

Zespół metaboliczny u dzieci urodzonych z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania

Metabolic syndrome in children born with intra-uterine growth retardation

Alicja Korpysz, Mieczysław Szalecki, Elżbieta Moszczyńska

Oddział Endokrynologii Kliniki Pediatrii, Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Adres do korespondencji: Alicja Korpysz, Oddział Endokrynologii, Klinika Pediatrii IPCZD, Aleja Dzieci Polskich 20, 04-736 Warszawa;
email: alakorp@poczta.onet.pl

Słowa kluczowe: IUGR, insulinooporność, dyslipidemia, leptynoporność, adrenarche praecox
Key words: IUGR, insulin resistance, dyslipidemia, leptin resistance, adrenarche praecox

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Zespół metaboliczny typu X u dzieci z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania (IUGR) był opisywany już ponad 20 lat temu. Zespół ten charakteryzuje: insulinooporność, cukrzyca typu 2, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa. Mechanizmy leżące u podłoża insulinooporności u dzieci z IUGR nie zostały poznane. Istnieje wiele hipotez: teoria „oszczędnego gospodarza”, teoria genetyczna, zaburzenia receptora insulinowego. Dyslipidemia, hipercholesterolemia oraz leptynoporność to kolejne zaburzenie występujące w tej grupie. Nieprawidłowy rozwój tkanki tłuszczowej w okresie pre i postnatalnym może stanowić przyczynę wyżej wymienionych zaburzeń oraz insulinooporności. Adrenarche praecox u dziecka z IUGR może być konsekwencją insulinooporności, związanej z okresem „catch up growth”.

The metabolic and cardiovascular complications associated with reduced fetal growth have been identified during the past 20 years. These complications consist of insulin resistance syndrome, diabetes type 2, dyslipidemia, hypertension. The mechanisms underlying the development of the insulin resistance associated with reduced fetal growth remain unclear. Each of the hypotheses points to either a determinantal fetal environment, genetic susceptibilities, insulin receptor defect or interactions between these components. Dyslipidemia and leptin resistance in IUGR altered adipocyte function. Considering the close relationship between adipose tissue and insulin-sensitivity, that could be the potential implication of abnormal adipose tissue development in the long-term metabolic consequences associated with in-utero undernutrition. Minor fetal growth reduction appears to be associated with amplified adrenarche. There are several reasons of that problem. One of them could be insulin resistance in „catch up growth” period.

Insulinooporność, hipercholesterolemia, adrenarcho praecox stanowią o zespole typu X (zespole metabolicznym) opisywanym wśród dorosłych urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną. Zespół metaboliczny typu X charakteryzuje się nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową oraz cukrzycą typu 2.

Częstość występowania, mechanizm powstawania hipotrofii wewnątrzmacicznej oraz towarzyszącego zaburzenia wzrastania przedstawiono szczegółowo w artykule Czy dystrofia wewnątrzmaciczna (IUGR) jako przyczyna zaburzeń wzrastania u dzieci jest wskazaniem do leczenia hormonem wzrostu?.

Wiele prac prospektywnych i retrospektywnych wskazuje na znacznie częstsze występowanie u dorosłych urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną nadciśnienia, otyłości, zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej, w tym cukrzycy typu 2, a więc składowych zespołu metabolicznego. W pracy na podstawie najnowszego piśmiennictwa przedstawiamy hipotezy dotyczące mechanizmu powstawania zespołu metabolicznego występującego u osobników urodzonych z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania.

Insulinooporność

Przyczyny insulinooporności występujące u dzieci z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania nie są poznane i istnieje wiele hipotez dotyczących jej powstawania [1–19].

Aktualnie w piśmiennictwie dominują: „teoria oszczędnego gospodarza” (thrifty phenotyp), teoria genetyczna, oporność receptora insulinowego oraz nieprawidłowy skład masy ciała z przewagą tkanki tłuszczowej, powstający w okresie „catch up growth”.

