



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγήτης Εμμ. Σαλαμαλέκης

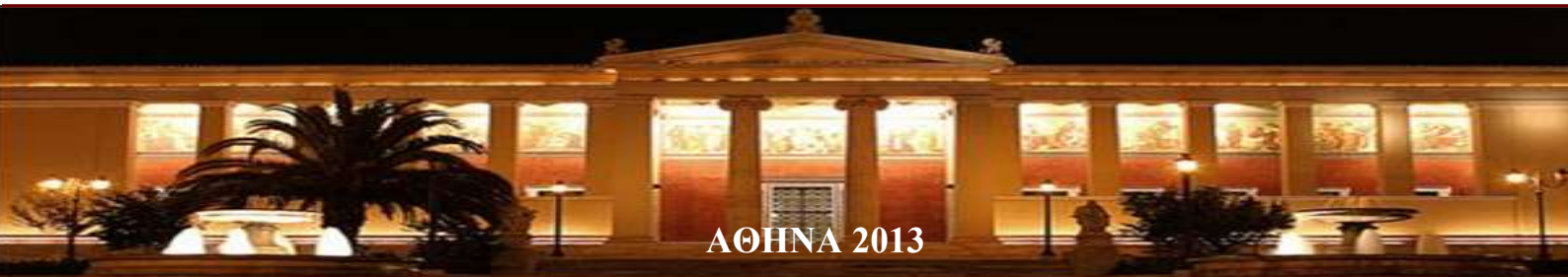
**«ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗ, ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ,
ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΥ
ΕΜΒΡΥΟΥ ΣΕ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ
ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ»**

Μεταπτυχιακή εργασία

Ευσταθίας Κουκουτσάκη

**Γ' Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
«Αττικό» Νοσοκομείο**

Διευθυντής: Καθηγητής Δημήτριος Κασσάνος



ΑΘΗΝΑ 2013

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Π. Γ. Ν «Αττικόν»

Διευθυντής: Καθηγητής Δημήτριος Κασσάνος

**«ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗ, ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ,
ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΥ
ΕΜΒΡΥΟΥ ΣΕ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ
ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ»**

Μεταπτυχιακή εργασία

Ευσταθίας Κουκουτσάκη

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγητής Εμμ. Σαλαμαλέκης

ΑΘΗΝΑ 2013

iii

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνοματεπώνυμο	ΚΟΥΚΟΥΤΣΑΚΗ ΕΦΗ
Διεύθυνση	ΚΑΡΑΙΣΚΑΚΗ 57 13231 ΠΕΤΡΟΥΠΟΛΗ, ΑΘΗΝΑ
Τηλέφωνο	6937484232
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο	efh-k@hotmail.com
Υπηκοότητα	Ελληνική
Ημερομηνία γέννησης	14/06/80

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

9/2005-10/2007

Χαράλαμπος Τριψάνας Κ. Αναστασία Μπόλη, 23^{ης} Οκτωβρίου Λάρισα
Ιατρείο Προγεννητικού Ελέγχου

Μαία

Κύρια αντικείμενα:

- Παρακολούθηση και καταγραφή υπερηχογραφικών ευρημάτων στο ιατρικό πρόγραμμα ASTRAIA σε εγκύους
- Αιμοληψίες
- Συμβουλευτική σε εγκύους σε θέματα προγεννητικού ελέγχου και παθολογικών υπερηχογραφικών ευρημάτων (σύνδρομο down, τρισωμίες, ομφαλοκήλες, δίδυμη κύηση με κοινό πλακούντα, διαφραγματοκήλες, συγγενείς καρδιοπάθειες, διαβήτη κύησης, παραπομπή των εγκύων στο εξωτερικό για ενδομήτριες επεμβάσεις και άλλα σύνδρομα)
- Βοήθεια σε αμνιοπαρακεντήσεις, σε λήψη χοριακών λαχνών και σε ενδομήτριες επεμβάσεις
- Γραμματειακή υποστήριξη
- Λήψη PAPP-A και ενημέρωση των εγκύων για τα ευρήματα
- Συμβουλευτική σε θέματα ανώδυνου τοκετού

10/2005-10/2006

Γκρέτσης Παναγιώτης, χειρουργός μαιευτήρας γυναικολόγος, Νεοφύτου 2 Λάρισα

Κύρια αντικείμενα:

- Μαθήματα ανώδυνου τοκετού σε έγκυες

11/2006-11/2007

Στέλιος Ρίζος, Μαιευτήρας χειρουργός γυναικολόγος, Μανδηλαρά 35, Λάρισα

Κύρια αντικείμενα:

- Μαθήματα ανώδυνου τοκετού σε έγκυες

2008-2013

Διορισμός στον ΕΟΠΥΥ Κεραμεικού Ευρυσθέως και Κεiriaδών 4 Αθήνα και στον ΕΟΠΥΥ Ταύρου, Τιμοθέου Ευγενικού 5

Μαία-Νοσηλεύτρια

Κύρια αντικείμενα:

- Καρδιογραφήματα
- Βοήθεια σε μικρές χειρουργικές επεμβάσεις
- Νοσηλευτική πράξη σε επείγοντα περιστατικά
- Ενέσεις
- Οργάνωση γραφείου, συνταγολογίων, ενημέρωση ασθενών.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

2000-2004

Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας - Τμήμα Μαιευτικής

2011-2013

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Παθολογία στην Κύηση» στα Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Παρακολούθηση συνεδρίων επιμορφωτικών σεμιναρίων:

- 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Εμβρυομητρικής Ιατρικής 20-21 Απριλίου 2002
- 3^η Πανελλαδική Μετεκπαιδευτική Ημερίδα Μαιών με θέμα Ψυχοπροφυλακτική εγκύου-Σύγχρονη αντιμετώπιση του τοκετού ποιότητα παροχής υπηρεσιών υγείας, 31 Μαΐου 2002
- 5^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Στελεχών Υγείας Οικογενειακού προγραμματισμού (διάρκειας 70 ωρών) 14 Μαΐου με 15 Ιουνίου 2002
- 4^ο Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο μαιευτικής Γυναικολογίας ΚΥΗΣΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ Χανιά 9-10 Απριλίου 2011
- 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δερματολογίας Αφροδισιολογίας 23-26 Ιουνίου 2011
- Εθνικό Κέντρο Δημόσιας Διοίκησης και Αυτοδιοίκησης «Επένδυση στη Γνώση και την Καινοτομία, Ποιότητα και Αποτελεσματικότητα στη Διοίκηση» 22/02-05/03/2010 Αθήνα
- Επιμορφωτικό Πρόγραμμα (Υπαλληλικός Κώδικας, ηλεκτρονική διακυβέρνηση, σύνταξη δημοσίων εγγράφων, δημόσια διοίκηση)

2002-2003

- Εθελοντισμός σε ομάδα οικογενειακού προγραμματισμού
- Διαλέξεις σε σχολεία σε θέματα οικογενειακού προγραμματισμού, αντισύλληψης, ανατομίας
- Συλλογική προσπάθεια της ομάδας για ενημέρωση του κοινού μέσω ενημερωτικών φυλλαδίων

ΆΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

Αγγλικά: Certificate of Proficiency in English, University of Michigan

Ισπανικά: Diploma de Espanol como Lengua Extranjera (Nivel B1),
Instituto Cervantes

ECDL Core Certificate

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την εκπόνηση αυτής της εργασίας υπήρξαν άνθρωποι που με στήριξαν και συνέβαλαν με διαφορετικό τρόπο στην τελειοποίησή της και τους οποίους θα ήθελα να τους ευχαριστήσω.

Ειδικότερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την τριμελή επιτροπή που αποτελείται από τον Καθηγητή και Διευθυντή του ΠΠΣ κ. Εμμ. Σαλαμαλέκη, τον Καθηγητή και Διευθυντή της Γ' Γ/Γ Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Δημ. Κασσάνο και τον Επίκουρο Καθηγητή Μ/Γ κ. Χαράλαμπο Χρέλια. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Ιωάννη Γραμματικάκη Επιμελητή Β' της Γ' Μ/Γ Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και μέλος της Επιστημονικής Επιτροπής του προγράμματος για την βοήθεια που μου προσέφερε. Παράλληλα να ευχαριστήσω και την κ. Τσιπούρα Αγγελική για την βοήθεια και την πλήρη ενημέρωση και οργάνωση.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κ. Μπόλη Αναστασία και τον κ. Τριψάνα Χαράλαμπο εξειδικευμένους ιατρούς στην εμβρυομητρική ιατρική, που με εμπιστεύτηκαν και που κοντά τους κατανόησα το πόσο σημαντική είναι η σωστή υπερηχογραφική παρακολούθηση του εμβρύου για την μείωση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι γνώσεις που μου μετέφεραν ήταν η βάση για να μπορέσω τώρα να κατανοήσω και να καταγράψω τη συγκεκριμένη εργασία.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου για τη ενθάρρυνση και την πίστη τους σε μένα.

Στην οικογένειά μου

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
1. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ (ΕΥΑ).....	13
1.1. Ιστορική αναδρομή.....	13
1.2. Ορισμός ΕΥΑ-Διαχωρισμός SGA με IUGR	14
1.3. Επιδημιολογία - Νοσηρότητα και Θνησιμότητα	16
2. ΣΤΑΔΙΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ	19
3. ΤΥΠΟΙ ΕΥΑ.....	19
4. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ.....	21
5. ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ	26
6. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ IUGR.....	27
6.1. Αίτια από το έμβρυο.....	27
6.1.1. Χρωμοσωματικές ανωμαλίες	27
6.1.2. Συγγενείς ανωμαλίες.....	28
6.1.3. Συγγενείς λοιμώξεις.....	29
6.1.4. Πολλαπλή κύηση	29
6.2. Αίτια από την Μητέρα.....	30
6.2.1. Δημογραφικοί, Κοινωνικοοικονομικοί Παράγοντες	30
6.2.2. Διατροφή μητέρας.....	30
6.2.3. Κάπνισμα, αλκοόλ, ναρκωτικές ουσίες	31
6.2.4. Αγγειακά αίτια	31
6.3. Αίτια από τον πλακούντα	33
7. ΑΛΛΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ ΕΥΑ ΚΥΗΣΕΙΣ	35
8. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	36
8.1 Ψηλάφηση των κοιλιακών τοιχωμάτων (Χειρισμοί Λεοπόλδου).....	37
8.2 Απόσταση από τον πυθμένα της μήτρας ως την ηβική σύμφυση.....	37
8.3 Υπολογισμός του εμβρυικού βάρους με υπερηχογραφία.....	37
8.4 Βιοχημικές μετρήσεις στον ορό της μητέρας	39
8.4.1. Οιστριόλη	39
8.4.2. Πλακουντιακό γαλακτογόνο (hPL).....	39
8.4.3. AFT (a fetoprotein).....	39
8.5 Υπερηχογραφική εκτίμηση ποσότητας Αμνιακού υγρού.....	40

8.6	Τεχνική της ομφαλιδοπαρακέντησης	40
8.7	Τεχνική Doppler.....	40
8.7.1.	Μέτρηση ομφαλικής αρτηρίας	41
8.7.2.	Μέτρηση μητριάιων αρτηριών	42
8.7.3.	Μέτρηση μητριάιας αρτηρίας και αγγείωσης του πλακούντα στο πρώτο τρίμηνο.....	43
8.7.4.	Μέτρηση μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA)	45
8.7.5.	Doppler φλεβόδους πόρου.....	46
9.	ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ	47
10.	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΜΕ ΕΥΑ.	48
11.	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΥΑ.....	49
12.	ΕΠΙΛΟΓΗ ΧΡΟΝΟΥ ΚΑΙ ΕΙΔΟΣ ΤΟΚΕΤΟΥ	50
	ΣΚΟΠΟΣ - ΥΛΙΚΟ.....	53
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	57
13.	ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟΝ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΚΑΙ ΕΥΑ ..	59
14.	ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΜΒΡΥΟΥ ΜΕ ΕΥΑ	60
15.	ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΥΑ.....	62
16.	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΩΝ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ	64
16.1.	Λεπτίνη.....	64
16.2.	Αντιπονεκτίνη.....	65
16.3.	Γκρελίνη.....	66
16.4.	Ινσουλινομημιτικοί παράγοντες (insulin-like growth factors IGFs)	66
17.	ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΥΑ	67
17.1.	Μεταφορά γλυκόζης στα έμβρυα με ΕΥΑ	68
17.2.	Μεταφορά αμινοξέων.....	71
17.3.	Μεταφορά ιόντων και ΕΥΑ.....	74
17.4.	Λιπίδια του αίματος.....	75
17.5.	Αιματολογικές αλλαγές	78
17.6.	Ηπατικά ένζυμα και ΕΥΑ.....	80
17.7.	Επινεφριδιακές ορμόνες και ACTH (Adrenocorticotropic Hormone).....	81
17.8.	Θυροειδικές ορμόνες και ΕΥΑ.....	83
18.	ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ.....	84
	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	87

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	89
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	91
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	102
SUMMARY	104

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: IUGR νεογνό αριστερά, νεογνό φυσιολογικής ανάπτυξης δεξιά (Mount Sinai Hospital Joseph and Wolf Lebovic Health Complex,2012)	14
Εικόνα 2: Narendra M et al. Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, October-December 2010.....	15
Εικόνα 3: Σχέση SGA και IUGR (Brar HS, Classification of intrauterine growth retardation, 1988)	15
Εικόνα 4: A) Εκτιμώμενο βάρος SGA εμβρύου με φυσιολογικές τιμές Doppler , B) Εκτιμώμενο βάρος IUGR εμβρύου με παθολογικές τιμές Doppler (Bamberg C, et al. Prenatal Diagnosis of Fetal Growth Restriction, 2004).....	16
Εικόνα 5: Νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σχέση με το σωματικό βάρος. (George T Mandy, SGA Morbidity and Mortality, UpToDate, 2009).....	17
Εικόνα 6: Τύποι ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης (Greggory R, De Vore, M.D 1:Fetal Diagnostic Centers,2002).....	20
Εικόνα 7: Διείσδυση της τροφοβλάστης (Angela R-Unitarian or Trophoblastic Theory of Cancer,2011).....	21
Εικόνα 8: Σχηματική παράσταση της πλακουντιακής κυκλοφορίας .(Henry Gray(1825-1861), Anatomy of the human body).	22
Εικόνα 9: Σχηματική παράσταση ένωσης σπειροειδών αρτηριών με τροφοβλάστη (Stephenson MD, Analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage,2001).....	23
Εικόνα 10: Εμφύτεψη βλαστοκύστης: A) Φυσιολογική εμφύτεψη B) Ανεπαρκής περιστροφή (Huppertz B, J Clin,2008).....	24
Εικόνα 11: 1) κανονική κύηση (εικ.Α,Β) και 2) κύηση με EYA (εικ. C). Στις δύο πρώτες περιπτώσεις τα αγγεία διατηρούν την ευθεία δομή τους , ενώ στην Τρίτη υπάρχει πλήρης απώλεια της αρχιτεκτονικής και σπειροειδής αγγειακή διαμόρφωση (Regnault TRH et al Placental development in normal and compromised pregnancies,2002)	25
Εικόνα 12: Μεταφορά θρεπτικών ουσιών μέσω του πλακούντα (Med Clin North Am: Body fuel metabolism and diabetes mellitus in pregnancy,1977)	26
Εικόνα 13: Απεικόνιση των τριών βασικών δομικών χρωμοσωμιακών ανωμαλιών 1)έλλειψη,2) διπλασιασμός,3) μετάθεση (Richard Wheele, The three major single chromosome mutation; deletion, duplication and inversion, 2007).	28

Εικόνα 14: Α. Φυσιολογική πλακουντοποίηση Β. Φτωχή πλακουντοποίηση στις 15-16 εβδομάδες της κύησης.(Redman CW et al, advances in understanding preeclampsia, 2005.).....	32
Εικόνα 15: Συνήθη αίτια υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης (Sankaran S, et al. Aetiology and Pathogenesis of IUGR, Best Practice And Research Clinical Obstetrics and Gynecology 2009).....	34
Εικόνα 16: Υπερηχογραφικές βιομετρίες εμβρύου (Geary MP, Sexual Dimorphism in the growth hormone and insulin-like growth factor axis at birth,2003).....	36
Εικόνα 17: Μετρήσεις Doppler σε φυσιολογικό έμβρυο και σε έμβρυο με EYA (Christian Bamberg, Prenatal diagnosis of fetal growth restriction, 2009).	41
Εικόνα 18: Από πάνω προς τα κάτω, α) Φυσιολογική Ροή στην Ομφαλική Αρτηρία, β) Αύξηση της Αντίστασης με Μείωση ή Απουσία της Τελοδιαστολικής Ροής, γ) Ανάστροφη Τελοδιαστολική Ροή (Elisa Berkley. Doppler assessment of fetus with IUGR Am J Obstet Gynecol 2012).	42
Εικόνα 19: Από άνω προς τα κάτω, α) Φυσιολογική Κυματομορφή, β) Αυξημένες Αγγειακές Αντιστάσεις (Elisa Berkley .Doppler assessment of fetus with IUGR Am J Obstet Gynecol 2012).....	43
Εικόνα 20: Φυσιολογική αγγείωση του πλακούντα στο ύψος του μυομητρίου (B) Στενές σπειροειδείς αρτηρίες , μη φυσιολογική πλακουντοποίηση σε προεκλαμψία και EYA-(Ashley Moffett & Charlie Loke,2006).....	44
Εικόνα 21: Απεικόνιση της πλακουντιακής αγγείωσης στο επίπεδο του μυομητρίου και προσδιορίζεται το πάχος της αγγείωσης και η έκταση του πλακούντα.(E. Hafner et al. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-power-Doppler, for the detection of pregnancies at risk for fetal and maternal complications,2013)	44
Εικόνα 22: Doppler MCA στην εικόνα (A) σε έμβρυο 31 εβδομάδων με φυσιολογική ροή και (B) έμβρυο 32 εβδομάδων με αυξημένη ταχύτητα διαστολικής ροής και ελαττωμένο δείκτη PI (U.F. Harkness, G. Mari / Clin Perinatol 31 (2004) 743–764).	45
Εικόνα 23: Από πάνω προς τα κάτω, α) Εντόπιση της ομφαλικής φλέβας, β) Φυσιολογική ροή, γ) Αυξημένη αντίσταση ροής, δ) Απουσία τελοδιαστολικής ροής, ε) Ανάστροφη τελοδιαστολική ροή.....	46
Εικόνα 24: Αλγόριθμος αντιμετώπισης του SGA εμβρύου. (SC Robson, Royal Victoria Infirmary,2005).....	48

