B.R. et al.: Cardiovascular and cerebrovascular implications of growth restriction: mechanisms and potential treatments. *Int J Mol Sci.* 22, 2021, (14):7555. doi:10.3390/ijms22147555.
26. Rytter, D., Bech, B.H., Frydenberg, M. et al.: Fetal growth and cardio-metabolic risk factors in the 20-year-old offspring. *Acta Obstetr Gynecol Scand.* 93, 2014, (11):1150-159. doi: 10.1111/aogs.12463.
27. Sehgal, A., Doctor, T., Menahem, S.: Cardiac function and arterial indices in infants born small for gestational age: analysis by speckle tracking. *Acta Paediat.* 103, 2014, (2):49-54. doi: 10.1111/apa.12465.
28. Stettler, N., Stallings, V.A., Troxel, A.B. et al.: Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood. *Circulation* 111, 2005, (15):1897-903. doi: 10.1161/01.cir.0000161797.67671.a7.
29. Šoltésiová, M., Hrebík, M.: Ateroskleróza v detskom veku a jej primárna prevencia. *Pediatrics (Bratisl.).* 1, 2006; č.4, s.227-231.
30. Václavová, Z., Nižňanská Z., Štencl, P. et al.: Včasná rastová reštrikcia plodu - analýza klinického súboru. *Slov. Gynek. Pôrod.* 26, 2019, s. 188-192.
31. Visentin, S., Londero, A., Calanducci, M. et al.: Fetal abdominal aorta: Doppler and structural evaluation of endothelial function in intrauterine growth restriction and controls. *Ultraschall Med.* 40, 2019, (1):55-63. doi: 10.1055/s-0043-122230.

32. Yadav, A., Beilin, L.J.; Huang, R.CH. et al.: The relationship between intrauterine foetal growth trajectories and blood pressure in young adults. *J Hypertens.* 40, 2022, (3):478-89. doi: 10.1097/hjh. 00000000003035.
33. Žalmanová, J.: Hodnocení psychomotorického vývoje dětí s pozdní formou fetální růstové restrikce. *Pediatr praxi.* 20, 2019, (6):348-51.
34. Žofčáková, M., Kuchta, M.: Nadváha a obezita v detském veku, jej dôsledky a východiská pre prevenciu. *Ateroskleróza*, IX, 2005, (3-4):134-39.

LONG-TERM METABOLIC AND CARDIOVASCULAR CONSEQUENCES OF FETAL GROWTH RESTRICTION

Gajdošová S., Kuchta M.

Introduction *The condition, when the fetus does not achieve its genetic growth potential is referred to as fetal growth restriction or intrauterine growth retardation. The definition from the diagnostic gynecological-obstetric point is based on the estimated fetal weight below the 10th percentile and at the same time on the presence of Doppler changes on specific vessels.*

Aim *To suggest to the long- term metabolic and cardiovascular consequences resulting from fetal growth restriction and to highlight the role of general practitioners for children and adolescents in the health care of these children.*

Discussion *The contribution of fetal growth restriction to the development of chronic diseases in adulthood is well known. Centralization of blood flow and subsequent fetal multiorgan reprogramming, in response to chronic hypoxia in utero, adversely affects all organs. The reprogramming at hepatic level predisposes to future dyslipidemia, vascular modifications induce endothelial damage and future hypertension. Insulin resistance contributes to the development of metabolic syndrome. Important determinants of adult anthropometric and inflammatory alterations are epigenetic modifications of the expression of genes, a rapid weight gain in early childhood and fetal growth trajectories. Growing evidence suggests, that fetal growth restriction is the direct cause of cardiovascular alterations independently from pre-existing metabolic disease. Cardiovascular impairment may already exist in growth restricted children preclinically in childhood, before the clinical development of cardiovascular diseases in adulthood. A more spherical shape is typically evident in the heart of a restricted fetus. Biomarkers of cardiac dysfunction and damage have been found to be increased in the cord blood of these fetuses. The altered echocardiographic findings have been described in these neonates, leading to increased blood pressure and both diastolic and systolic dysfunction. Altered vascular elastin and collagen content, extracellular matrix remodeling, and endothelial dysfunction are some of the prenatal circulatory modifications. Vascular changes may persist after birth and cause early onset preclinical atherosclerosis in childhood.*

Conclusion *Both, short- term and long- term adverse consequences, are the result of adaptive mechanisms activated under adverse conditions in utero in order to preserve the function of vital organs.*

Key words: fetal growth restriction, chronic intrauterine hypoxia, fetal multiorgan reprogramming, metabolic syndrome, cardiovascular disease.

Nemáme potencionálny konflikt záujmov.

MUDr. Simona Gajdošová
Klinika detí a dorastu UPJŠ LF a DFN
SNP 1, 040 11 Košice
E-mail: gajdosovasimona80@gmail.com