Hipoteza „thrifty phenotyp” zakłada zmiany adaptacyjne płodu do warunków niedożywienia. W trzustce płodu z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania liczba wysepek β może być zmniejszona. Następstwem jest zmniejszona produkcja insuliny. Efekt zmniejszonego wydzielania insuliny utrzymuje się w życiu dorosłym, zwłaszcza przy zastosowaniu diety wysokotłuszczowej i bogatowęglowodanowej [2, 3]. Hipoteza ta zakłada również molekularny defekt receptora insuliny w mięśniach oraz oporność na antylipolityczną aktywność insuliny w tkance tłuszczowej [2].

Według Czernichowa i Jaquet spadek wydzielania insuliny przez zmniejszoną liczbę wysepek trzustkowych β nie istnieje. Według tych autorów

przyczyną insulinooporności w grupie dzieci z IUGR jest zmniejszona wrażliwość receptora insulinowego [10, 11].

Przyczyny genetyczne

Stwierdzono jednoczesne występowanie różnych form alleli (polimorfizm) związanych z insulinoopornością u dzieci urodzonych z IUGR. Najczęściej opisywany jest polimorfizm genu IGF1. To zaburzenie może mieć związek z ryzykiem choroby wieńcowej [6].

Innym zaburzeniem genetycznym jest polimorfizm genu (INS) VNTR. Z nim może być związane wystąpienie zespołu policystycznych jajników (PCO), hirsutyzm i adrenarcho praecox (wyjaśnienie tego zjawiska nastąpi w dalszej części artykułu) [7].

Polimorfizm genu kodującego receptor jądrowy PPAR- γ może być przyczyną oporności na antylipolityczną czynność insuliny w tkance tłuszczowej. Zaburzenie dotyczy nieprawidłowej funkcji tzw. receptorów sierocych, czyli receptorów związanych z przekazywaniem sygnału insulinowego do wnętrza jądra komórkowego [8]. Takimi receptorami są receptory aktywujące proliferację peroksyzomów (PPARs). U człowieka opisano trzy podtypy tych receptorów: PPAR α , PPAR β , PPAR γ . Jednak z występowaniem zaburzeń metabolicznych, takich jak cukrzyca typu 2 oraz dyslipidemie, jest związany receptor PPAR γ [8].

Polimorfizm genu ACE I/D dotyczy działania enzymu przekształcającego angiotensynę II w aldosteron. Wzmocniona aktywność tego enzymu związana jest ze wzrostem ciśnienia wewnątrznaczyniowego. Związek między jego aktywnością a insulinoopornością jest niejasny. Polimorfizm tego genu prowadzi do zmniejszonej aktywności enzymu oraz spadku ciśnienia wewnątrznaczyniowego. Spadek ciśnienia wewnątrznaczyniowego może prowadzić do spadku przepływu krwi, zwłaszcza w mięśniach (zmiana redystrybucji krwi). Zmniejszony przepływ krwi zmniejsza ilość glukozy dostarczanej do mięśni, a konsekwencją tego zjawiska może być insulinooporność [4]. Inny mechanizm związany z insulinoopornością to wpływ angiotensyny na oporność receptora insulinowego. Angiotensyna zmniejsza fosforylację kinazy tyrozynowej podjednostki β receptora insulinowego, niezbędnej do jego prawidłowej aktywności, prowadząc do oporności receptora [4].

Zmniejszona ekspresja genu kodującego białko transportujące glukozę (GLUT 4), to kolejna przyczyna genetyczna insulinooporności w grupie dzieci z IUGR [5].

Oporność receptora insulinowego

Wiele dotychczasowych badań sugeruje, że w mechanizmie insulinooporności biorą udział zaburzenia receptora insulinowego na poziomie molekularnym [12]. Receptor insulinowy jest glikoproteiną zbudowaną z dwóch podjednostek α i β . Przyczyną insulinooporności może być wspomniany wcześniej zaburzony proces fosforylacji kinazy tyrozyny podjednostki β . Nadmierna fosforylacja kinazy seryny, która ma miejsce w cytochromie P450 c17, zmniejsza bądź blokuje fosforylację kinazy tyrozyny, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszonej aktywności receptora insulinowego [12]. Nadmierna fosforylacja kinazy seryny cAMP zależnej występuje w mechanizmie adrenarchoe praecox opisywanym w grupie dzieci z IUGR. Oba mechanizmy (insulinooporność oraz adrenarchoe praecox) są ze sobą nierozdzielnie związane.