Εικόνα 25: Πρώιμα και όψιμα σημεία της κλινικής κατάστασης του εμβρύου με βάση τις μεθόδους παρακολούθησής του κατά τη διάρκεια της κύησης (Marsal K.Obstetric management of intrauterine growth restriction,2009).....	51
Εικόνα 26: Απεικόνιση των στιβάδων του πλακούντα και της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας (University of Bern,Institute of biochemistry and molecular medicine)59	59
Εικόνα 27: Ε. Σχηματική αναπαράσταση των παραγόντων που καθορίζουν τις ανάγκες και την προμήθεια οξυγόνου στο έμβρυο. Ο αερόβιος μεταβολισμός συμβαίνει όταν αυτοί βρίσκονται σε ισορροπία (Σαλαμαλέκης,Ειδικά θέματα Εμβρυομητρικής ιατρικής,2001).....	62
Εικόνα 28: Αναερόβιος μεταβολισμός, (Ε Σαλαμαλέκης. Ειδικά θέματα Εμβρυομητρικής ιατρικής, 2001).....	63
Εικόνα 29: Μόριο λεπτίνης Lea RG, Placental leptin in intrauterine growth restriction, 2000.....	65
Εικόνα 30: Μόριο λεπτίνης (Lea RG, Placental leptin in intrauterine growth restriction, 2000)	65
Εικόνα 31: Μόριο Γκρελίνης (Lea RG, Placental leptin in intrauterine growth restriction, 2000)	66
Εικόνα 32: Μοριακή υποδομή IGFs Factors(Rashid A-The Inter-Relationship Between Growth Hormone, IGF-1, and Cancer, 2000).....	67
Εικόνα 33: Μεταφορά θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο (University of Bern,Institute of biochemistry and molecular medicine).	68
Εικόνα 34: Μεταβολισμός ινσουλίνης και γλυκόζης (Insulin and carbohydrate metabolism-Fetal and Neonatan Endocrinology,2008).....	69
Εικόνα 35: Υποδοχείς-μεταφορείς στην συγκυτιοτροφοβλάστη.(Susanne Lager and Theresa L. Powell.Regulation of Nutrient Transport across the Placenta 2012).	72
Εικόνα 36: Απεικόνιση των δύο μεμβρανών του πλακούντα απαραίτητες για τη μεταφορά των αμινοξέων (Jansson, T-Placental amino acid transport,2003).....	72
Εικόνα 37: Απεικόνιση της δομής των κορεσμένων και των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (Mary Enig et al, Eat Fat-Lose Fat, 2005).....	75
Εικόνα 38: Μεταφορά λιποπρωτεϊνών από τη μητέρα στο έμβρυο (Robert V Farese, J-Cholesterol metabolism and embryogenesis,1998).....	76
Εικόνα 39: Σχηματική απεικόνιση αριστερά της αιμοσφαιρίνης του κυττάρου (Alex Felice,Letters to Nature,1996).	79

Εικόνα 40: Σχηματική απεικόνιση δεξιά της δομής της αιμοσφαιρίνης (Alex Felice,Letters to Nature,1996).	79
Εικόνα 41: Απεικόνιση του υποθαλαμουποφυσιακού άξονα (HPA) της μητέρας και του εμβρύου (Aml Mohammed Erhuma,Glucocorticoid: Biochemical Group That Play Key Role in fetal Programming of Adult Disease,2012).....	82
Εικόνα 42: Μελέτες θυρεοειδικών ορμονών σε IUGR έμβρυα και νεογνά. (Franco Bagnoli et al, Thyroid Function in Small for Gestational Age Newborns, 2013.)	83

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AC	ABDOMINAL CIRCUMFERENCE
ACTH	ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE
ADH	ANTIDIURETIC HORMONE
AFI	AMNIOTIC FLUID INDEX
AFP	ALPHA FETOPROTEIN
ALAT	ALANINE TRANSAMINASE
ARA	ARACHIDONIC ACID
ASAT	ASPARTATE AMINOTRANFERASE
BM	BASE MEMBRANE
BPD	BIPARIETAL DIAMETER
CRH	CORTICOTROPIN RELEASING HORMONE
CRL	CROWN-RUMP LENGTH
EFW	ESTIMATED FETAL WEIGHT
EL	ENDOTHELIAL LIPASE
FATP	FATTY-ACID TRANSPORT PROTEIN
FL	FEMUR LENGTH
FT4	FREE THYROXINE (T4)
GLUT 1	GLUCOSE TRANSPORTER 1
GT	Γ-GLUTAMYL TRANSPEPTIDASE
HC	HEAD CIRCUMFERENCE
HCG	HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN
IGF	INSULINE-LIKE GROWTH FACTOR
IUGR	INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION
LCPUFA	LONG-CHAIN POLYUNSATURATED FATTY ACIDS
LDH	LACTATE DEHYDROGENASE
LGA	LARGE FOR GESTATIONAL AGE
LPL	LIPOPROTEIN LIPASE
MCA	MIDDLE CEREBRAL ARTERY
MVM	MICROVILLOUS PLASMA MEMBRANE
NA/K ATPASE	SODIUM-POTASSIUM ADENOSINE TRIPHOSPHATASE
NEFAS	NON-STERIFIED FATTY ACID
NST	NON STRESS TEST
PAPP-A	PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEIN A
PGE2	PROSTAGLANDIN E2

PI	PULSARY INDEX
PIGF	PLACENTAL GROWTH FACTOR
PMCA	PLASMA MEMBRANE CA 2
RI	RESISTANCE INDEX
SGA	SMALL FOR GESTATIONAL AGE
TRH	THYROTROPIN-RELEASING HORMONE
TRS	THYROID RECEPTORS
TSH	THYROID-STIMULATING HORMONE
TSH	THYROID-STIMULATING HORMONE
TT4	TOTAL THYROXINE T4
VEGF	VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
ΔΑΥ	ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ
EYA	ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ (ΕΥΑ)

Η περίοδος της εγκυμοσύνης διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου και ακολούθως στην μετέπειτα ανάπτυξη του ατόμου. Η ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου αντιπροσωπεύει την αλληλεπίδραση του γενετικού υποστρώματος του εμβρύου με το ενδομήτριο περιβάλλον όπως αυτό διαμορφώνεται μέσω της διαπλακουντιακής επικοινωνίας της μητέρας με το έμβρυο.

1.1. Ιστορική αναδρομή

Η αναγνώριση και ταυτοποίηση του μικρού νεογνού έλκει τις ρίζες της στις αρχές της δεκαετίας του 1920, όταν ο Υίρρο πρότεινε όλα τα νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο των 2500 gr να ονομάζονται «πρόωρα», αν και αναγνώριζε ότι πολλά από αυτά τα νεογνά γεννήθηκαν μετά από φυσιολογικές τελειόμηνες κύσεις (Υίρρο Α,1920). Αυτή η αντίληψη επικράτησε ως το 1961, οπότε η επιτροπή της WHO για την υγεία της μητέρας-παιδιού αναγνώρισε πως πολλά νεογνά, που χαρακτηρίζονταν ως πρόωρα δεν είχαν μικρή ηλικία κύησης και επαναπροσδιόρισε τα νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο των 2500 gr ως «χαμηλού βάρους γέννησης» (Dunn PM,1985). Το 1963 ο Gruenwald τόνισε τις διαφορές μεταξύ ενός νεογνού με χαμηλό βάρος γέννησης λόγω προωρότητας και αυτού που ήταν μικρό σε σχέση με άλλα νεογνά ίδιας ηλικίας κύησης (Gruenwald P,1963). Στην επιστημονική συνάθροιση της WHO στη Γενεύη το 1974, διατυπώθηκαν για πρώτη φορά οι ορισμοί «μικρό για την ηλικία κύησης» (small for gestational age-SGA) και «μεγάλο για την ηλικία κύησης» (large for gestational age-LGA) νεογνό (World Health Organization,1974). Τέλος, έγινε σταδιακά αποδεκτός ο διαχωρισμός μιας ξεχωριστής ομάδας μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών, που δεν έχουν φτάσει το ενδογενές δυναμικό αύξησης και παρουσιάζουν αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα και νοσηρότητα στην παιδική ηλικία. Πρόκειται για τα νεογνά με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη (ΕΥΑ - intrauterine growth restriction -IUGR).

Η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη (εικ.1) δεν συνιστά συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα από μόνη της, αλλά την απώτερη κλινική εκδήλωση εμβρυοπλακουντιακής βλάβης ή μητρικής προέλευσης.

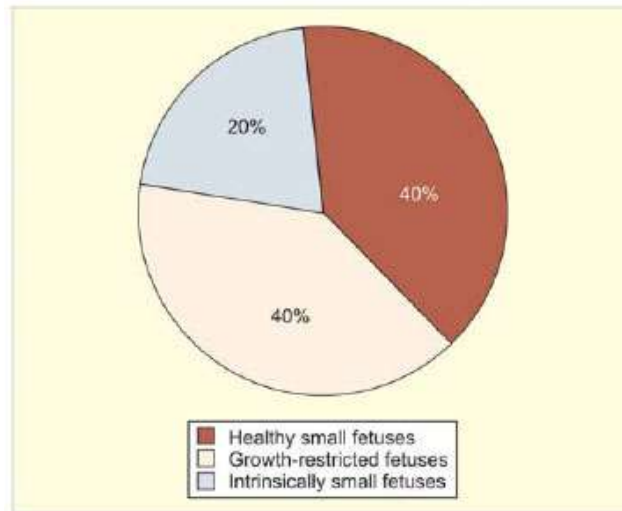


Εικόνα 1 : IUGR νεογνό αριστερά, νεογνό φυσιολογικής ανάπτυξης δεξιά (Mount Sinai Hospital Joseph and Wolf Lebovic Health Complex,2012)

1.2.Ορισμός EYA-Διαχωρισμός SGA με IUGR

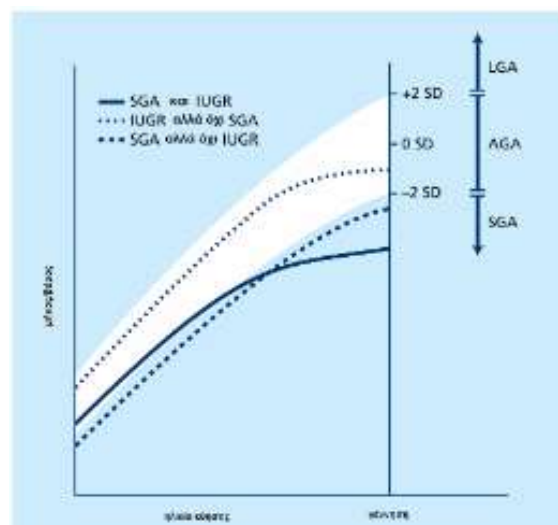
Με δεδομένο ότι η EYA έχει βραχύ-μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία του εμβρύου και αργότερα του νεογνού, είναι αναγκαίο να γίνει η διάκριση μεταξύ του μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού (SGA-small for gestational age) και αυτού με IUGR. Τα κριτήρια ορισμού μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού έχουν αποτελέσει αντικείμενο ευρείας συζήτησης, εδώ και χρόνια. Ο πιο κοινά αποδεκτός ορισμός είναι νεογνό με βάρος γέννησης μικρότερο από την 10^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης (Management Intrauterine Growth Restriction, May 2008) ή μικρότερο κατά δύο σταθερές αποκλίσεις από τη μέση τιμή για συγκεκριμένο πληθυσμό (Marsal K,2002). Στην περίπτωση των SGA, πρόκειται για νεογνά που βρίσκονται στο κατώτερο όριο της κανονικής κατανομής για ένα συγκεκριμένο πληθυσμό, λόγω ιδιοσυστασιακών παραγόντων – συνήθως πρόκειται για παιδιά μικρόσωμων γονέων. Αυτά τα νεογνά δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μαιευτικών, νεογνικών ή απώτερων επιπλοκών (μεταβολικό σύνδρομο) σε αντίθεση με αυτά που έχουν EYA (Chard T. Yoong A. Macintosh M,1993).

Από το σύνολο των μικρών για την ηλικία κύησης (SGA) εμβρύων, το 40% είναι υγιή, 20% είναι μικρά εξαιτίας χρωμοσωμικών και περιβαλλοντικών παραγόντων και 40% διατρέχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου και σχετίζονται με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (Narendra Malhotra et al, 2010) (εικ. 2).



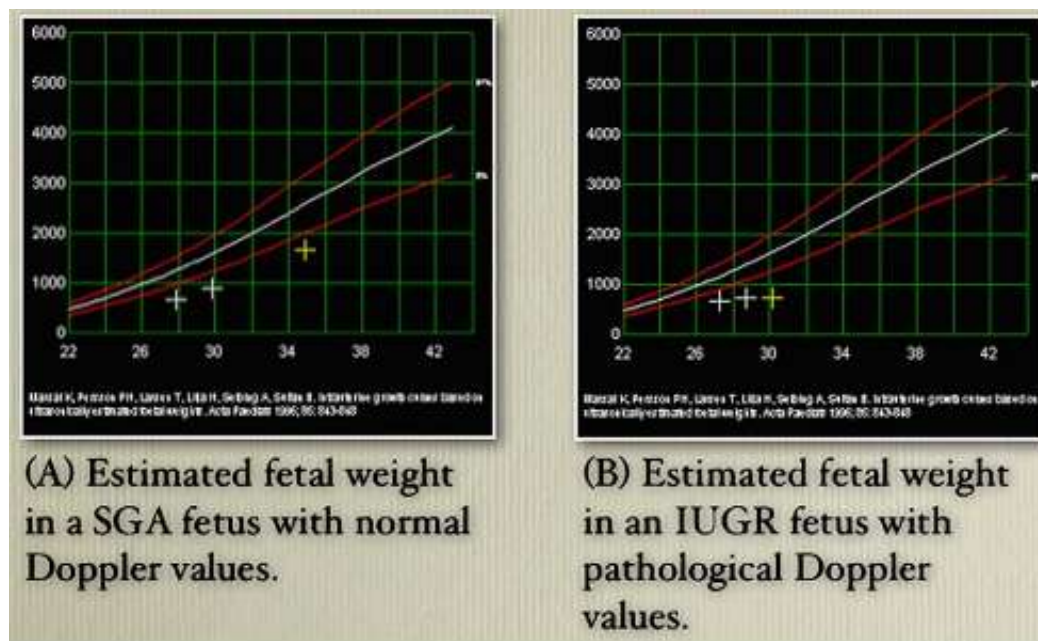
Εικόνα 2 : Narendra M et al. Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, October-December 2010

Με σκοπό τη σωστή διάκριση ενός μικρού βάρους γέννησης αλλά φυσιολογικού νεογνού και ενός νεογνού με ΕΥΑ, συνεκτιμάται η πιθανή παθολογία της κύησης με τις προσαρμοσμένες εκατοστιαίες θέσεις, οι οποίες προκύπτουν αφού ληφθούν υπ' όψιν οι παράγοντες που καθορίζουν το ενδογενές δυναμικό αύξησης (Gardosi et al, 2009)(εικ 3).



Εικόνα 3 : Σχέση SGA και IUGR. (Brar HS, Classification of intrauterine growth retardation, 1988)

Με άλλα λόγια το έμβρυο με κοιλιακή περίμετρο στην 90^η εκατοστιαία θέση στις 28 εβδομάδες κύησης και στην 50^η εκατοστιαία θέση στις 36 εβδομάδες κύησης είναι πιθανότερο να είναι υπολειπόμενης ανάπτυξης από ένα έμβρυο που βρίσκεται στην 5^η εκατοστιαία θέση καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης. Το τελευταίο είναι αυτό που χαρακτηρίζεται μικρό για την ηλικία κύησης (SGA) (Monk D. et al, 2004)(εικ 4).

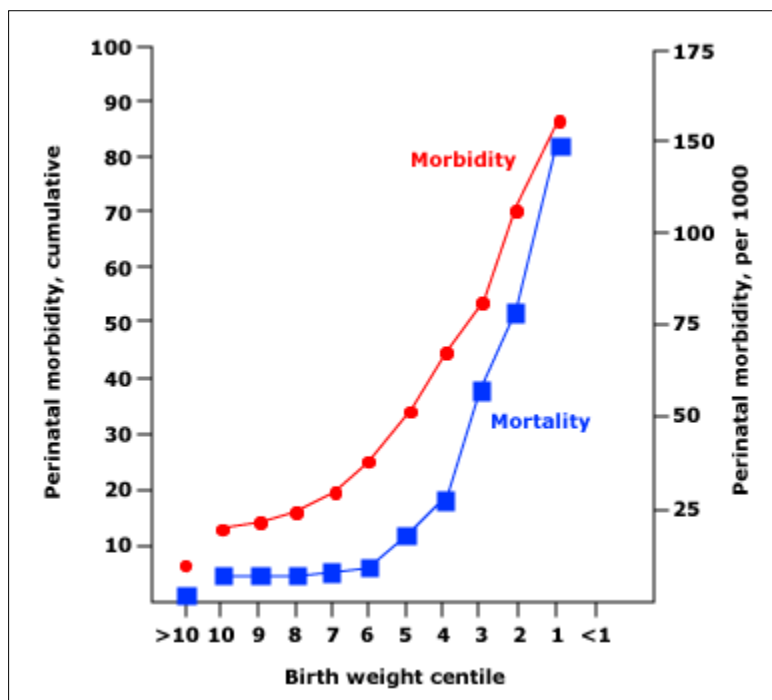


Εικόνα 4: A) Εκτιμώμενο βάρος SGA εμβρύου με φυσιολογικές τιμές Doppler , B) Εκτιμώμενο βάρος IUGR εμβρύου με παθολογικές τιμές Doppler (Bamberg C, et al. Prenatal Diagnosis of Fetal Growth Restriction, 2004).

1.3.Επιδημιολογία - Νοσηρότητα και Θνησιμότητα

Η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη παρουσιάζεται στο 10%-15% των κύησεων (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012). Αποτελεί κύριο πρόβλημα στην περιγεννητική ιατρική και είναι η δεύτερη αιτία θανάτου μετά την προωρότητα (Wolfe HM. et al, 1989). Η περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι σημαντικά αυξημένη όταν το βάρος γέννησης είναι κάτω από τη 10^η εκατοστιαία θέση. Τα έμβρυα με IUGR έχουν περίπου πενταπλάσια ή δεκαπλάσια πιθανότητα ενδομητρίου θανάτου (Gardosi J et al ,2009). Ο κίνδυνος για ενδομήτριο θάνατο μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένου και των αιτιών του IUGR όπως η ηλικία κύησης στην οποία γίνεται η διάγνωση και η υπερηχογραφική εκτίμηση με Doppler της ομφαλικής αρτηρίας (Alfirevic Z et al, 2010).

Το περιγεννητικό αποτέλεσμα κυρίως εξαρτάται από το βάρος γέννησης (εικ.5). Νεογνά με βάρος γέννησης κάτω από 2.500 gr έχουν 5-30 φορές μεγαλύτερη περιγεννητική θνησιμότητα από τα νεογνά με σωματικό βάρος που αντιστοιχεί στην 50^η εκατοστιαία θέση. Η θνησιμότητα είναι 70-100 φορές μεγαλύτερη όταν το σωματικό βάρος είναι κάτω από 1.500 gr. Στην Ινδία σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες της UNICEF η εμφάνιση της IUGR είναι 25%-30% (Divon MY,2005).



Εικόνα 5 : Νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σχέση με το σωματικό βάρος (George T Mandy, SGA Morbidity and Mortality, UpToDate, 2009).

Τα IUGR έμβρυα έχει παρατηρηθεί ότι έχουν βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις σε σύγκριση με τα SGA έμβρυα. Η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη αυξάνει τον κίνδυνο για ασφυξία κατά τη διάρκεια του τοκετού, πρόωρο τοκετό και κινδύνους που σχετίζονται με προωρότητα, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και νεκρωτική εντεροκολίτιδα (Von Beckerath et al,2013). Αυτά τα έμβρυα έχουν αυξημένο κίνδυνο για χαμηλό Apgar score, PH ομφαλικής αρτηρίας κάτω από 7.0, ανάγκη για διασωλήνωση, σήψη και νεογνικό θάνατο (McIntire DD et al,1999). Άλλες νεογνικές επιπλοκές περιλαμβάνουν την πολυκυτταραιμία, υπερχολερυθριναιμία, την υπογλυκαιμία και υποθερμία. Οι επιπτώσεις της ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης αφορούν και στην παιδική και

εφηβική ηλικία και έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος για εγκεφαλική παράλυση, καθυστέρηση στην ανάπτυξη καθώς και νευρολογικές επιπλοκές (Palloto E, 2006).