Z powstawaniem insulinooporności wiąże się wzrost poziomu IGF1 w czasie pourodzeniowego doganiania wzrastania „catch up growth”. Receptor insuliny oraz IGF1 posiadają podobną strukturę [12]. Receptor IGF1 to również glikoproteina zbudowana z dwóch podjednostek α i β . Podjednostka β zawiera kinazę tyrozyny cAMP zależną. IGF1 aktywuje mechanizm fosforylacji kinazy seryny cAMP zależnej podjednostki β receptora insulinowego, zmniejszając fosforylację kinazy tyrozyny niezbędnej do zachowania aktywności receptora [12]. Zatem wzrost poziomu IGF1 w okresie („catch up growth”) może być przyczyną insulinooporności u dzieci z IUGR [14, 16]. Okres ten stanowi prawdopodobnie pierwotną przyczynę insulinooporności, leptynoporności oraz adrenarchoe praecox.

Według De Zegher, a także Jaquet insulinooporność u dziecka urodzonego z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania jest związana z nieprawidłowym składem masy ciała – zwiększoną ilością tkanki tłuszczowej w stosunku do tkanki mięśniowej, pojawiającą się w okresie „catch up growth”.

Według Singhal i Lucas postnatalny „catch up growth”, zwłaszcza wzrost IGF1, ma priorytetowe znaczenie w rozwoju cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, miażdżycy, czyli zespołu metabolicznego typu X. Autorzy podkreślają fakt, że okres pourodzeniowy, nie wewnątrzmaciczny, ma istotne znaczenie w patogenezie insulinooporności, leptynoporności, dyslipidemii. Odżywianie oraz przyspieszanie wzrastania w okresie pourodzeniowym, zwłaszcza w pierwszych 2 tygodniach życia, może stanowić o ryzyku cukrzycy typu 2 u pacjentów z IUGR w życiu dorosłym [30].

Leptynoodporność, hipercholesterolemia

Leptynoodporność z hiperleptynemią oraz dyslipidemia stanowią kolejne zaburzenie metaboliczne występujące u dzieci urodzonych z dystrofią wewnątrzmaciczną, prawdopodobnie związane z insulinoopornością.

Leptyna, produkt genu „ob.” wytwarzana przez komórki tkanki tłuszczowej, odgrywa rolę w rozwoju płodu i obecna jest już w 18 tygodniu ciąży. U dzieci z IUGR stwierdza się istnienie leptynoodporności [20].

Leptynoodporność według Czernichowa może być związana z nieprawidłowym rozwojem tkanki tłuszczowej [21–23]. U dzieci z IUGR, u których następuje przyspieszony wzrost w ciągu pierwszych dwóch lat („catch up growth”) następuje nieprawidłowy rozwój tkanki tłuszczowej. Leptynoodporność w tym okresie może być wynikiem zaburzenia podziału adipocytów oraz sposobem dostosowania się do zmieniających się warunków – intensywnego wzrostu dziecka i zwiększonego w związku z tym wydatku energetycznego [23].

Opisywano współistnienie leptynoodporności z insulinoopornością u dzieci z IUGR. Leptyna przyspiesza spalanie glukozy w komórce. Brak możliwości utylizacji glukozy w komórce wskutek insulinooporności może tłumaczyć leptynoodporność jako mechanizm wtórny [22, 23].

U dzieci z IUGR stwierdzono podwyższony poziom cholesterolu, LDL oraz apolipoproteiny B, natomiast niski poziom HDL, co stanowi o zagrożeniu rozwojem miażdżycy. Przyczyny hipercholesterolemii nie są znane. Istnieją hipotezy wskazujące na genetyczne podłoże hipercholesterolemii w tej grupie dzieci [24].

Adrenarchoe praecox

U dzieci z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania może wystąpić częściej niż w pozostałej populacji, adrenarchoe praecox – przedwczesne wydzielanie androgenów kory nadnerczy (DHEAS, androstendion). Jest ono obserwowane zwłaszcza wśród tych dzieci urodzonych z IUGR, u których po urodzeniu występuje wyrównanie niedoboru wzrostu („catch up growth”). Wykazano podwyższony poziom DHEAS w okresie prepubertalnym wraz z towarzyszącą insulinoopornością, dyslipidemią oraz leptynoodpornością [25, 26].

W mechanizmie powstawania adrenarchoe praecox istotnym czynnikiem jest przede wszystkim

IGF-1, który aktywuje cytochrom P450c17. Podwyższony poziom IGF-1 charakterystyczny dla porodzeniowego doganiania wzrostu, może być zatem podstawową przyczyną występowania adrenarche praecox u tych dzieci [13].

Wiodącą teorią tłumaczącą przyczynę adrenarche praecox dzieci z IUGR jest związany z okresem „catch up growth”, hiperinsulinizm [28].

Według Ibanez adrenarche praecox prowadzi do zespołu policystycznych jajników w grupie pacjentek z IUGR [15].

Istnieją przypuszczenia, że odpowiedzialnym za wzrost stężenia androgenów nadnerczowych może być również niedobór 3 β hydroksylazy steroidowej (3 β HSD) spowodowany hipoplazją nadnerczy w życiu płodowym [27, 28]. Niedobór 3 β HSD upośledza przekształcanie pregnenolonu do progesteronu i DHEAS do androstendionu oraz zmniejsza wytwarzanie kortyzolu. Niedobór kortyzolu zgodnie z mechanizmem ujemnego sprzężenia zwrotnego powoduje zwiększone wydzielanie ACTH. Zwiększone wydzielanie ACTH pobudza inne enzymy stero-

idogenezy, w tym 17 α -hydroksylazę oraz 17,20-liazę, które przekształcają 17 α -OH pregnenolon do DHEAS, uruchamiając tym samym wzmożone wytwarzanie androgenów nadnerczowych. To może powodować wystąpienie objawów adrenarche praecox w grupie dzieci z IUGR (29).

Zatem zarówno insulinoooporność, leptynoooporność, jak i adrenarche praecox u dziecka z IUGR są związane z okresem intensywnego doganiania wzrastania („catch up growth”), co wiąże się z nieprawidłowym składem masy ciała (przewagą tkanki tłuszczowej w stosunku do tkanki mięśniowej). Mechanizm ten obecnie jest upatrywany jako główne podłoże zespołu metabolicznego typu X dorosłych urodzonych z IUGR.

Z uwagi na opisane powyżej zaburzenia, jak również występujące u dzieci z IUGR częściej niż w zdrowej populacji: wnetrostwo, spodziectwo, brak apetytu, nadpobudliwość psychoruchowa, nawracające infekcje górnych dróg oddechowych, ta grupa dzieci wymaga szczególnej opieki pediatrycznej oraz szeroko zakrojonej profilaktyki.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Jaquet D., Leger J., Czernichow P. et al.: Low birth weight :effect on insulin sensitivity and lipid metabolism. *Horm. Res.*, 2003;59, 1–6.
- [2] Hales C.N., Barker D., Clark P.M. et al.: Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *B.M.J.*, 1991;303, 1019–1022.
- [3] Barker D.: Fetal programming of coronary heart disease. *Trends in Endocrinol. and Metab.*, 2002;13, 364–368.
- [4] Leger J., Cambien F., Mallet Ch. et al.: Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism modulates the consequences of in utero growth retardation on plasma insulin in young adults. *Diabetes*, 1998;47, 470–475.
- [5] Jaquet D., Czernichow P., Levy-Marchal C. et al.: Impaired regulation of glucose transporter 4 gene expression in insulin resistance associated with in utero undernutrition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86, 3266–3271.
- [6] Arends N., Johnston L., Hokken-Koelega A. et al.: Polymorphism in the IGF-1 gene. clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002;87, 2720–2724.
- [7] Jaquet D., Tregouet D.A., Godefroy T. et al.: Combined effects of genetic and environmental factors on insulin resistance associated with reduced fetal growth. *Diabetes*, 2002;51, 3473–3478.
- [8] Ibanez L., Ong K., Potau N. et al.: Insulin gene variable number of tandem repeat genotype and the low birth weight, precocious pubarche, and hyperinsulinism Sequence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86, 5788–5792.
- [9] Leger J., Jaquet D., Chevenne D. et al.: Intra-uterine growth retardation predisposes to insulin-resistance but not to hyperandrogenism in young women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999;84, 3945–3949.
- [10] Jaquet D., Czernichow P., Levy-Marchal C. et al.: Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intra-uterine growth retardation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000;85, 1401–1406.
- [11] Jaquet D., Czernichow P., Levy-Marchal C. et al.: No evidence for a major β -Cell dysfunction in adults born with intra-uterine growth retardation. *Ped. Diabetes*, 2000;1, 181–185.
- [12] Shifren J.L., Osathanondh R., Yeh J. et al.: Human fetal ovaries and uteri : developmental expression of genes encoding the insulin, insulin-like growth factor I, and insulin-like growth factor II receptors. *Fert. Sterility*, 1993;59, 1036–1040.
- [13] Ibanez L., Potau N., Zampolli M. et al.: Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82, 2283–2288.
- [14] Kajantie E., Caroline H.D., Markku S. et al.: Serum insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF-binding protein-1 in elderly people: relationships with cardiovascular risk factors, body composition, size at birth, and childhood growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003;88, 1059–1065