Αναλυτικά οι επιπτώσεις της υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου στις ελεγχόμενες παραμέτρους της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας κατά τη διάρκεια της κύησης, κατά τη διάρκεια του τοκετού, κατά τη νεογνική ηλικία και κατά την απώτερη ηλικία της μετέπειτα ζωής αναφέρονται στους πίνακες 1 και 2 (Καρπάθιος 1999)

Κατά τη διάρκεια της κύησης	Κατά τη διάρκεια του τοκετού
Ολιγάμνιο	Αλλοίωση καρδιακών παλμών
Ελαττωμένες εμβρυικές κινήσεις	Υποξία
Υποξία	Εμβρυική δυσχέρεια
Οξέωση	Οξέωση
Ανώμαλος καρδιακός ρυθμός	Χρωματισμός αμνιακού υγρού
Πρωρότητα	Ενδομήτριο θάνατος
Ενδομήτριος θάνατος εμβρύου	

Πίνακας 1 : Επιπτώσεις της ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου στις διάφορες παραμέτρους της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας (Καρπάθιος . Βασική Μαιευτική και Περιγεννητική Ιατρική, 1999)

Νεογνική ηλικία	Απώτερες επιπλοκές
Υπασβεστιαμία	Ψυχοσωματικές διαταραχές
Πολυκυτταραιμία	Νευρολογικές επιπλοκές
Υπογλυκαιμία	Μαθησιακά προβλήματα
Υποξία	Αυξημένο ποσοστό εμφάνισης Σακχαρώδους διαβήτη και υπέρτασης
Θάνατος	

Πίνακας 2 : Επιπτώσεις της ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης στην νεογνική και στην απώτερη περίοδο της ζωής του (Καρπάθιος . Βασική Μαιευτική και Περιγεννητική Ιατρική, 1999).

2. ΣΤΑΔΙΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΥΞΗΣΗΣ

Η φυσιολογική εμβρυική αύξηση επιτυγχάνεται σε 3 διαδοχικά στάδια. Το στάδιο I ή στάδιο υπερπλασίας (4^η-20^η εβδομάδα κύησης) χαρακτηρίζεται από ταχεία μίτωση και αύξηση του αριθμού των κυττάρων. Το στάδιο II ή στάδιο υπερπλασίας και υπερτροφίας (20^η -28^η εβδομάδα κύησης) σχετίζεται με επιβράδυνση του ρυθμού της μίτωσης και αύξηση του μεγέθους των κυττάρων. Το στάδιο III ή στάδιο υπερτροφίας (28^η-40^η εβδομάδα κύησης) χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση του μεγέθους των κυττάρων και ταχεία συσσώρευση λιπώδους, μυϊκού και συνδετικού ιστού (Monk et al, 2004).

Υπάρχουν δύο είδη αυξητικών παραγόντων (GF) που επιδρούν στην ενδομήτρια ανάπτυξη: οι ευοδωτικοί (τύπου ινσουλίνης: IGF-I, IGF-II, επιδερμικοί: EGF, μετασχηματισμού: TGF-α, αιμοπεταλιακοί: PDGF, ινοβλαστικοί: FGF, νευρικοί: NGF αιμοποιητικοί: HGF) και οι ανασταλτικοί (μετασχηματισμού: TGF-β, ινχιμπίνη, μυλλεριανή ανασταλτική ουσία). Όλοι αυτοί παράγονται τοπικά και δρουν αυτοκρινικά ή παρακρινικά ρυθμίζοντας την κυτταρική διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό, την κυτταρική μετανάστευση, την συσσώρευση, την έκπτωση και τον προγραμματισμένο θάνατο των κυττάρων (απόπτωση).

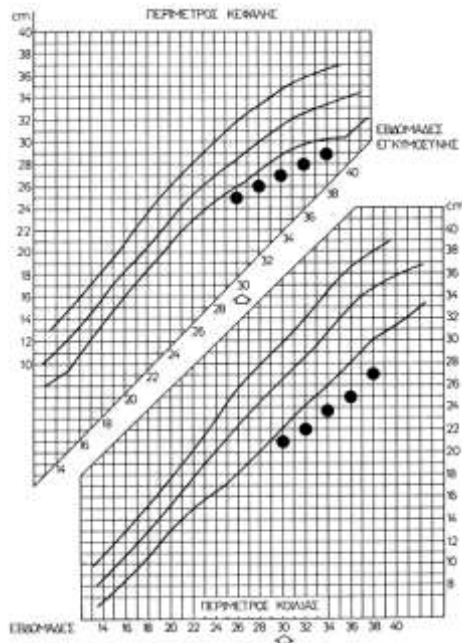
Το 95% της πρόσληψης βάρους στο έμβρυο λαμβάνει χώρα στο δεύτερο μισό της κύησης (Yu VY et al,2004). Η εμβρυική αύξηση επιταχύνεται από περίπου 5 gr τη μέρα κατά τη 14^η-15^η εβδομάδα κύησης, σε 10 gr κατά την 20^η εβδομάδα κύησης, με αποκορύφωμα τα 30-35 gr την ημέρα κατά την 32^η-34^η εβδομάδα κύησης ύστερα από την οποία ο ρυθμός αύξησης μειώνεται (Resnic R , 2002).

3. ΤΥΠΟΙ ΕΥΑ

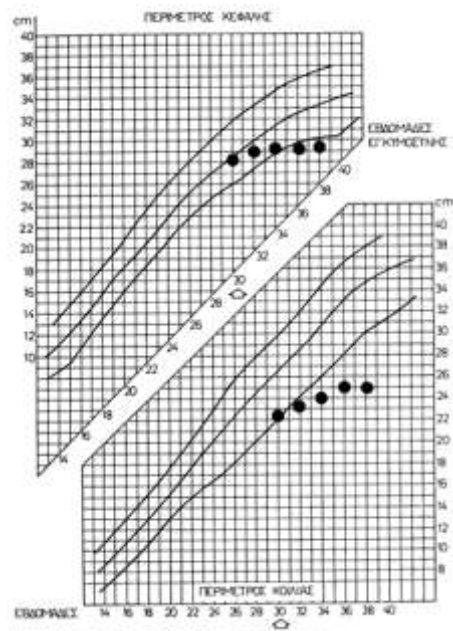
Η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης είναι μια πολυσυστηματική διαταραχή και διακρίνεται σε:

α) Συμμετρική : Όταν όλες οι σωματικές παράμετροι (AC-HC-FL) είναι συμμετρικά ελαττωμένες κάτω από τη 10^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης. Είναι λιγότερο συχνή 20-30% και συμβαίνει συνήθως στις αρχές του 2^{ου} τριμήνου. Τα νεογνά αυτά σπάνια παρουσιάζουν “Catch- up growth”, δηλαδή αναπληρωματική αύξηση και ανάκτηση του φυσιολογικού ύψους και βάρους. Στη συμμετρική ΕΥΑ επηρεάζεται η φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου. Στην αιτιολογία της έχουμε τις

συγγενείς λοιμώξεις, το ιδιοσυστασιακά μικρό έμβρυο, τα φάρμακα, το αλκοόλ, το κάπνισμα, την σοβαρή υποθρεψία της μητέρας (διάγραμμα 1) .



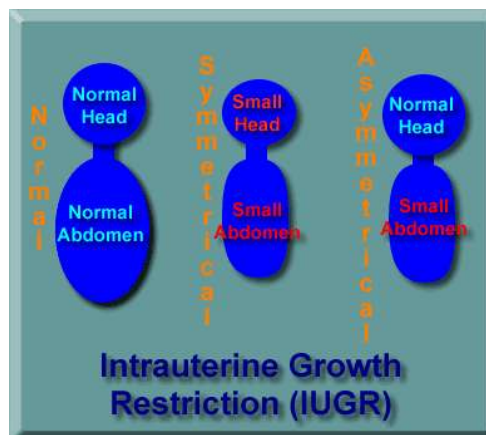
Διάγραμμα 1 : Συμμετρικού Τύπου IUGR



Διάγραμμα 2 : Ασύμμετρου Τύπου IUGR

(Τζεβελέκης Φ. Τσολακίδης Δ. Υπερηχογραφική αξιολόγηση της ανάπτυξης του εμβρύου, 2005)

β) Ασύμμετρη : Σε αυτή την περίπτωση η αύξηση υπολείπεται από τα τέλη του 2^{ου} ως το 3^ο τρίμηνο (διάγραμμα 2). Αυτά τα νεογνά αποτελούν το ήμισυ όλων των περιπτώσεων ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης και είναι δυσανάλογα μικρά. Το βάρος γέννησης βρίσκεται κάτω από την 10^η εκατοστιαία θέση ,έχουν μήκος σώματος και περίμετρο κεφαλής εντός φυσιολογικών ορίων, αλλά μειωμένη κοιλιακή περίμετρο (AC) λόγω μειωμένου μεγέθους του ήπατος και των υπολοίπων σπλάχνων, καθώς και του υποδόριου ιστού (εικ.6).



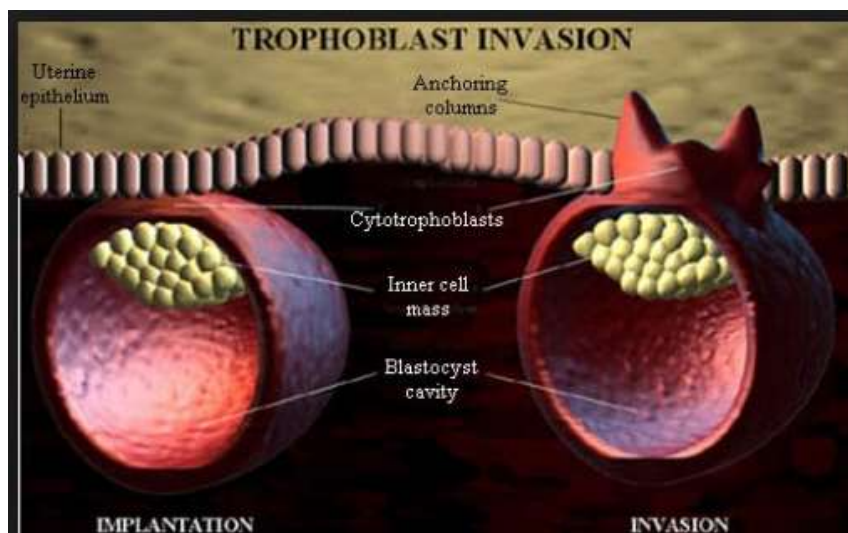
Εικόνα 6: Τύποι ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης (Greggory R, De Vore, M.D 1:Fetal Diagnostic Centers,2002).

Αυτό γίνεται, γιατί λόγω της ανεπαρκούς πρόσληψης οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών, ανεπαρκούν οι αποθήκες γλυκογόνου και λίπους και τα ευγενή όργανα όπως ο εγκέφαλος αναπτύσσονται εις βάρος άλλων, όπως οι σκελετικοί μύες, το ήπαρ και ο θύμος (Rudolph, 1984) ορισμός της ασύμμετρης ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης περιλαμβάνει αύξηση του κλάσματος HC/AC (Richardus JH, 2004).

Εκτός από την ανεπαρκή διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών που είναι απαραίτητα για το μεταβολισμό του εμβρύου, ο ασύμμετρος τύπος ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης συχνά οφείλεται σε νοσήματα που οδηγούν σε αγγειακή μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια, όπως η προεκλαμψία, η πολύδυμη κύηση και η κατάχρηση εθιστικών ουσιών στο τέλος της κύησης. Οι διαταραχές αυτές δρουν συνήθως στο τέλος της κύησης, όταν η ανάπτυξη του εμβρύου γίνεται κυρίως με αύξηση του μεγέθους και όχι του αριθμού των κυττάρων. Η διάκριση μεταξύ των δύο τύπων αύξησης είναι σημαντική για λόγους διαγνωστικούς και συμβουλευτικούς (Snijders RJ et al, 1993).

4. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Ο πλακούντας σχηματίζεται από την εξωτερική στοιβάδα (τροφοβλάστη) της εμφυτευόμενης βλαστοκύστης (εικ.7).

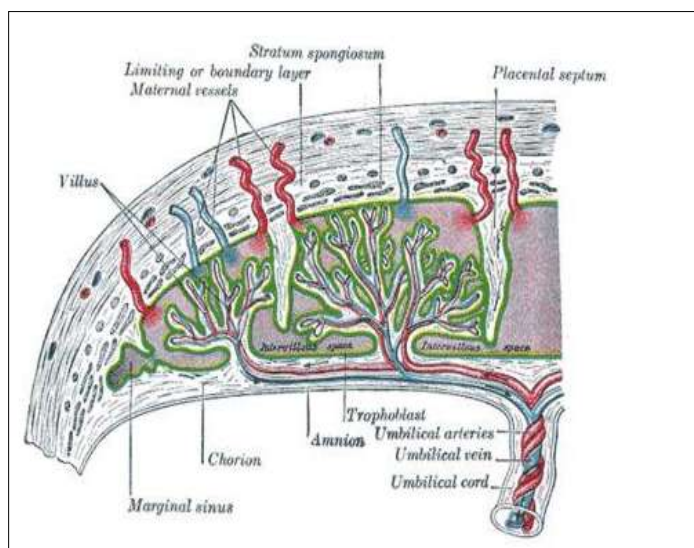


Εικόνα 7: Διείσδυση της τροφοβλάστης (Angela R-Unitarian or Trophoblastic Theory of Cancer,2011)

Η εμβρυογένεση λαμβάνει χώρα σε περιβάλλον υποξίας σε σχέση με τους ιστούς της μητέρας (Rodesch et al, 1992). Την 5^η μέρα μετά την γονιμοποίηση, το τμήμα της τροφοβλάστης που καλύπτει την εμβρυοβλάστη προσκολλάται στο βλεννογόνο της μήτρας και διαβρώνοντάς τον-χάρη στην πρωτεολυτική δράση των κυττάρων της- αρχίζει να διεισδύει και να αναπτύσσεται, μέχρι να εισχωρήσει ολοκληρωτικά

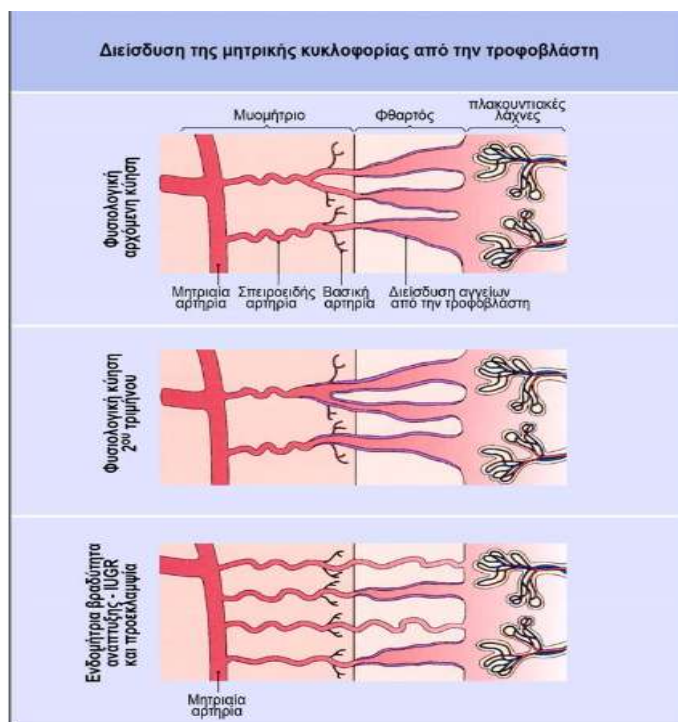
Στη διαβρωτική της διείσδυση, η τροφοβλάστη διατιτραίνει και μητρικά αγγεία (Lyan F et al,1999)(Arlin JD et al,1999) τα κύτταρά της αντικαθιστούν τις λείες μυϊκές ίνες και το ενδοθήλιο των τελευταίων, οπότε οι περιοχές αυτές περιβρέχονται άμεσα από μητρικό αίμα σχηματίζοντας αιματοκόλπους, που στη συνέχεια θα συνενωθούν για το σχηματισμό του μεσολάχνιου διαστήματος. Άλλα τροφοβλαστικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν προσεκβολές που οργανώνονται σε διακριτούς λαχνικούς σχηματισμούς, οι οποίοι σχηματίζουν μια εξωτερική στοιβάδα, τη συγκυτιοτροφοβλάστη.

Οι λάχνες ξεκινούν ως μικρές ανάγγειες προσεκβολές και διακλαδίζονται από έναν αρχικό μίσχο από την 13^η ημέρα μετά τη σύλληψη (Kingdom J et al 2000) (εικ.8).



Εικόνα 8 : Σχηματική παράσταση της πλακουντιακής κυκλοφορίας .(Henry Gray(1825-1861), Anatomy of the human body).

Η κεντρική λάχνη (εικ.9) διακλαδίζεται από εμβρυικές αρτηρίες και φλέβες και έχει πλούσιο στρώμα συνδετικού ιστού. Διακλαδιζόμενες από αυτήν προκύπτουν οι ενδιάμεσες λάχνες που περιέχουν αρτηριόλια και φλεβίδια και καταλήγουν στις τελικές λάχνες, με εμβρυικά τριχοειδή αντίστοιχα. Στο επίπεδο αυτό ελαχιστοποιείται η απόσταση μεταξύ εμβρυικής και μητρικής κυκλοφορίας .



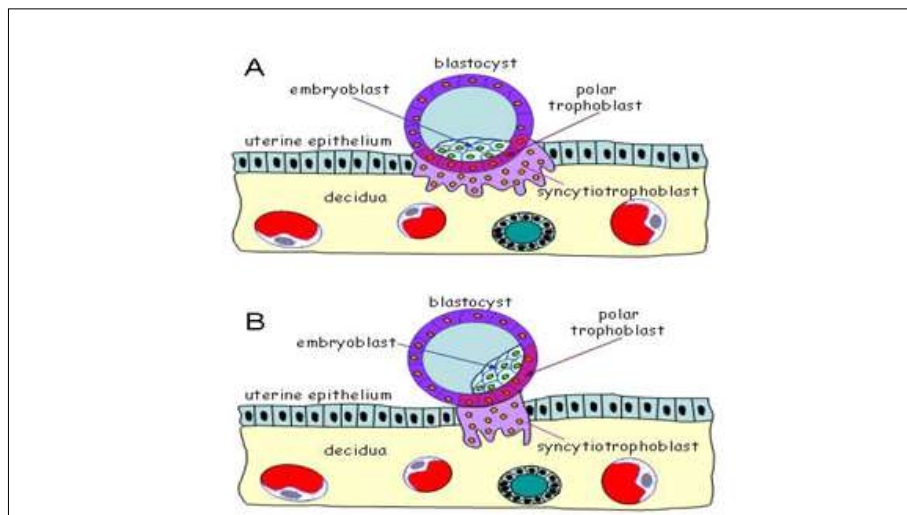
Εικόνα 9: Σχηματική παράσταση ένωσης σπειροειδών αρτηριών με τροφοβλάστη (Stephenson MD, Analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage,2001)

Η πλακουντιακή ισχαιμία που προκαλείται από μη φυσιολογική διείσδυση της τροφοβλάστης οδηγεί σε υποξία . Έχει βρεθεί ότι οι τελικές λάχνες σε IUGR έμβρυα είναι μικρότερες σε διάμετρο και ανώμαλες σε μορφολογία σε σχέση με τα φυσιολογικά έμβρυα .

Παρουσιάζουν αυξημένους πυρήνες του συγκυτίου, ελαττωμένους κυτταροτροφοβλαστικούς πυρήνες, παχιά βασική μεμβράνη και αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου και λαμινίνης στο στρώμα .

Στα έμβρυα αυτά παρά τη γνωστή μείωση της μητροπλακουντιακής ροής του αίματος και την απουσία ή αναστροφή της τελοδιαστολικής ροής προστίθεται μια επιπλέον μείωση, ώστε το αίμα της μήτρας εγκαταλείποντας τον πλακούντα έχει μια

μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε O₂ από ότι κάτω από φυσιολογικές συνθήκες (Macara L et al,1996)(εικ.10).



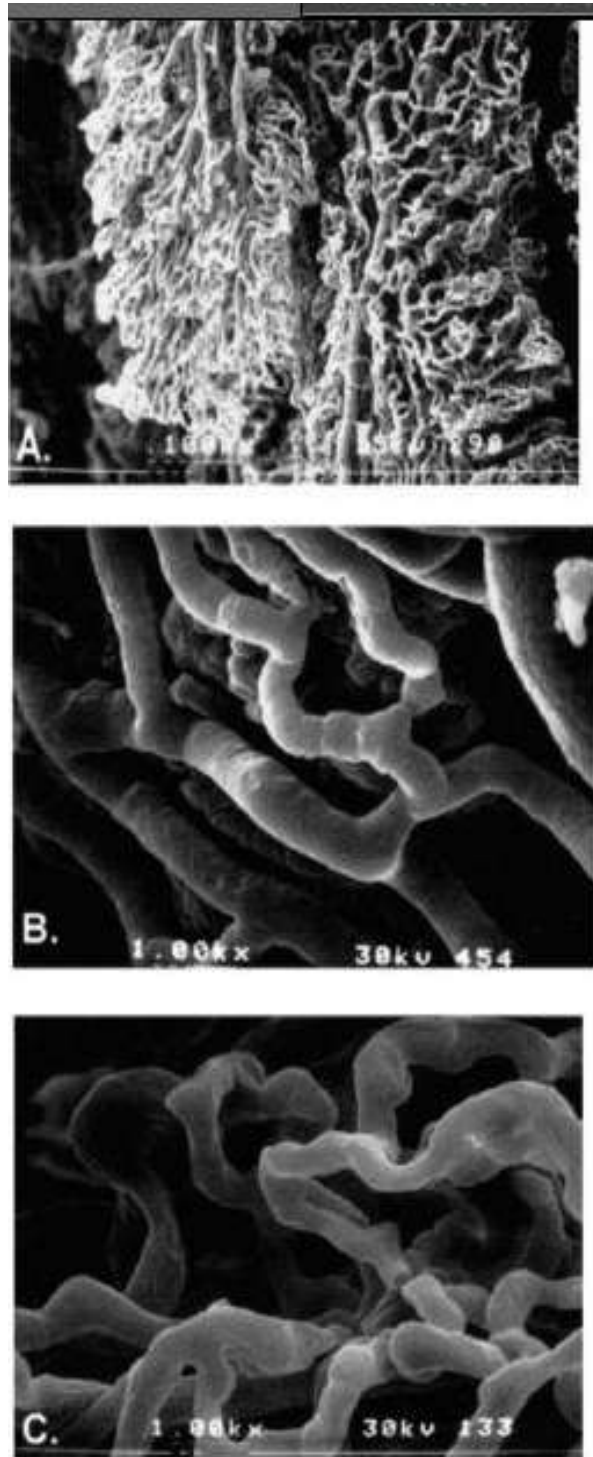
Εικόνα 10: Εμφύτεψη βλαστοκύστης: Α) Φυσιολογική εμφύτεψη Β) Ανεπαρκής περιστροφή (Huppertz B, J Clin,2008)

Η μετατροπή των σπειροειδών αρτηριών σε μητροπλακουντιακές αρτηρίες οφείλεται στη διείσδυση της τροφοβλάστης στο μυϊκό χιτώνα των αγγείων, με αποτέλεσμα την εκφύλιση του μυϊκού τους χιτώνα και τη λειτουργικά απαραίτητη μετατροπή τους σε αγγεία που παρουσιάζουν μειωμένες αντιστάσεις στη ροή του αίματος, από τη μητέρα προς τον πλακούντα .

Αν η διείσδυση αυτή είναι ατελής, έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υψηλών αντιστάσεων από τις σπειροειδείς αρτηρίες και μειωμένη πλακουντιακή κυκλοφορία, με τελική κατάληξη την ανάπτυξη υπολειπόμενης καθυστέρησης ή προεκλαμψίας.

Στα ασυμμετρικού τύπου IUGR έμβρυα η διαταραχή της ανάπτυξης πιστεύεται ότι οφείλεται στην εμβρυική υποξία, με συνέπεια τη διέγερση των καρωτιδικών χημειουποδοχέων. Η προκαλούμενη αγγειοσυσπασση προκαλεί αντιπροσαρμογή της αιματικής κυκλοφορίας προς όφελος ευγενών οργάνων, όπως ο εγκέφαλος και η καρδιά και μείωση της αιμάτωσης των άκρων, των πνευμόνων, των νεφρών και της σπειραματικής διήθησης, που έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ολιγαμνίου

Στην εικόνα 11 απεικονίζονται από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο πλακούντες προβάτων σε φυσιολογική κύηση και σε κύηση με ΕΥΑ.

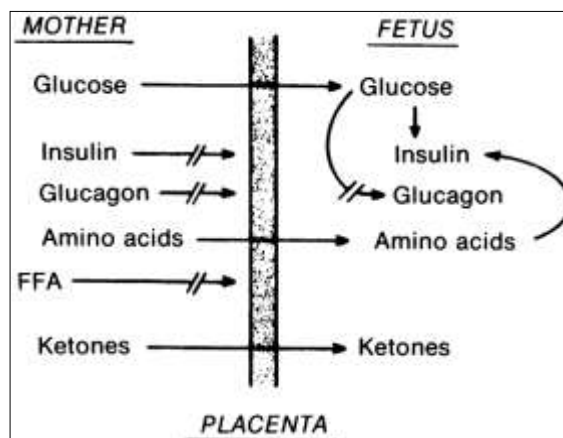


Εικόνα 11: 1) κανονική κύηση (εικ.Α,Β) και 2) κύηση με ΕΥΑ (εικ. C). Στις δύο πρώτες περιπτώσεις τα αγγεία διατηρούν την ευθεία δομή τους , ενώ στην Τρίτη υπάρχει πλήρης απώλεια της αρχιτεκτονικής και σπειροειδής αγγειακή διαμόρφωση (Regnault TRH et al Placental development in normal and compromised pregnancies,2002)

5. ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Ο ρόλος του πλακούντα είναι πρωταρχικής σημασίας για την ανάπτυξη του εμβρύου αλλά και για την ρύθμιση της μητρικής προσαρμογής στην κύηση. Η επαρκής εμβρυική ανάπτυξη εξασφαλίζεται με την ικανοποιητική μεταφορά των θρεπτικών συστατικών από τη μητέρα στο έμβρυο και απαιτείται φυσιολογική μητρική και ομφαλική αιμάτωση, καθώς και φυσιολογική διαπλακουντιακή μεταφορά των θρεπτικών συστατικών. Η γλυκόζη και τα απαραίτητα αμινοξέα διαπερνούν άμεσα τον πλακούντα και μεταβολίζονται μέσω του αερόβιου μηχανισμού από το έμβρυο. Επειδή το 70% της γλυκόζης και το 45% του οξυγόνου χρησιμοποιείται από τον ίδιο τον πλακούντα, η επιπλέον πρόσληψη θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου εξαρτάται αποκλειστικά από τη μητρική αιμάτωση και την δεσμευτική ικανότητα της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης. Δραστικές αλλαγές στην μητροπλακουντιακή ροή αίματος είναι απαραίτητες κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η επιτυχής τροφοβλαστική διείσδυση στις σπειροειδείς αρτηρίες επιτυγχάνει μια χαμηλή πλακουντιακή αγγειακή αντίσταση. Η μεταφορά χρησίμων στοιχείων μέσω του πλακούντα εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως το μοριακό βάρος, την λιποδιαλυτότητα και την πολικότητα των στοιχείων. Οι μέθοδοι μεταφοράς μέσω του πλακούντα είναι η απλή και η διευκολυνόμενη διάχυση, η ενεργός μεταφορά, η πινοκύττωση και η μεταφορά ολόκληρων κυττάρων (Battaglia FC,2001)(εικ.12).



Εικόνα 12: Μεταφορά θρεπτικών ουσιών μέσω του πλακούντα (Med Clin North Am: Body fuel metabolism and diabetes mellitus in pregnancy,1977)

Με την μέθοδο της απλής διάχυσης διέρχονται τα πλέον μικρά μόρια, αν και υπάρχουν ορισμένες εξαιρέσεις. Με την μέθοδο αυτή διέρχονται επίσης τα αέρια. Με την μέθοδο της διευκολυνόμενης διάχυσης διέρχεται η γλυκόζη, ενώ με την μέθοδο της ενεργούς μεταφοράς, που απαιτείται κατανάλωση ενέργειας, μεταφέρονται τα απαραίτητα αμινοξέα και οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες. Ουσίες με πολύ μεγάλο μοριακό βάρος, όπως σφαιρίνες, φωσφολιπίδια και λιποπρωτεΐνες, διέρχονται με πινοκύττωση.

6. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ IUGR

Η ενδομήτρια ζωή προετοιμάζει το νέο οργανισμό ώστε να γεννηθεί ως ολοκληρωμένος και ώριμος οργανισμός ικανός να αντιμετωπίσει τις εξωμήτριες συνθήκες. Εντούτοις, ακόμη και στην ενδομήτρια ζωή, το αναπτυσσόμενο έμβρυο μπορεί να εκτεθεί σε ποικίλες περιβαλλοντικές επιρροές, οι οποίες μπορεί να καθορίσουν τόσο την προγεννητική του ανάπτυξη καθώς επίσης και την ικανότητά του να αντιδρά σε ποικίλες καταστάσεις στη ζωή του μετά τη γέννηση.

6.1.Αίτια από το έμβρυο

6.1.1. Χρωμοσωμιακές ανωμαλίες

Οι χρωμοσωμιακές διαμαρτίες ευθύνονται για περίπου 5-20% των εμβρύων με υπολειπόμενη ανάπτυξη και το ποσοστό αυτό αυξάνεται αν η υπολειπόμενη ανάπτυξη ανακαλυφτεί πριν την 26^η εβδομάδα της κύησης ή αν συνυπάρχει πολυδράμιο. Η πιο συχνή διαταραχή σε έμβρυα με υπολειπόμενη ανάπτυξη είναι η τρισωμία 18 (Baschat AA et al, 2012). Οι αυτοσωμικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως η έλλειψη στο χρωμόσωμα 4 (Wolf-Hirschhorn syndrome), 5 (Cri du chat syndrome) 13 και 18 καθώς και χρωμοσωμικές μεταθέσεις έχουν σχετιστεί με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη (Hendrix N et al,2008). Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες του φύλου όπως η έλλειψη του X χρωμοσώματος (Turner syndrome 45XO) επίσης έχουν συσχετισθεί με το IUGR. Ανωμαλίες σε μεμονωμένα γονίδια (Cornelia de Lange syndrome, Russell Silver syndrome, Fanconi's anemia, Bloom syndrome) και κάποιες σκελετικές δυσπλασίες αφορούν το IUGR (Divon MY et al, 2012).

Γενικότερα οι τριπλοειδίες παρατηρούνται συνήθως στο δεύτερο τρίμηνο ενώ οι ανευπλοειδίες, οι ελλείψεις και οι μεταθέσεις στο τρίτο τρίμηνο. Οι τριπλοειδίες σχετίζονται με συμμετρικού τύπου ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης και τα περισσότερα από αυτά τα έμβρυα πεθαίνουν πριν το τρίτο τρίμηνο. Ο παθογενετικός μηχανισμός με βάση των οποίων οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες οδηγούν σε ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης σχετίζεται με τις διαταραχές που προκαλούνται από διάφορα συστήματα. Οι μηχανισμοί δημιουργίας χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι οι εξής (Hopkins J et al,2004)(εικ.13):

α) Μη διαχωρισμός των αδελφών χρωματίδων ή των χρωμοσωμάτων κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση και μετακίνηση αυτών στους αντίθετους πόλους του κυττάρου.

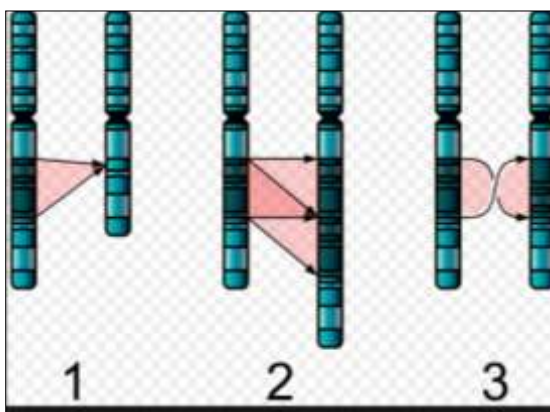
β) Απώλεια τμήματος ενός χρωμοσώματος ως επακόλουθο θρυμματισμού του.

γ) Αναστροφή, ένα δομικό ελάττωμα το οποίο χαρακτηρίζεται από περιστροφή κατά 180 μοίρες από τη φυσιολογική του θέση.

δ) Μετάθεση, αμοιβαία ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ μη ομόλογων χρωμοσωμάτων ως επακόλουθο θρυμματισμού τους.

ε) Καθυστέρηση της ανάφασης

στ) Δημιουργία ισοχρωμοσώματος.



Εικόνα 13: Απεικόνιση των τριών βασικών δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών 1)έλλειψη,2) διπλασιασμός,3) μετάθεση (Richard Wheele, The three major single chromosome mutation; deletion, duplication and inversion, 2007).

6.1.2. Συγγενείς ανωμαλίες

Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την παρουσία συγγενών ανωμαλιών του εμβρύου. Οι συγγενείς ανωμαλίες αφορούν το κεντρικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό σύστημα ,το γαστρεντερολογικό

σύστημα ,το ουροποιητικό σύστημα, σκελετικές δυσπλασίες και ελλείμματα του κοιλιακού τοιχώματος. Στο μεγαλύτερο ποσοστό οι συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου σχετίζονται με χρωμοσωμιακές διαταραχές (Hopkins J et al, 2004).

6.1.3. Συγγενείς λοιμώξεις

Οι συγγενείς λοιμώξεις αφορούν το 5% των κήσεων με IUGR. Οι πιο συχνές συγγενείς λοιμώξεις που προσβάλλουν το έμβρυο είναι λοιμώξεις από τον ιό της ερυθράς ,κυτταρομεγαλιό, ερπητοϊούς, τοξόπλασμα, σύφιλη, ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (Klein J,Remington J,2001). Οι βακτηριακές λοιμώξεις αποτελούν πιο σπάνια αιτιολογία για καθυστέρηση της ανάπτυξης παρόλα αυτά τα χλαμύδια, το μυκόπλασμα, η λιστέρια έχουν αναφερθεί ως αιτία του IUGR (Hendrix N, Berghella V,2008). Η μετάδοση της λοίμωξης στο έμβρυο γίνεται συνήθως μέσω του πλακούντα μετά από κυκλοφορία του ιού ή του μικροοργανισμού στο αίμα της μητέρας. Ο παθογενετικός μηχανισμός αυτού του είδους των λοιμώξεων είναι μοναδικός. Βλάπτεται η τροφοβλάστη με επακόλουθο την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης.

Πρόσφατες μελέτες διερευνούν το ρόλο των περιοδοντικών λοιμώξεων στην ανάπτυξη της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης. Μελέτες ελέγχου περιστατικών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι περιοδοντίτιδες σχετίζονται με αύξηση των περιστατικών με IUGR. Αναπτύσσεται χρόνια φλεγμονή και ενεργοποιούνται φλεγμονώδεις μεσολαβητές και κυτταροκίνες (TNF-alpha, interleukin IL-6, prostaglandin PGE2) οι οποίες είναι δυνατόν να επηρεάσουν δυσμενώς την πορεία και την έκβαση της κύησης (Current Women's Health Reviews, 2007).

Στις αναπτυσσόμενες χώρες όπως στην υποσακχάρια περιοχή της Αφρικής η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης συνήθως προκύπτει από τη Μαλάρια στην κύηση (Adanu RMK, 2010).

6.1.4. Πολλαπλή κύηση

Οι πολλαπλές κήσεις αποτελούν περίπου το 3% των συνολικών περιπτώσεων κήσεων με ενδομήτρια καθυστέρησης ανάπτυξης. Ο κίνδυνος περίπου πενταπλασιάζεται ή δεκαπλασιάζεται σε σύγκριση με τις μονήρεις κήσεις και φτάνει το 15%-20% στις δίδυμες κήσεις (Divon MY, Weiner Z, 1995). Ο κίνδυνος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως από τον αριθμό των εμβρύων, την

χοριονικότητα, την παρουσία συγγενών ανωμαλιών των εμβρύου, ή ανωμαλίες του ομφαλίου λώρου και το σύνδρομο μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο. Ο ρυθμός ανάπτυξης στις πολλαπλές κύσεις είναι παρόμοιος με τις μονήρεις κύσεις μέχρι τις 30-32 εβδομάδες. Μετά, οι ταχύτητες ανάπτυξης της περιμέτρου της κοιλιάς, του μηριαίου και της αμφιβρεγματικής διαμέτρου αρχίζουν να ελαττώνονται (Miller J, Chauhan SP et al,2012).

6.2.Αίτια από την Μητέρα

6.2.1. Δημογραφικοί, Κοινωνικοοικονομικοί Παράγοντες

Επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν πολλές σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των κοινωνικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών των μητέρων και του βάρους γέννησης των νεογνών τους. Γυναίκες που βρίσκονται σε μεγάλη αλλά κυρίως σε πολύ μικρή αναπαραγωγική ηλικία έχουν αυξημένο κίνδυνο για μια κύηση με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου (Lee KS,Ferguson RM et al ,1988 και Strobino DM et al,1995). Γυναίκες που ζουν στις αναπτυσσόμενες χώρες με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο έχουν αυξημένο κίνδυνο να γεννήσουν παιδιά χαμηλού βάρους.

6.2.2. Διατροφή μητέρας

Κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων τριμήνων της κύησης, ο μεταβολισμός της μητέρας ο οποίος ρυθμίζεται από υποφυσιακές και πλακουντιακές ορμόνες, σκοπό έχει την αποθήκευση ενέργειας και την μητροπλακουντιακή ανάπτυξη. Επιπρόσθετα στην αυξημένη μητρική πρόσληψη τροφής, η έκκριση ινσουλίνης σε πρώτο στάδιο τυπικά αυξάνεται κατά 60% περίπου ενώ, αντιθέτως η ευαισθησία στην ινσουλίνη και η συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας παραμένουν σχετικά στα φυσιολογικά επίπεδα. Η υπερινσουλινική κατάσταση των δύο πρώτων τριμήνων της κύησης προάγει τη λιπογένεση και την αποθήκευση λίπους και σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων λεπτίνης και του ινσουλινοειδή αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-I) του πλάσματος. Ο μητρικός υποσιτισμός ή υπερσιτισμός έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της μεταφοράς δια μέσου του πλακούντα ουσιών όπως είναι η αργινίνη και η ορνιθίνη. Το γεγονός αυτό καταλήγει σε μειωμένη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) καθώς και πολυαμινών, μέσω υπολειπόμενης σύνθεσης ενζύμων και

συνενζύμων (BH4) , με απώτερη επίπτωση την υπολειπόμενη εμβρυική ανάπτυξη λόγω μειωμένης πλακουντιακής αγγειογένεσης και ανάπτυξης (Berghella V, 2007). Δεν έχει καθοριστεί ακόμα αν γενικά ο υποσιτισμός ή η συγκεκριμένη έλλειψη θρεπτικών συστατικών καταλήγουν σε υπολειπόμενη ανάπτυξη (David C, Gabriellie S et al,1995). Τα δεδομένα που υπάρχουν από την περίοδο της πολιορκίας του Λένινγκραντ (Avaton AN, 1947) κατά τη διάρκεια του 3^{ου} παγκοσμίου πολέμου και από τον λιμό της Ολλανδίας (Smith CA, 1947) δείχνουν ότι η μητέρα πρέπει να υποσιτίζεται με 1500 θερμίδες λιγότερο τη μέρα ώστε να υπάρξει μια αξιόπιστη, μετρίσιμη απόδειξη για το πόσο επηρεάζεται το εμβρυικό βάρος.