- [15] Gray I.P., Cooper P.A., Cory B.J. et al.: The intrauterine environment is a strong determinant of glucose tolerance during the neonatal period, even in prematurity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002;87, 4252–4256.
- [16] Soto N., Bazaes R., Pena V. et al.: 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. Metab.*, 2003;88, 3645–3650.
- [17] Veening M.: Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;87, 4657–4661.
- [18] Hermann T.S., Rask-Madsen C., Ihlemann N. et al.: Normal insulin-stimulated endothelial function and impaired insulin-stimulated muscle glucose uptake in young adults with low birth weight. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003;88, 1252–1257.
- [19] Gray I.P., Cooper P.A., Cory B.J. et al.: The intrauterine environment is a strong determinant of glucose tolerance during the neonatal period, even in prematurity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002;87, 4252–4256.
- [20] Hytinen T., Heikki A.K., Koivisto V. et al.: Increased leptin concentration in preterm infants of pre-eclamptic mothers. *Arch. Dis. Child.*, 2000; 83, F13–F16.
- [21] Jaquet D., Czernichow P., Levy-Marchal C. et al.: Relatively low serum leptin levels in adults born with intra-uterine growth retardation. *Internat J. Obes.*, 2001;25, 491–495.
- [22] Jaquet D., Leger J., Levy-Marchal C. et al.: Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998;83, 1243–1246.
- [23] Jaquet D., Leger J., Tabone M.D. et al.: High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999;84, 1949–1953.
- [24] Izerman R.G., Stehouwer C.D., Weissenbruch M. et al.: Evidence for genetic factors explaining the association between birth weight and low-density lipoprotein cholesterol and possible intrauterine factors influencing the association between birth weight and high-density lipoprotein cholesterol; analysis in twins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86, 5479–5484.
- [25] Dahlgren J., Boguszewski M., Albertsson-Wikland K. et al.: Adrenal steroid hormones in short children born small for gestational age. *Clin. Endocrinol.*, 1988;49, 353–361.
- [26] Francois I.: Adrenarche and fetal growth. *Pediatr. Res.*, 1997;41, 440–442.
- [27] Ibanez L., Potau N., Marcos M.V. et al.: Corticotropin-releasing hormone as adrenal androgen secretagogue. *Pediatr. Res.*, 1999;46, 351–353.
- [28] Ibanez L., Potau N., Francois I. et al.: Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998;83, 3558–3562.
- [29] Bignon-Lauer A., Kempken B., Werder E. et al.: 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency as a model to study enzymatic activity regulation: role of phosphorylation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000;85, 1226–1231.
- [30] Singhal A., Lucas A.: Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *The Lancet*, 2004;363, 9421, 1642–1645.