Επίσης, μελέτες που έγιναν στο Colorado, στο Peru και στο Tibet δείχνουν ότι υπάρχει άμεση σχέση του γεωγραφικού ύψους με το χαμηλό βάρος γέννησης (Galan HL et al 2001, Mortola LP et al, 2000 και Kametas NA et al, 2004).

6.2.3. Κάπνισμα, αλκοόλ, ναρκωτικές ουσίες

Το κάπνισμα έχει βρεθεί ότι προκαλεί συμμετρικού τύπου IUGR και μπορεί να μειώσει το βάρος του εμβρύου κατά 135-300 gr δρώντας μέσω μειωμένης αιματικής ροής στα μητριαία αγγεία και επομένως επηρεάζοντας την οξυγόνωση του εμβρύου (Lieberman E et al,1994 και Shu XO,1995). Μια μελέτη έδειξε ότι (MacArthur C et al,1988) το βάρος γέννησης παιδιών που οι μητέρες τους έκοψαν το κάπνισμα πριν τις 16 εβδομάδες κύησης ήταν παρόμοιο με το βάρος γέννησης παιδιών που οι μητέρες τους δεν κάπνιζαν ποτέ.

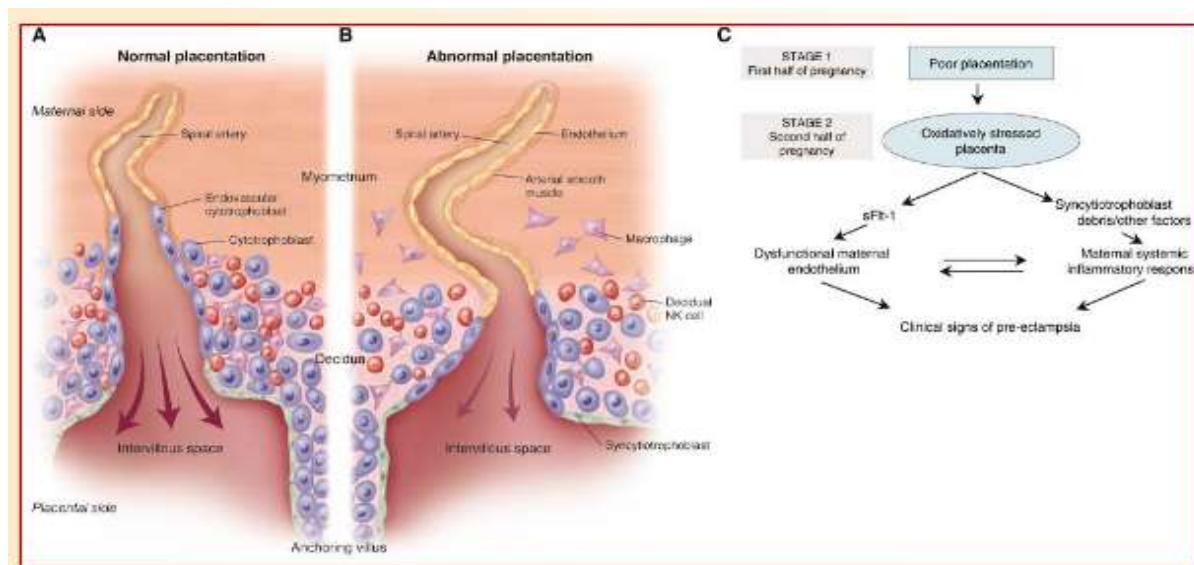
Η κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα μπορεί να επηρεάσει το βάρος γέννησης. Το αλκοολικό εμβρυικό σύνδρομο φαίνεται πως σχετίζεται με την υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου (Shu XO et al, 1995) ενώ η χρήση εθιστικών ουσιών και φαρμάκων, όπως κοκαΐνη, μαριχουάνα , ηρωίνη, αμφεταμίνες και παράγωγα βαρφαρίνης έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για συγγενείς δυσμορφίες και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Divon MY, Ferber A, 2012).

6.2.4. Αγγειακά αίτια

Η μητρική αγγειακή νόσος και η σχετιζόμενη με αυτή μείωση στην μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, φαίνεται πως σχετίζεται με 25%-30% όλων των νεογνών με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη και αποτελεί την πιο συχνή αιτία όταν το νεογνό δεν παρουσιάζει συγγενείς ανωμαλίες. Η προεκλαμψία και η

υπέρταση της κύησης που περιπλέκεται με προεκλαμψία, έχουν την πιο καίρια επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου και σχετίζονται με την μη αποδοτική αγγείωση του πλακούντα και επομένως την δυσλειτουργία του. Σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει αδυναμία της τροφοβλάστης να διεισδύσει στις σπειροειδείς αρτηρίες της μήτρας, την 20^η -22^η εβδομάδα της κύησης. Ακολουθεί πάχυνση και ινώδης εκφυλισμός του μέσου χιτώνα των αρτηριών αυτών, με τελικό αποτέλεσμα την μειωμένη αιματική ροή μέσω του πλακούντα (Walfisch A, Hallach M, 2006).

Ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία και να καταστρέψει το ενδοθήλιο των αγγείων με αποτέλεσμα την υποαιμάτωση και καθυστέρηση της ανάπτυξης (Ang C, Howe D et al, 2006). Παθήσεις των νεφρών της μητέρας (νεφρωτικό σύνδρομο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, μεταμόσχευση νεφρών, αιμοκάθαρση), καθώς και ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και οι επίκτητες θρομβοφιλίες έχουν συσχετιστεί με την ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (Reeves S, Galan HL, 2012)(εικ.14).



Εικόνα 14: Α. Φυσιολογική πλακουντοποίηση Β. Φτωχή πλακουντοποίηση στις 15-16 εβδομάδες της κύησης. (Redman CW et al, advances in understanding preeclampsia, 2005).

Αντίθετα οι κληρονομικές θρομβοφιλίες δεν σχετίζονται με το IUGR. Επίσης, η χρόνια μητρική υποξαιμία, οι καρδιακές παθήσεις, τα σύνδρομα δυσαπορρόφησης του εντέρου και οι αιματολογικές διαταραχές σχετίζονται με μειωμένη εμβρυική ανάπτυξη (Reeves S, Galan HL, 2012 και Baschat AA et al, 2012). Γυναίκες με

ιστορικό γέννησης νεογνού χαμηλού βάρους έχουν αυξημένο κίνδυνο 25% να γεννήσουν ξανά νεογνό χαμηλού βάρους (SGA). Γυναίκες που είχαν χαμηλό βάρος γέννησης έχουν διπλάσιο κίνδυνο να γεννήσουν νεογνό με υπολειπόμενη ανάπτυξη (Klebanoff MA et al, 1989).

6.3.Αίτια από τον πλακούντα

Η εμβρυική ανάπτυξη καθορίζεται πρωταρχικά από τη διαθεσιμότητα των θρεπτικών στοιχείων και είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη μεταφορά αυτών μέσω του πλακούντα. Ο πλακούντας επηρεάζει την εμβρυική ανάπτυξη λόγω μορφολογικών αλλαγών, έκκρισης ορμονών και αυξητικών παραγόντων στη μητρική και εμβρυική κυκλοφορία. Πειράματα σε ζώα έχουν δείξει ότι η ελάττωση της μάζας του πλακούντα (πλακουντιακά έμφρακτα, προδρομικός πλακούντας, μικρή έκταση αποκόλλησης πλακούντα) πάνω από το 50% και η δυσλειτουργία του, οδηγούν σε ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου (Baschat AA et al, 2012). Ο πλακούντας ρυθμίζει τη μεταφορά κάποιων μεταβολιτών στο έμβryo με παθητική διάχυση (γλυκόζη, λιπαρά οξέα), και με ενεργητική μεταφορά (αμινοξέα). Ο πλακούντας εμβρύου με υπολειπόμενη ανάπτυξη έχει 24% μικρότερη μάζα από ένα φυσιολογικά ανεπτυγμένο νεογνό. Έχει αποδειχτεί υπερηχογραφικά ότι η μείωση της μάζας του προηγείται χρονικά της EYA. Καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης το μέγεθος του πλακούντα αλλάζει και συσχετίζεται ισχυρά με το βάρος γέννησης.

Από κύσεις με μικρούς πλακούντες συνήθως προκύπτουν μικρά νεογνά στο μέσο της κύησης, στις 17 εβδομάδες το έμβryo και ο πλακούντας έχουν παρόμοια βάρη, αλλά από την 32^η εβδομάδα, η εμβρυική ανάπτυξη υπερβαίνει την αύξηση του πλακούντα και ο λόγος έμβryo/πλακούντας αυξάνεται. Είναι απίθανο το μέγεθος του πλακούντα να προκαλεί EYA γιατί ο πλακούντας μπορεί να ανεχτεί λειτουργική απενεργοποίηση σε περισσότερο από το 40% των λαχνών του (villous population) χωρίς να επηρεάζει την εμβρυική ανάπτυξη και είναι σε κάθε περίπτωση ικανός για αντιροπιστική αύξηση (Bryan SM et al, 2006).

Σε μια πρόσφατη μελέτη 1569 χρωμοσωμικά φυσιολογικών νεογνών με EYA, εκτιμήθηκε το βάρος του πλακούντα, το βάρος γέννησης και ο λόγος των δύο και συγκρίθηκε με αυτά των φυσιολογικών νεογνών. Αφού συμπεριλήφθηκε η ηλικία

κύησης σαν παράγοντας φάνηκε ότι τα νεογνά με ΕΥΑ είχαν κατά 24% μικρότερους πλακούντες (Heinonen S et al, 2001).

Στον παρακάτω πίνακα (εικ.15) απεικονίζονται τα βασικότερα αίτια της ΕΥΑ.

Common causes of growth restriction.	
Maternal factors	
	Under nutrition ⁽¹⁾
	Maternal low birthweight ⁽²⁾
	Low maternal weight gain ⁽²⁾
	Maternal age < 16 ⁽²⁾
	Low socio-economic status
	Parity ⁽²⁾
	Medical disorders ⁴
	Chronic Hypertension
	Systemic Lupus Erythematosus
	Pre-eclampsia
	Diabetes with vasculopathy
	Renal disease
Environmental factors	
	Drug use- smoking, ⁽³⁾ alcohol, illicit drugs
	High altitude
	Irradiation
Placental factors⁴	
	Abnormal placentation
	Chronic abruption, Infarcts, focal lesions
	Chronic inflammatory conditions (villitis)
	Single UA, Velamentous cord insertion, Placental haemangioma
	Confined placental mosaicism
Fetal factors⁴	
	Chromosomal anomalies
	Genetic conditions
	Congenital malformations
	Intrauterine infections
	Multiple pregnancy

Εικόνα 15: Συνήθη αίτια υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης (Sankaran S, et al. Aetiology and Pathogenesis of IUGR, Best Practice And Research Clinical Obstetrics and Gynecology 2009).

Επίσης ανατομικές διαταραχές του πλακούντα (περιχαρακωμένος πλακούντας, αιμαγγειώματα αγγειακές αναστομώσεις στον πλακούντα) παρουσιάζουν συσχέτιση με καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου (Hendrix N et al, 2008 και Laurini R et al,1994). Επιβεβαιωμένος μωσαικισμός του πλακούντα και μονήρης ομφαλική αρτηρία μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε IUGR. Σπάνια όγκος του πλακούντα όπως το χοριοαγγειώμα μπορεί να μειώσει την μητροπλακουντιακή ροή και να επηρεάσει την εμβρυική ανάπτυξη (Divon MY, Ferber A, 2012, Wilkins-Haug L et al, 1995).

Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα α-FT και ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης στο 2^ο τρίμηνο σχετίζονται με ανώμαλη πλακουντοποίηση και αυξημένο κίνδυνο ΕΥΑ .

7. ΑΛΛΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ ΕΥΑ ΚΥΗΣΕΙΣ

Εκτός από τον καθοριστικό ρόλο της υποξίας και της συμβολής αγγειογενετικών μηχανισμών, η δομή και λειτουργικότητα του πλακούντα μπορεί να διαταραχτεί με διάφορους μηχανισμούς, όπως:

1. **Οξειδωτικό stress:** Η βλάβη του ενδοθηλίου μπορεί να επηρεάσει την εμβρυοπλακουντιακή ροή με διάφορους τρόπους, όπως θρόμβωση από την ενεργοποιημένη επιφάνεια του αυλού, οίδημα και κυτταρικός πολλαπλασιασμός του ενδοθηλίου, ακολούθως απόφραξη του αυλού και τέλος μειωμένη αγγειοχάλαση. Αντιοξειδωτικά όπως η βιταμίνη C και E μπορούν να προστατέψουν τον πλακούντα από περαιτέρω οξειδωτικό stress, όταν ανιχνευτεί μειωμένη μητροπλακουντιακή ροή την 16^η με 20^η εβδομάδα κύησης (Chappell LC, Seed PT et al, 1999).
2. **Δημιουργία εμφράκτου:** Η θρόμβωση των σπειροειδών αρτηριών που δεν έχουν υποστεί επαρκή μεταμόρφωση, μπορεί να οδηγήσει σε τοπική πλακουντιακή ισχαιμία και έμφρακτο . Ένα ποσοστό εμφράκτων (<5%) είναι φυσιολογικά αναμενόμενο, αλλά αν αυξηθεί επηρεάζει τη διαχυτική ικανότητα του πλακούντα , ιδιαίτερα αν συνυπάρχει δυσπλασία των λαχνών(Hitschold TP,1998).
3. **Βλάβη από κυτταροκίνες:** Πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως η βλάβη στο εμβρυικό διαμέρισμα μπορεί να οφείλεται από την απελευθέρωση προφλεγμονοδών κυτταροκινών, ειδικά ιντερλευκίνης-6 και 8 σε ΕΥΑ (Trundiger B,et al 2000).
4. **Υπέρταση :** Ήπια ως μετρίου βαθμού υπέρταση στο 3^ο τρίμηνο, μπορεί να είναι προσαρμοστικός μηχανισμός της μητέρας λόγω της επηρεασμένης μητροπλακουντιακής διήθησης, ώστε να μεταφέρει θρεπτικά συστατικά στο έμβρυο διατηρώντας την αιματική ροή (von Dadelszen P,et al 2000).

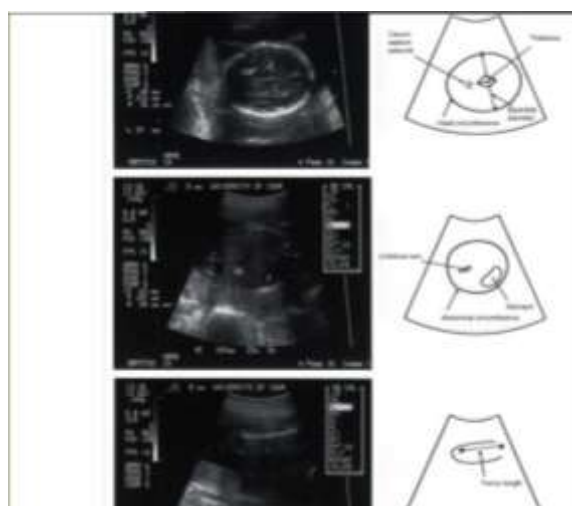
Οι ενδοκρινικές ανωμαλίες στην πάθηση αυτή περιλαμβάνουν την αύξηση της αντιδιουρητικής ορμόνης, που συμβάλλει στην ανάπτυξη ολιγαμνίου, και την άνοδο των επιπέδων των κατεχολαμινών, που προκαλούν μείωση του γλυκογόνου, της μάζας του ήπατος και των μυών, με συνέπεια τη μείωση της περιφέρειας της κοιλιάς αναλογικά με αυτή της κεφαλής. Η προσαρμογή του κεντρικού νευρικού συστήματος

στις ανάγκες του οργανισμού προκαλεί ελάττωση των αναπνευστικών και μυϊκών κινήσεων, ώστε να εξοικονομηθεί οξυγόνο και η παρατεταμένη απουσία τους αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο για τα IUGR έμβρυα.

8. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η διαγνωστική αξιολόγηση των περιστατικών με υποψία υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης απαιτεί την ακριβή γνώση της ηλικίας της κύησης καθώς και των πιθανών παραγόντων κινδύνων.

Η υπερηχογραφική εκτίμηση του κεφαλουραίου μήκους (CRL) κατά την 7^η-10^η εβδομάδα και η μέτρηση της αμφιβρεγματικής διαμέτρου, του μηριαίου οστού και της περιμέτρου της κοιλιάς στο δεύτερο τρίμηνο, αποτελούν αξιόπιστες μετρήσεις για τον υπολογισμό της ηλικίας της κύησης (Geirsson RT, 1997). Όταν ένα μικρό έμβρυο ανιχνευθεί από την υπερηχογραφική εξέταση είναι σημαντική η διάκριση μεταξύ SGA και IUGR. Σειριακές υπερηχογραφικές βιομετρίες (εικ.16) που κατευθύνονται στην ανίχνευση πιθανών χρωμοσωμικών ανωμαλιών, στην αξιολόγηση του όγκου του αμνιακού υγρού και σειριακές εξετάσεις παρακολούθησης της αύξησης του εμβρύου, της συμμετρικής ή όχι ανάπτυξης του εμβρύου και των αλλαγών στον όγκο του αμνιακού υγρού βοηθούν σε αυτό.



Εικόνα 16: Υπερηχογραφικές βιομετρίες εμβρύου (Geary MP, Sexual Dimorphism in the growth hormone and insulin-like growth factor axis at birth,2003)

Οι συνήθεις χρησιμοποιούμενοι μέθοδοι για την εκτίμηση του μεγέθους του εμβρύου είναι 1) η κλινική ψηλάφηση, 2) η απόσταση του πυθμένα της μήτρας από την ηβική σύμφυση και 3) η υπερηχογραφική εμβρυική βιομετρία.

8.1 Ψηλάφηση των κοιλιακών τοιχωμάτων (Χειρισμοί Λεοπόλδου)

Οι χειρισμοί του Λεοπόλδου έχουν περιορισμένη ικανότητα εκτίμησης του μεγέθους του εμβρύου. Χρησιμοποιούνται μόνο σαν αρχικό μέσο που θα εγείρει την υποψία ενδομήτριας καθυστέρησης.

8.2 Απόσταση από τον πυθμένα της μήτρας ως την ηβική σύμφυση

Η ευαισθησία της μεθόδου στην ανίχνευση SGA εμβρύων έχει εύρος από 17%-86%, ειδικότητα από 64%-88% και θετική προγνωστική αξία από 29%-79% (Lu MC et al,2003). Αν και η μέτρηση αυτή εξακολουθεί να αποτελεί δημοφιλές εργαλείο για τη διάγνωση της EYA (Harkness UF et al,2004) δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για την αξιολόγηση της χρησιμότητάς της κατά την προγεννητική περίοδο. Η απόσταση αυτή μετράται σε εκατοστόμετρα και αντανακλά την ηλικία κύησης μεταξύ 28-32 εβδομάδων, με μια απόκλιση 3 εβδομάδων. Όταν η απόκλιση είναι μεγαλύτερη πρόκειται για EYA, ιδίως αν είναι πάνω από 4 cm . Απαραίτητη προϋπόθεση για να είναι αξιόπιστη η μέθοδος, είναι να πραγματοποιείται από τον ίδιο εξεταστή καθώς η μέτρηση αυτής της απόστασης βασίζεται σε υποκειμενική παρατήρηση. Οι ενδείξεις όμως από αυτή την μέθοδο σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου, καθώς και με λήψη καλού ιστορικού από τη μητέρα, κατευθύνουν σε έγκαιρη έναρξη της υπερηχογραφικής παρακολούθησης του εμβρύου. Οι Mongelli και συνεργάτες καθώς και οι Gardosi και Fransis δημιούργησαν ένα πρότυπο S-F height εξατομικευμένο για κάθε κύηση χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες παραμέτρους όπως εβδομάδα κύησης, ύψος, βάρος στην αρχή της κύησης και καταγωγή της μητέρας (Mongelli, Gardosi et al 2000). Οι προσαρμοσμένες αυτές μετρήσεις θεωρούνται περισσότερο ακριβείς για την προγεννητική εκτίμηση της εμβρυικής αύξησης

8.3 Υπολογισμός του εμβρυικού βάρους με υπερηχογραφία

Η εφαρμογή της τεχνολογίας των υπερήχων στη μαιευτική έδωσε τη δυνατότητα ελέγχου της ανάπτυξης του εμβρύου με μεγαλύτερη αξιοπιστία. Οι 4 βασικές μετρήσεις είναι η αμφιβραγματική διάμετρος (BPD) , η περίμετρος της

κεφαλής (HC) η περίμετρος της κοιλιάς (AC) και το μήκος του μηριαίου οστού (FL). Οι μετρήσεις αυτές υπολογίζονται στη φόρμουλα Hadlock C η πιο αξιόπιστη φόρμουλα στην κλινική πρακτική (Burd I, Srinivas S, 2009). Η θετική προγνωστική αξία της BPD αυξάνεται όσο προχωρεί η κύηση. Στην ασύμμετρη καθυστέρηση ανάπτυξης η αμφιβρεγματική διάμετρος αυξάνεται με φυσιολογικό ρυθμό, που μπορεί να παρουσιάσει ελάττωση μόνο αργά στο τρίτο τρίμηνο. Αυτό σημαίνει ότι η μέτρηση της αμφιβρεγματικής διαμέτρου βοηθά μόνο στη διάγνωση της σύμμετρης καθυστέρησης ανάπτυξης, η οποία βέβαια περιλαμβάνει και τα φυσιολογικά έμβρυα. Η ανάπτυξη του μηριαίου οστού μοιάζει με αυτή της αμφιβρεγματικής διαμέτρου στο ότι επηρεάζεται πρώιμα στη σύμμετρη EYA αλλά όψιμα στην ασύμμετρη. Έχει μία γραμμική σχέση με το μήκος του εμβρύου και για αυτό έχει φανεί ότι είναι μία καλή παράμετρος για τη διαπίστωση μιας υπολειπόμενης ανάπτυξης. Η μείωση της AC θεωρείται ως η πιο ευαίσθητη βιομετρική μέθοδος για την πρόβλεψη της IUGR. Μια μέτρηση της AC εντός των φυσιολογικών ορίων αποκλείει αξιόπιστα της ύπαρξη καθυστέρησης της ανάπτυξης με ψευδώς αρνητικό ποσοστό μικρότερο του 10%. Επειδή η αύξηση είναι δυναμική διαδικασία με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις αυξάνεται η πιθανότητα διάκρισης του SGA από το IUGR, εφόσον υπολογίζεται ο ρυθμός αύξησης (Sarris I, Ioannou C, 2012).

Ο λόγος της περιμέτρου της κεφαλής (HC) προς την περίμετρο της κοιλιάς (AC) και του μήκους του μηριαίου (FL) προς την AC έχουν αξιολογηθεί. Η πρώτη από αυτές (HC/AC) χρησιμεύει στη διάκριση μεταξύ συμμέτρου και ασύμμετρου τύπου ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης. Σε φυσιολογικές εγκυμοσύνες η HC/AC μειώνεται γραμμικά από τις 16 στις 40 εβδομάδες της κύησης. Στις 34 με 36 εβδομάδες η HC ισούται με την AC, μετά τις οποίες η AC γίνεται μεγαλύτερη (Hadlock FP. et al, 1983).

Το υπολογιζόμενο εμβρυϊκό βάρος (Estimated Fetal Weight: EFW) χρησιμοποιείται συνηθέστερα για τη διάγνωση της IUGR. Παρά την προφανή βοήθεια που παρέχει ο EFW, ο δείκτης αυτός απλά διαχωρίζει μικρά για την ηλικία κύησης έμβρυα από την πλειοψηφία των ομαλά αναπτυγμένων εμβρύων. Δε διακρίνει το ιδιοσυστασιακά μικρό έμβρυο από το λειτουργικά παθολογικό. Ούτε προσδιορίζει το ευμέγεθες, αλλά καθυστερημένο αναπτυξιακά έμβρυο. Επειδή το ελαττωμένο αμνιακό υγρό έχει συσχετιστεί κλινικά με την IUGR αυτή η παράμετρος

χρησιμοποιήθηκε για να βελτιώσει τα διαγνωστικά κριτήρια και να προβλέψει τη δυσανεξία του εμβρύου.

8.4 Βιοχημικές μετρήσεις στον ορό της μητέρας

Ο πλακούντας είναι μοναδικός όσον αφορά στην ποικιλία παραγωγής ορμονών. Παράγει πρωτεΐνες, γλυκοπρωτεΐνες, στεροειδείς ορμόνες και αυξητικούς παράγοντες ενώ διαθέτει υποδοχείς για πολυάριθμες ουσίες.

8.4.1. Οιστριόλη

Η μέτρηση της οιστριόλης στο πλάσμα ή στα ούρα της εγκύου είναι ένας δείκτης για την καλή υγεία του εμβρύου. Η μείωση της οιστριόλης μπορεί να σημαίνει επιδείνωση της υγείας του εμβρύου και πρέπει να συνεκτιμάται με τις κλινικές πληροφορίες, όπως μετρήσεις του ρυθμού αύξησης του εμβρύου, υπερηχογραφικά ευρήματα, μέτρηση ΑΠ μητέρας κ.α

8.4.2. Πλακουντιακό γαλακτογόνο (hPL)

Η μέτρηση του πλακουντιακού γαλακτογόνου (HPL), πρωτεΐνης του πλακούντα, μελετήθηκε σαν ένας αρχικός τρόπος διάγνωσης των νεογνών χαμηλού βάρους στις αρχές της δεκαετίας του 70'. Σύμφωνα με μια μελέτη των Macdonald και συν, η μέτρηση της πρωτεΐνης αυτής σε συνδυασμό με τα επίπεδα της οιστριόλης και της AFP σε μια ομάδα εγκύων, έδειξε ότι το 80% των κυήσεων με παθολογικές τιμές των μετρήσεων είχαν πλακουντιακή ανεπάρκεια.

8.4.3. AFT (a fetoprotein)

Η AFP συντίθεται σε τεράστιες ποσότητες κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης από τον εμβρυϊκό σάκο και το ήπαρ. Μέρος της εμβρυϊκής AFP εισέρχεται στη μητρική κυκλοφορία. Πλέον η εξέταση για την α-φετοπρωτεΐνη γίνεται σε συνδυασμό με τη μέτρηση της οιστριόλης και της χοριακής γοναδοτροπίνης. Τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα της μητέρας της AFT έχουν οδηγήσει πολλούς μελετητές σε διαφωνία για το πώς θα γίνει η παρακολούθηση αυτών των κυήσεων (Dugoff L, Hobbins JC et al, 2005 και Dugoff L, 2010). Χαμηλά επίπεδα της πρωτεΐνης PAPP-A και αυξημένα επίπεδα των hCG, inhibin A και της

AFP μπορεί να σχετίζονται με καθυστέρηση ανάπτυξης και προεκλαμψία καθώς και με βάρος γέννησης κάτω από τη 10^η εκατοστιαία θέση.

8.5 Υπερηχογραφική εκτίμηση ποσότητας Αμνιακού υγρού

Η πρώτη ένδειξη της EYA μπορεί να είναι η μείωση του όγκου του αμνιακού υγρού . Όταν η μεγαλύτερη κάθετη δεξαμενή του αμνιακού υγρού είναι <2 cm ή ο δείκτης αμνιακού υγρού (ΔAY-amniotic fluid index-AFI) είναι <5 cm τότε υπάρχει ολιγουδράμνιο . Από το άθροισμα του βάθους των δεξαμενών του αμνιακού υγρού στα 4 κοιλιακά τεταρτημόρια υπολογίζεται ο ΔAY (Ott WJ, 2005). Οι φυσιολογικές του τιμές κυμαίνονται από 10-20 cm. Ο οριακός ΔAY (μεταξύ 5 και 10cm) συσχετίζεται με τετραπλάσια αύξηση στην επίπτωση της EYA σύμφωνα με μια μελέτη (Banks EH et al, 1999).

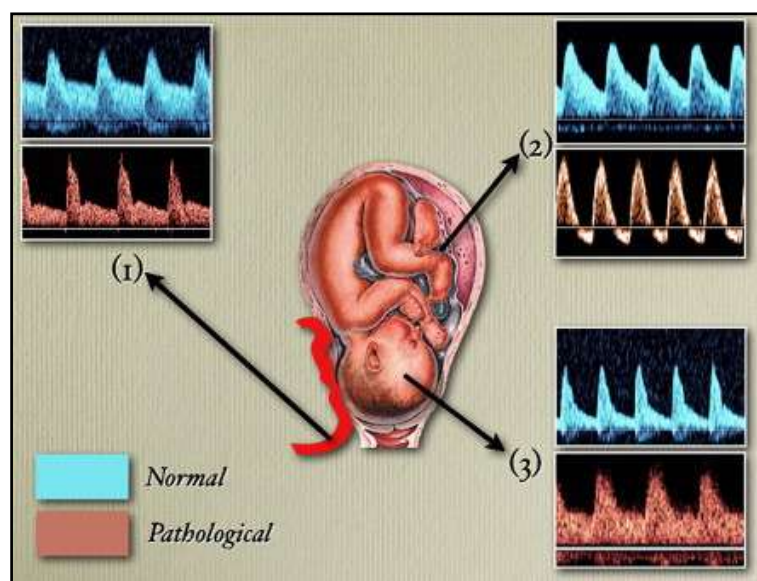
8.6 Τεχνική της ομφαλιδοπαρακέντησης

Η ομφαλιδοπαρακέντηση είναι μια επεμβατική προγεννητική διαγνωστική μέθοδος και θεραπεία που μπορεί να γίνει από την 20^η εβδομάδα κύησης και μετά και βοηθάει στην διάγνωση πολλών ενδομητρικών γενετικών, μεταβολικών, λοιμοξιολογικών και αιματολογικών ασθενειών της περιγεννητικής περιόδου . Παρόλα αυτά η θνησιμότητα είναι αυξημένη αν γίνει πριν την 16^η εβδομάδα. Η πρώτη διαγνωστική ομφαλιδοπαρακέντηση πραγματοποιήθηκε το 1985 στο Hospital Erasme στο Βέλγιο. Σήμερα η τεχνική αυτή έχει περιοριστεί μόνο σε σπάνια περιστατικά που αφορούν λοιμώξεις ή μεταγγίσεις αίματος.

8.7 Τεχνική Doppler

Με την τεχνική Doppler μπορεί να εκτιμηθεί η αιματική ροή, είναι δηλαδή δυνατό να προσδιοριστεί η παρουσία, η κατεύθυνση και η ταχύτητα της ροής. Στην κύηση η τεχνική αυτή αφορά κυρίως τις μητριάιες αρτηρίες , τα ομφαλικά αγγεία, και την μέση εγκεφαλική αρτηρία . Στα φυσιολογικά έμβρυα με την πρόοδο της εγκυμοσύνης αυξάνει ο αριθμός των τριτογενών λαχνών και η μητροπλακουντιακή μονάδα λειτουργεί ως ένα σύστημα με χαμηλές αντιστάσεις που αντανακλάται με

αυξημένη διαστολική ροή της ομφαλικής αρτηρίας. Η μέτρηση της αντίστασης ροής στις ομφαλικές αρτηρίες με Doppler στην ΕΥΑ σχετίστηκε με τάση μείωσης της περιγεννητικής θνησιμότητας. Άρα οι μετρήσεις Doppler είναι η μόνη μέθοδος παρακολούθησης που όταν χρησιμοποιηθεί σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου, σχετίζεται με τη βελτίωση της περιγεννητικής θνησιμότητας. Με αυτή τη μέθοδο αναγνωρίζονται κυρίως IUGR έμβρυα υψηλού κινδύνου, που θα χρειαστούν εντατική παρακολούθηση (εικ.17).



Εικόνα 17: Μετρήσεις Doppler σε φυσιολογικό έμβρυο και σε έμβρυο με ΕΥΑ (Christian Bamberg, Prenatal diagnosis of fetal growth restriction, 2009).

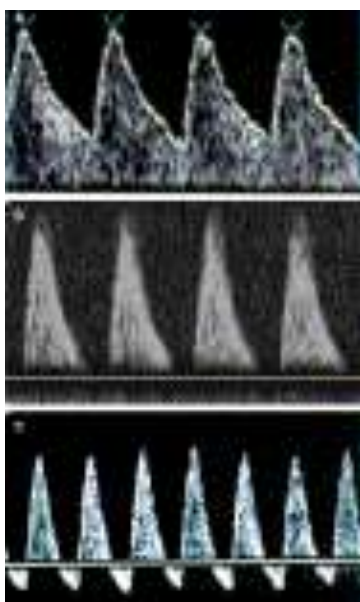
8.7.1. Μέτρηση ομφαλικής αρτηρίας

Ένας άλλος δείκτης που χρησιμοποιείται σε υψηλού κινδύνου κυήσεις και μπορεί να προβλέψει την ανάπτυξη ενός IUGR εμβρύου αλλά και να μειώσει την περιγεννητική θνησιμότητα, είναι και η μέτρηση της ομφαλικής αρτηρίας με Doppler.

Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι πρέπει να γίνεται σαν εξέταση ρουτίνας και σε κυήσεις χαμηλού κινδύνου ή ότι ελαττώνει την περιγεννητική θνητότητα (Alfirevic Z et al, 2010). Η μέτρηση της ομφαλικής αρτηρίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διαγνωσμένο IUGR έμβρυο για την περαιτέρω παρακολούθηση

του εμβρύου .Οι αντιστάσεις των ροών μειώνονται προοδευτικά ως το τέλος της κύησης. Αυξημένες αντιστάσεις υποδηλώνουν την ύπαρξη πλακουντιακής ανεπάρκειας.

Η απουσία ή ανάστροφη τελοδιαστολική ροή στην ομφαλική αρτηρία συνήθως σχετίζεται με νεογνά βάρους κάτω από την 3^η εκατοστιαία θέση και υποξαιμικά IUGR έμβρυα με ολιγοδράμιο (Copel JA , Reed KL,1995). Έχει υπολογιστεί πως όταν εμφανίζεται αναστροφή της τελοδιαστολικής ροής ,το 70% των αρτηριών του πλακούντα είναι αποφραγμένες (Alfirevic Z, Neilson JP 1995)(εικ.18).

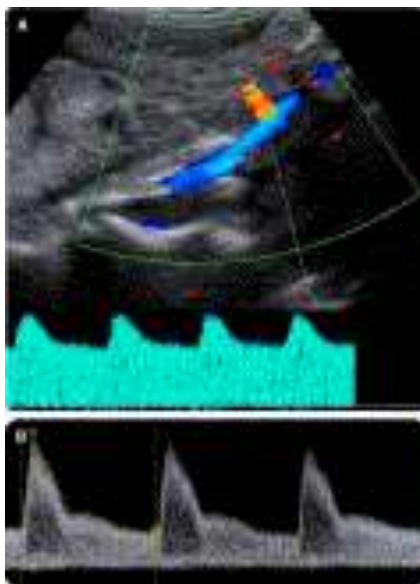


Εικόνα 18: Από πάνω προς τα κάτω, α) Φυσιολογική Ροή στην Ομφαλική Αρτηρία, β) Αύξηση της Αντίστασης με Μείωση ή Απουσία της Τελοδιαστολικής Ροής, γ) Ανάστροφη Τελοδιαστολική Ροή (Elisa Berkley. Doppler assessment of fetus with IUGR Am J Obstet Gynecol 2012).

8.7.2. Μέτρηση μητριάων αρτηριών

Η αντίσταση ροής στη μητριάια αρτηρία ελαττώνεται καθώς αυξάνει η ηλικία της κύησης. Η αρχική ελάττωση έως τις 24-26 βδομάδες οφείλεται στην τροφοβλαστική διεϊσδυση, ενώ στη συνέχεια οφείλεται σε ορμονικά φαινόμενα καθώς και στην ελαστικότητα των αρτηριακών τοιχωμάτων. Η χαρακτηριστική φυσιολογική κυματομορφή των μητριάων έχει υψηλή διαστολική ροή, ενώ απουσιάζουν οι εγκοπές στην αρχή της .

Οι μητριάιες αρτηρίες πριν την 24^η εβδομάδα κύησης παρουσιάζουν αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις και ελαττωμένη διαστολική ροή με την παρουσία του χαρακτηριστικού “notch” στην κυματομορφή. Με την πρόοδο της κύησης μειώνονται οι αγγειακές αντιστάσεις, αυξάνεται η διαστολική ροή και εξαφανίζεται το “notch”. Η παρουσία του στο τέλος του 2^{ου} και στις αρχές του 3^{ου} τριμήνου χαρακτηρίζει την κύηση υψηλού κινδύνου και χρήζει εντατική παρακολούθηση (Baschat AA 2004 και Cnossen J et al. 2008)(εικ.19).

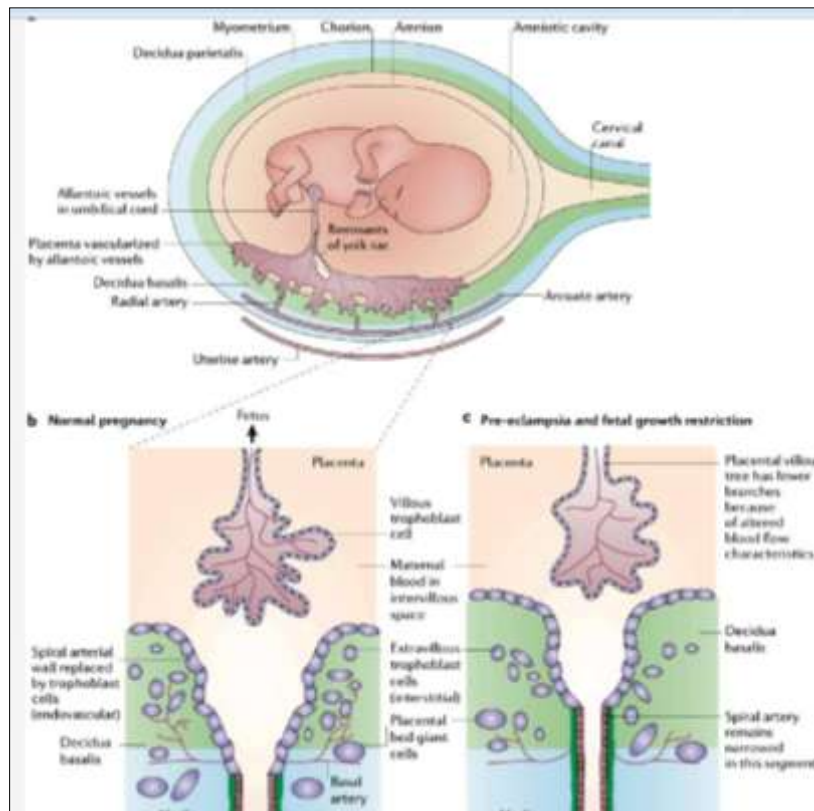


Εικόνα 19 :Από άνω προς τα κάτω, α) Φυσιολογική Κυματομορφή, β) Αυξημένες Αγγειακές Αντιστάσεις (Elisa Berkley .Doppler assessment of fetus with IUGR Am J Obstet Gynecol 2012).

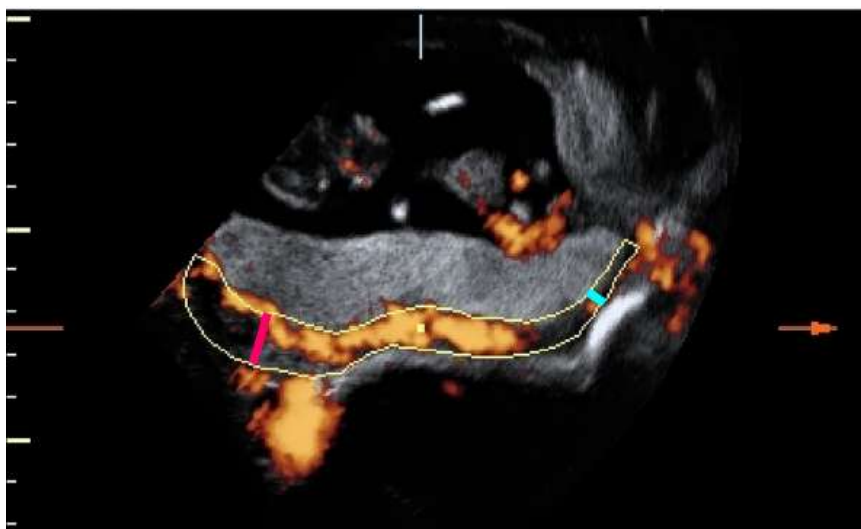
8.7.3. Μέτρηση μητριάιας αρτηρίας και αγγείωσης του πλακούντα στο πρώτο τρίμηνο

Σε μια πρόσφατη μελέτη που έγινε στην Αυστρία (Hafner E et al,2013) , μελετήθηκε η αγγείωση του πλακούντα σε 4325 γυναίκες με την 3D Doppler υπερηχογραφία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μέτρηση της μείωσης της αγγείωσης του πλακούντα (placental bed) στο μυομήτριο, στο τέλος του πρώτου τριμήνου με το Doppler μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για τον προσδιορισμό του κινδύνου στην εμφάνιση προεκλαμψίας ή ΕΥΑ αργότερα στην κύηση. Επίσης, υπερσχύει των άλλων υπερηχογραφικών και βιοχημικών δεικτών του πρώτου τριμήνου και έχει ίδια προγνωστική αξία με την μέτρηση της μητριάιας αρτηρίας στο δεύτερο τρίμηνο. Η μέτρηση της μητριάιας αρτηρίας στο πρώτο τρίμηνο έχει ευαισθησία μόνο 12% .Παρόλα αυτά αυτή η ένδειξη δείχνει ότι μπορεί να

χρησιμοποιηθεί προκειμένου να αρχίσει η προφυλακτική θεραπεία του εμβρύου με ασπιρίνη πριν τις 16 εβδομάδες κύησης σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου (Bujold E, Roberge S et al, 2010)(εικ.20,21).



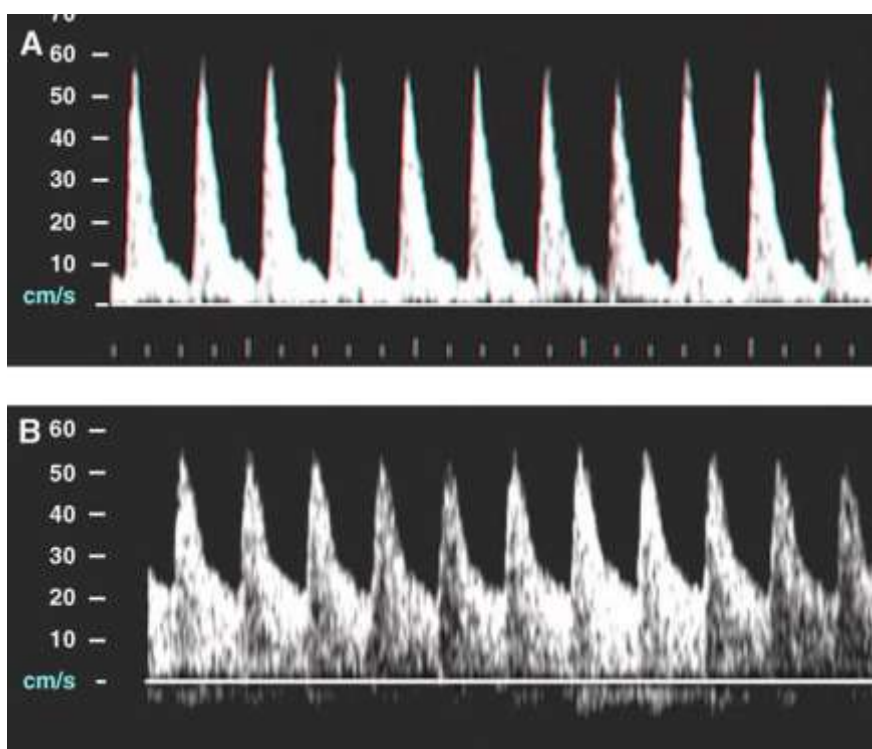
Εικόνα 20: Φυσιολογική αγγείωση του πλακούντα στο ύψος του μυομητρίου (B) Στενές σπειροειδείς αρτηρίες, μη φυσιολογική πλακουντοποίηση σε προεκλαμψία και ΕΥΑ-(Ashley Moffett & Charlie Loke, 2006)



Εικόνα 21 : Απεικόνιση της πλακουντιακής αγγείωσης στο επίπεδο του μυομητρίου και προσδιορίζεται το πάχος της αγγείωσης και η έκταση του πλακούντα.(E. Hafner et al. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-power-Doppler, for the detection of pregnancies at risk for fetal and maternal complications, 2013)

8.7.4. Μέτρηση μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA)

Τα έμβρυα με υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη και παθολογικά Doppler στις οφθαλμικές αρτηρίες, στην εξέλιξη της κύησης, θα προσπαθήσουν να προστατεύσουν τα ζωτικά τους όργανα (όπως είναι ο εγκέφαλος) σε βάρος της αιμάτωσης του υπόλοιπου σώματος. Αυτό θα έχει σαν συνέπεια την αύξηση της ροής του αίματος στον εγκέφαλο, πράγμα που μπορεί να διαπιστωθεί με τη μείωση των αντιστάσεων (RI) στις μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες (φαινόμενο ανακατανομής της εμβρυικής κυκλοφορίας-Brain sparing effect). Η διαγνωστική δυνατότητα αυξάνεται όταν υπολογίζεται η σχέση μεταξύ της MCA και της οφθαλμικής αρτηρίας. Το πρώιμο στάδιο ανακατανομής της εμβρυικής κυκλοφορίας εκδηλώνεται με αύξηση των αντιστάσεων στην οφθαλμική αρτηρία και παράλληλη μείωση των αντιστάσεων στην μέση εγκεφαλική αρτηρία και η σχέση των αντιστάσεων στη μέση εγκεφαλική αρτηρία προς τις αντιστάσεις στην οφθαλμική αρτηρία γίνεται μικρότερη της μονάδος (brain sparing effect) (εικ 22).



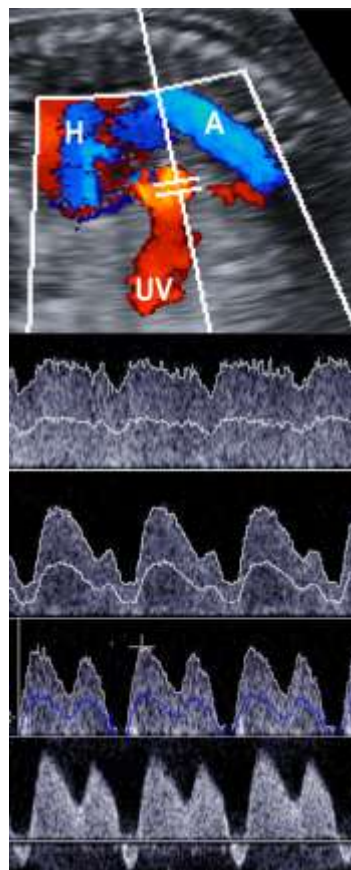
Εικόνα 22: Doppler MCA στην εικόνα (A) σε έμβρυο 31 εβδομάδων με φυσιολογική ροή και (B) έμβρυο 32 εβδομάδων με αυξημένη ταχύτητα διαστολικής ροής και ελαττωμένο δείκτη RI (U.F. Harkness, G. Mari / Clin Perinatol 31 (2004) 743–764).

Το προχωρημένο στάδιο ανακατανομής της εμβρυικής κυκλοφορίας χαρακτηρίζεται από περαιτέρω αύξηση των αντιστάσεων στην οφθαλμική αρτηρία και

περαιτέρω μείωση των αντιστάσεων στην μέση εγκεφαλική αρτηρία. Περαιτέρω επιδείνωση της εμβρυικής υποξαιμίας οδηγεί στο στάδιο της ανεπάρκειας αντιρρόπησης της εμβρυικής κυκλοφορίας. Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από αρχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια που οδηγεί σε ανάστροφη ροή στην ομφαλική και στην μέση εγκεφαλική αρτηρία. Στο στάδιο αυτό η σχέση των αντιστάσεων στη μέση εγκεφαλική αρτηρία προς τις αντιστάσεις στην ομφαλική αρτηρία γίνεται μεγαλύτερη της μονάδος (εξαφάνιση του brain sparing effect) (Baschat AA.,2003).

8.7.5. Doppler φλεβώδους πόρου

Είναι το αγγείο με το οποίο διοχετεύεται το 50% του αίματος της ομφαλικής φλέβας στην κάτω κοίλη φλέβα. Μελέτες έχουν δείξει ότι σε σοβαρή υποξαιμία υπάρχει ανακατανομή του φλεβικού αίματος στον ομφαλό προς τον φλεβώδη πόρο σε βάρος της ροής αίματος προς το ήπαρ(εικ.23).



Εικόνα 23: Από πάνω προς τα κάτω, α) Εντόπιση της ομφαλικής φλέβας, β) Φυσιολογική ροή, γ) Αυξημένη αντίσταση ροής, δ) Απουσία τελοδιαστολικής ροής, ε) Ανάστροφη τελοδιαστολική ροή (Figueras and Gardosi. Intrauterine growth restriction. Am JObstet Gynecol, 2010)

Συνεπώς η αναλογία του φλεβικού αίματος στον ομφαλό συνεισφέρει στην αύξηση του κλάσματος εξώθησης του εμβρύου. Υφίσταται επίσης διπλασιασμός του

αίματος στην ομφαλική φλέβα, επηρεάζοντας την παροχή αίματος στο μυοκάρδιο, και αύξηση της παροχής οξυγόνου στον εγκέφαλο (Reuss ML, et al, 1980-Tchirikov M, et al, 1998). Μηχανικές δυνάμεις φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ροής από τις ομφαλικές φλέβες στο ήπαρ και στο φλεβώδη πόρο. Κάτω από δυσμενείς συνθήκες ο φλεβώδης πόρος φαίνεται να διατηρεί την αιματική ροή προς την καρδιά του εμβρύου και σε ακραίες συνθήκες το αίμα από το ομφάλιο λώρο να περνά αποκλειστικά μέσω του φλεβώδη πόρου. Αυτό ίσως να οδηγήσει σε παρεμπόδιση της αιμάτωσης του ήπατος, επηρεάζοντας σημαντικά τις μεταβολικές προτεραιότητες. Μετρήσεις της αιματικής ροής με εμφυτευμένους ηλεκτρομαγνητικούς μετατροπείς ροής, σε έμβρυα προβάτου έχουν αναδείξει αύξηση της διαμέτρου της κάτω κοίλης φλέβας κατά την υποξαιμία και αύξηση της επαναπλήρωσης. Στα έμβρυα με περιορισμένη ανάπτυξη το ποσοστό του ομφαλικού φλεβικού αίματος που περνά διαμέσου του φλεβώδη πόρου αυξάνεται από 40% (σε φυσιολογικά έμβρυα) σε 60% (Kiserud T et al, 1998).

Οι αιμοδυναμικές μεταβολές της φλεβικής κυκλοφορίας του εμβρύου σχετίζονται με ένα προχωρημένο στάδιο εμβρυικής υποξαιμίας που παρουσιάζεται με ανώμαλες Doppler κυματομορφές στον φλεβώδη πόρο, την κάτω κοίλη φλέβα και την ομφαλική φλέβα. Ο φλεβώδης πόρος πρέπει να έχει ροή προς τα άνω κατά τη διάρκεια της συστολής των κόλπων. Σε περιπτώσεις ανάστροφης ροής το έμβρυο βρίσκεται σε σοβαρό κίνδυνο λόγω της υποξαιμίας. Η παρουσία ανάστροφης ροής προηγείται λίγες μέρες του παθολογικού καρδιοτοκογραφήματος. Πολλές πρόσφατες μελέτες παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ παθολογικών Doppler κυματομορφών στον φλεβώδη πόρο και δυσμενούς περιγεννητικού αποτελέσματος (Nicolaidis KH, Rizzo G, Hecher K, 2000)

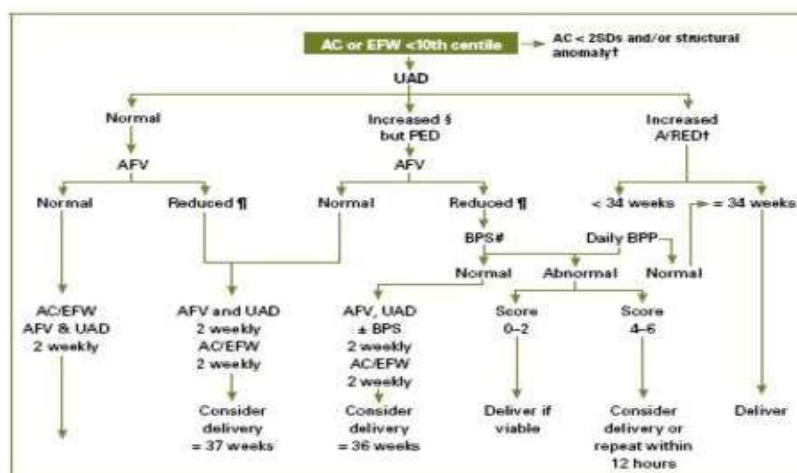
9. ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

Εφόσον τεθεί η διάγνωση της ΕΥΑ και καθοριστεί ακριβώς η ηλικία κύησης πρέπει να γίνει προσδιορισμός της αιτίας αλλά και τακτική εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου λόγω αυξημένης περιγεννητικής θνησιμότητας. Η επιβεβαίωση κάποιας συγγενούς ανωμαλίας θα γίνει με το υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου, ενώ μπορεί να γίνει αμνιοπαρακέντηση, λήψη χοριακών λαχνών ή λήψη αίματος από τον ομφάλιο λώρο προκειμένου να αποκλειστεί η ύπαρξη χρωματοσωμικών ανωμαλιών ή

κάποια λοίμωξη της μητέρας. Αν η αιτία για την ΕΥΑ δεν προέρχεται από τη μητέρα ή το έμβρυο τότε μέσω της Doppler υπερηχογραφίας ,της εκτίμησης του βιοφυσικού προφίλ του εμβρύου και της δοκιμασίας σε κατάσταση ηρεμίας του εμβρύου (Non Stress Test NST) θα πρέπει να γίνει εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου με εντατική παρακολούθηση λόγω μητροπλακουντιακής ανεπάρκειας.

10. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΜΕ ΕΥΑ.

Από τη στιγμή που διαγιγνώσκεται η ΕΥΑ, θα πρέπει να καθορίζεται η αιτιολογία της λαμβάνοντας υπόψη χρωμοσωμιακές ή δομικές ανωμαλίες του εμβρύου, ενδομήτριες λοιμώξεις ή άλλες πιθανές αιτίες. Στη συνέχεια το έμβρυο πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Ο στόχος είναι η αποφυγή της προωρότητας όσο είναι εφικτό έτσι ώστε να έχει επιτευχθεί η ωρίμανση του εμβρύου και να εξασφαλιστεί η βιωσιμότητά του ή ο πρόωρος τοκετός να γίνει στον καλύτερο δυνατό χρόνο. Υπάρχουν χρήσιμες πηγές οι οποίες παρέχουν καθοδήγηση και αλγορίθμους, σχετικές με αυτό το δύσκολο πεδίο κλινικής φροντίδας. Ένας εξαιρετικός αλγόριθμος είναι από το πανεπιστήμιο της Newcastle (Sheridan C, 2005) (εικ.24).



Εικόνα 24: Αλγόριθμος αντιμετώπισης του SGA εμβρύου. (SC Robson, Royal Victoria Infirmary,2005)

Η αντιμετώπιση εξαρτάται από την αιτιολογία της ΕΥΑ. Όταν η αιτία αποδίδεται στη μητέρα, όπως στην περίπτωση της προεκλαμψίας, η αντιμετώπιση εξαρτάται αποκλειστικά από τη σοβαρότητα της μητρικής νόσου. Όταν η αιτία της ΕΥΑ αποδίδεται στο έμβρυο, η αντιμετώπιση πρέπει να κατευθύνεται στην αποφυγή της προωρότητας και της μητρικής θνητότητας. Όταν η αιτία της ΕΥΑ αποδίδεται στον πλακούντα (πλακουντιακή ανεπάρκεια) η αντιμετώπιση βασίζεται στην

προσεκτική εμβρυική εκτίμηση με σκοπό τον καθορισμό του βέλτιστου χρόνου για τον τοκετό. Οι πιο συνήθεις χρησιμοποιούμενες μέθοδοι παρακολούθησης του εμβρύου περιλαμβάνουν το Doppler αιματικής ροής και ανίχνευση ανώμαλων κυματομορφών, την καρδιοτοκογραφία, την αξιολόγηση του όγκου του αμνιακού υγρού και το εμβρυικό βιοφυσικό προφίλ. Το καρδιοτοκογράφημα μόνο του ή ως μέρος του εμβρυικού βιοφυσικού προφίλ, χρησιμοποιείται σχεδόν παγκοσμίως (Manning FA, 2004).

11.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΥΑ

Δεν υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπευτικές μέθοδοι βελτίωσης της αύξησης του βάρους ενός IUGR εμβρύου. Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει: την αντιμετώπιση συγγενών λοιμώξεων (TORCH) τη θεραπεία παθήσεων της μητέρας (βρογχικό άσθμα, καρδιακή νόσος, παθήσεις νεφρών), τη θεραπεία εμφράκτων πλακούντα με ηπαρίνη, την αποφυγή-διακοπή εθιστικών ουσιών, την αποφυγή υποσιτισμού, την ανάπαυση στην αριστερή κατακεκλιμένη θέση, τα β-συμπαθητικομιμητικά φάρμακα, την υπεροξυγόνωση της μητέρας, τη χορήγηση ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις και τη χορήγηση κορτικοστεροειδών (Schaap AH et al, 2001).

Η χρήση των κορτικοστεροειδών για την επίτευξη της πνευμονικής ωριμότητας σε IUGR έμβρυα είναι αμφιλεγόμενη. Η χρήση τους μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της τελοδιαστολικής ροής στις ομφαλικές αρτηρίες. Η βηταμεθαζόνη είναι πιθανότατα η πλέον ενδεδειγμένη εκλογή. Μια σοβαρή επίπτωση της χρήσης αυτών των φαρμάκων είναι η εμφάνιση διαβήτη της κύησης, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη. Ανεξαρτήτως όμως του σοβαρού κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη της κύησης, οι ερευνητές συμφωνούν στην χρήση των κορτικοστεροειδών καθώς τα οφέλη από την εφαρμογή αυτής της θεραπείας φαίνεται πως υπερτερούν των ενδεχομένων δυσμενών αποτελεσμάτων. Σε χαμηλές δόσεις σε σύντομη χρονική θεραπεία έχουν προστατευτική δράση έναντι της ΕΥΑ, ενώ σε υψηλότερες δόσεις ή και μακροχρόνια χορήγηση θα μπορούσε να επιφέρει το αντίθετο αποτέλεσμα (δημιουργία ανάστροφης τελοδιαστολικής ροής) με αποτέλεσμα την ΕΥΑ και τον άμεσο τοκετό (Rotmensch S et al, 2005).

12.ΕΠΙΛΟΓΗ ΧΡΟΝΟΥ ΚΑΙ ΕΙΔΟΣ ΤΟΚΕΤΟΥ

Η ΕΥΑ σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, υποξία και μεταβολική οξέωση κατά τη διάρκεια του τοκετού. Συνεπώς είναι απαραίτητη η παρακολούθηση της κύησης από το γυναικολόγο και η προσεκτική επιλογή του χρόνου τοκετού, που καθορίζεται από την ηλικία κύησης και την κατάσταση του εμβρύου. Πολλές φορές η απόφαση λαμβάνεται όταν επιτευχθεί η πνευμονική ωριμότητα του πρόωρου εμβρύου. Η συχνότητα της ΕΥΑ αυξάνεται σε σχέση με τα τελειόμηνα νεογνά. Με δεδομένη την έλλειψη τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών για την επιλογή του ιδανικού χρονικού διαστήματος για τη διενέργεια του τοκετού ή το είδος του τοκετού, φαίνεται πως κάθε περίπτωση πρέπει να εξατομικεύεται. Ο πρόωρος τοκετός σχετίζεται με όλες τις επιπλοκές της προωρότητας, ενώ η καθυστέρηση του τοκετού μπορεί αφενός να επιδεινώσει την παθολογική κατάσταση της μητέρας που ευθύνεται για την ΕΥΑ (προεκλαμψία) και αφετέρου να επιδεινώσει την κατάσταση υποξαιμίας του εμβρύου που μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυικό θάνατο, ή απώτερη νευρολογική συνδρομή. Ενδείξεις τοκετού σε περίπτωση ΕΥΑ είναι η ηλικία κύησης > 37 εβδομάδων, παρουσία εμβρυικής δυσπραγίας (BPP<6), αναστολή της εμβρυικής αύξησης για μια περίοδο μεγαλύτερη των 2-4 εβδομάδων, ολιγουδράμνιο και αναστροφή ή απουσία τελοδιαστολικής ροής στο Doppler.

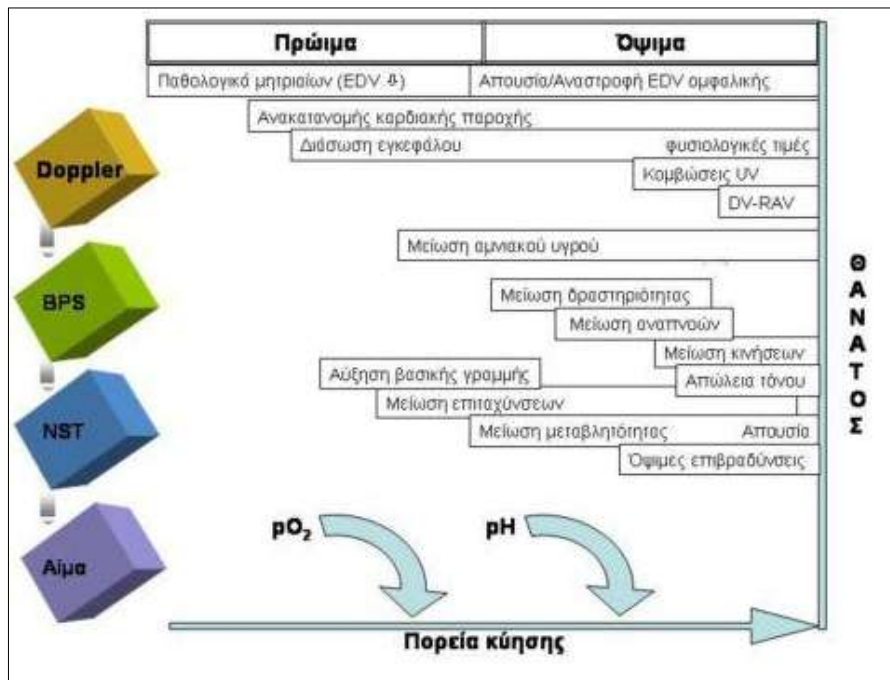
Η διεκπεραίωση του τοκετού γίνεται συνήθως με καισαρική τομή, δεδομένου ότι τα έμβρυα με ΕΥΑ παρουσιάζουν ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού κατά τον φυσιολογικό τοκετό. Όσο μεγαλύτερη η υποξία και η οξέωση, τόσο λιγότερες οι πιθανότητες να είναι επιτυχής επιλογή ο φυσιολογικός τοκετός για την επιβίωση του εμβρύου.

Είναι προφανές ότι πρέπει να υπολογίζεται η ΕΥΑ σαν ξεχωριστή οντότητα εάν θέλουμε να ελαττώσουμε την αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Πρέπει να γίνει διαχωρισμός του χαμηλού βάρους νεογνών που είναι πρόωρα αλλά έχουν φυσιολογική ανάπτυξη από εκείνα που δεν μπόρεσαν να επιτύχουν το προσδοκώμενο βάρος που αντιστοιχεί στην ηλικία της κύησης τους.

Το μικρό για την ηλικία κύησης έμβρυο μπορεί να είναι φυσιολογικά μικρό, χωρίς αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητικό θάνατο ή περιγεννητική νοσηρότητα, μπορεί επίσης να έχει καθυστέρηση της ανάπτυξης λόγω χαμηλής δυναμότητας

ανάπτυξης, αποτέλεσμα νόσου, περιβαλλοντικής βλάβης ή λόγω ελαττωμένης αιμάτωσης του πλακούντα και πλακουντιακής ή μητροπλακουντιακής ανεπάρκειας. Ένα μεγάλο ποσοστό των εμβρύων με σοβαρή καθυστέρηση της ανάπτυξης έχουν χρωμοσωμιακή βλάβη. Σε αυτά τα έμβρυα, η λεπτομερής υπερηχογραφική εξέταση θα δείξει συχνά την ύπαρξη ανατομικών βλαβών. Πολλά μικρά για την ηλικία κήσεως έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο, στα οποία η καθυστέρηση της ανάπτυξης οφείλεται σε μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια έχουν παθολογική βιοχημική, μεταβολική, ενδοκρινολογική και αιματολογική εικόνα (Μαμόπουλος Μ, Φαρμακίδης Γ. Εμβρυομητρική ιατρική,1996).

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζονται οι αλλαγές στο βιοφυσικό προφίλ του εμβρύου.



Εικόνα 25 :Πρώιμα και όψιμα σημεία της κλινικής κατάστασης του εμβρύου με βάση τις μεθόδους παρακολούθησής του κατά τη διάρκεια της κύησης (Marsal K.Obstetric management of intrauterine growth restriction,2009)

ΣΚΟΠΟΣ - ΥΛΙΚΟ

Σκοπός - Υλικό

Σκοπός της παρούσας ανασκοπικής μελέτης είναι να διερευνηθούν η αιτιοπαθογένεια, ο επιπολασμός και οι επιπλοκές σε περιπτώσεις κυήσεων με διαταραχές στην ανάπτυξη του εμβρύου. Διάφορες αιτίες με κυριότερη την πλακουντιακή ανεπάρκεια, μπορούν να επηρεάσουν την διαπλακουντιακή μεταφορά των θρεπτικών συστατικών, απαραίτητων για την εμβρυική ανάπτυξη, με αποτέλεσμα το έμβρυο να υπόκειται σε προσαρμοστικές μεταβολές των ενδοκρινικών/μεταβολικών μηχανισμών του ως αποτέλεσμα της ενδομήτριας υποθρεψίας.

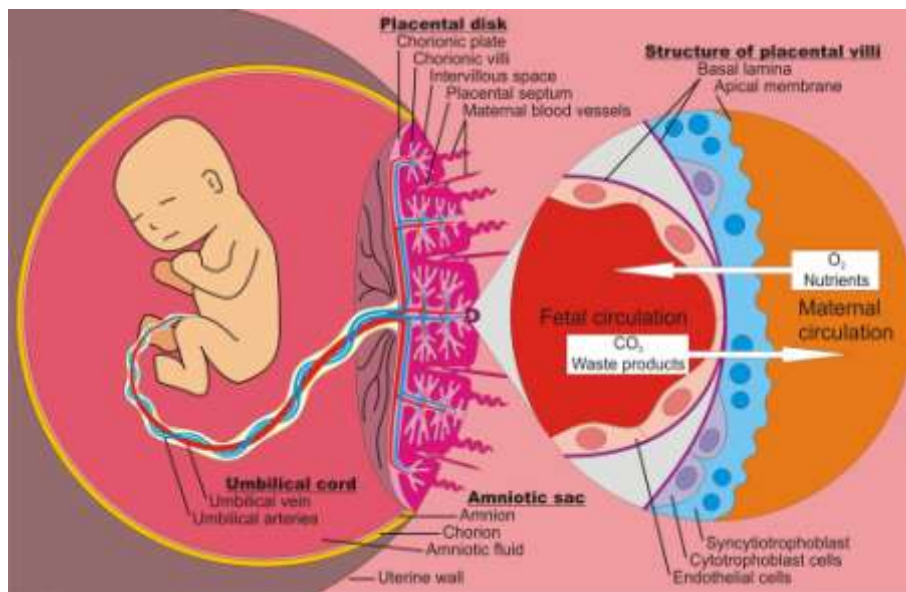
Χρησιμοποιήθηκε υλικό το οποίο μελετήθηκε μέσα από διεθνείς ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως είναι Pubmed, Google scholar, καθώς και από ηλεκτρονικά περιοδικά όπως Wiley online library, Science Direct, Openarchives.gr, Taylor and Francis, Springer Link, Journal of science και διάφορα ιατρικά συγγράμματα μαιευτικής γυναικολογίας και διδακτορικές διατριβές από το εθνικό αρχείο διδακτορικών διατριβών. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν intrauterine growth restriction, placental insufficiency, placental nutrients και fetal metabolic changes.

Από την ανασκόπηση προέκυψαν 105 άρθρα, 5 ελληνικά, 100 ξενόγλωσσα και 4 επιστημονικά συγγράμματα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

13.ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟΝ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΚΑΙ ΕΥΑ

Ένας αριθμός αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων τους εκφράζεται στον ανθρώπινο πλακούντα, με καλύτερα μελετημένο τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα VEGF. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου μειώνεται η παραγωγή του VEGF και αυξάνεται η παραγωγή του πλακουντιακού αυξητικού παράγοντα PLGF (εικ. 26).



Εικόνα 26 :Απεικόνιση των στιβάδων του πλακούντα και της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας(University of Bern,Institute of biochemistry and molecular medicine)

Η θεωρία της μειωμένης διείσδυσης της τροφοβλάστης στις σπειροειδείς αρτηρίες που έχει ως αποτέλεσμα την πλακουντιακή ισχαιμία και την ανάπτυξη προεκλαμψίας και ΕΥΑ οδήγησε στην διερεύνηση της έκφρασης των αυξητικών παραγόντων του πλακούντα VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)/PLGF(Placental Growth Factor) στις περιπτώσεις αυτές. Ο Cooper και συν (Cooper JC et al, 1996) έδειξαν ότι ο VEGF μειώνεται σε προεκλαμπτικές κύσεις. Στις περιπτώσεις ΕΥΑ πρώιμης έναρξης, οι πλακουντιακές λάχνες φαίνεται να εκτίθενται σε μεγαλύτερη τάση οξυγόνου (πλακουντιακή υπεροξία) (Kingdom JCP et al,1996). Αυτή η θεωρία υποστηρίζεται από την παρατήρηση ότι η συγκέντρωση οξυγόνου στις μητριαίες φλέβες είναι παρόμοια με αυτή των αρτηριών σε σοβαρού

βαθμού EYA και ότι η έκφραση του VEGF μειώνεται, ενώ αυτή του PLGF αυξάνεται.

Επίσης, σε τελειόμηνες κύσεις με σοβαρού βαθμού EYA (Dunk C et al, 2000) οι πλακουντιακές συγκεντρώσεις της αγγειοποιητίνης -2 (Ang-2) mRNA δε βρέθηκε να διαφέρουν από αυτές των κανονικού βάρους κύσεων, όμως οι συγκεντρώσεις της Ang-2 ήταν αρκετά μικρότερες. Η μείωση της Ang-2 στον πλακούντα, σε συνδυασμό με μειωμένη έκφραση VEGF και αυξημένη έκφραση PLGF , συνάδει με το σενάριο της πρώιμης έναρξης σοβαρού τύπου EYA με υποξία μετά τον πλακούντα (Post Placental Hypoxia)

14. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΜΒΡΥΟΥ ΜΕ EYA

Η εμβρυική ανάπτυξη καθορίζεται πρωταρχικά από τη διαθεσιμότητα των θρεπτικών στοιχείων και είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη μεταφορά αυτών μέσω του πλακούντα.

Οι ακριβείς μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί που διέπουν την εμβρυική ανάπτυξη παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Στα αρχικά στάδια της κύησης, ο γενετικός παράγοντας φαίνεται να καθορίζει τη διαδικασία της ανάπτυξης ενώ, στη συνέχεια, αναγνωρίζεται η σημασία των ορμονών, του περιβάλλοντος και της διατροφής. Οποιαδήποτε μεταβολή στη δραστηριότητα των υποδοχέων-μεταφορών που βρίσκονται στην επιφάνεια του πλακούντα , έχει συνέπειες για την εμβρυική ανάπτυξη. (C. P. Sibley,et al, 2010-T. Jansson and T. L. Powell, 2007)

Η ικανότητα του πλακούντα να εφοδιάζει το έμβρυο με θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο εξαρτάται από την μητροπλακουντιακή ροή αίματος, από την μάζα του καθώς και την έκφραση και την δραστηριότητα συγκεκριμένων υποδοχέων που βρίσκονται στην τροφοβλάστη και στην βασική μεμβράνη της συγκυτιοτροφοβλάστης. Είναι γνωστό ότι η EYA σχετίζεται με μειωμένη παροχή οξυγόνου και θρεπτικών στοιχείων διαμέσου του πλακούντα και πράγματι ένας μεγάλος αριθμός μεταβολικών διαταραχών έχει βρεθεί σε κύσεις με EYA (A. M. Carter 2009).

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι ήδη κατά την ενδομήτρια ζωή σε περίπτωση δυσμενούς περιβάλλοντος με ανεπαρκή προσφορά ουσιών, και κυρίως σε πρωτεϊνική στέρηση, υπάρχει με βάση πειραματικά δεδομένα μια μεταβολή στην ανάπτυξη των διαφόρων οργάνων. Συγκεκριμένα και στα δυο φύλα η ανάπτυξη του εγκεφάλου και των πνευμόνων διαταράσσεται ελάχιστα, με σκοπό την επιβίωση, ενώ η ανάπτυξη της καρδιάς, των νεφρών, των επινεφριδίων και του θύμου αδένου ελαττώνονται αναλογικά με το βαθμό στέρησης θρεπτικών ουσιών.

Η ανάπτυξη του παγκρέατος ελαττώνεται αρκετά στα άρρενα πειραματόζωα και σε μικρότερο βαθμό στα θήλεα έμβρυα που υφίστανται στην ενδομήτρια πρωτεϊνική στέρηση, ώστε τα θήλεα που έχουν προορισμό να φέρουν στον κόσμο απογόνους να διαθέτουν επαρκή λειτουργική ικανότητα του παγκρέατος για να ανταπεξέλθουν στις αυξημένες ανάγκες σε ινσουλίνη που παρουσιάζονται κατά την κύηση. Είναι σαφές ότι η ενδομήτρια υποθρεψία οδηγεί σε πολυάριθμες μεταβολές. Συγκεκριμένα οδηγεί σε δυσλειτουργία διαφόρων οργάνων όπως του ήπατος που θα οδηγήσει αργότερα σε υπερλιπιδαιμία, σε ελάττωση της μάζας των β κυττάρων του παγκρέατος και σε αντίσταση στην ινσουλίνη.

Στα έμβρυα με EYA το μεταφορτίο αυξάνεται λόγω υπερτροφίας της καρδιάς, όπως επίσης αυξάνεται και το πολυπεπτίδιο Brain natriuretic peptide (BNP) το οποίο παράγεται από τις κοιλίες της καρδιάς. Το μέγεθος της διαφυγής του αίματος μέσω του ομφαλικού πόρου φαίνεται να είναι μεγαλύτερο σε αυτά τα έμβρυα. Σε σοβαρές περιπτώσεις EYA το μέγεθος της διαφυγής φαίνεται να είναι της τάξης του 57% σε σχέση με τα έμβρυα φυσιολογικού βάρους που είναι περίπου 30% (Kiserud T et al, 2006).

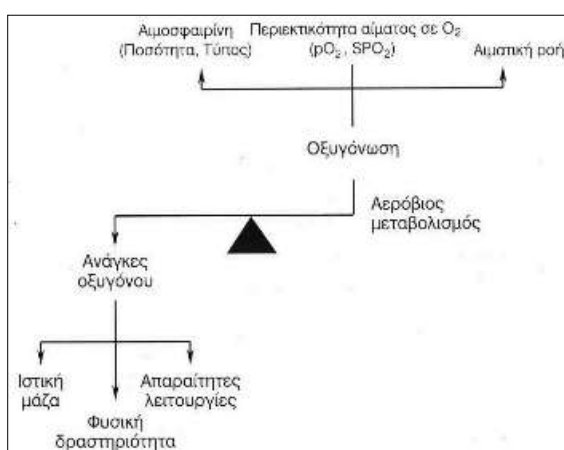
Σε πειράματα σε χοίρους βρέθηκε ότι υπάρχει μια επιτάχυνση στην ανάπτυξη των σκελετικών μυών στα ασύμμετρον τύπου IUGR. Αυτή η ωρίμανση φαίνεται ότι οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα έκκρισης θυροξίνης. Πειράματα σε κύτταρα σκελετικού μυός ποντικών έδειξαν ότι μεταβάλλεται η μιτοχονδριακή λειτουργία. Αυτό μπορεί να οφείλεται στον μηχανισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη και αυτή η μεταβολή έχει μελετηθεί για την προστασία από μια πιθανή εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II μεταγενέστερα. Επίσης σε IUGR παρατηρείται μια μείωση στην κινητική δραστηριότητα και στις αναπνευστικές κινήσεις (Vehaskari VM et al, 2001).

Η χρόνια πλακουντιακή ανεπάρκεια ενεργοποιεί την παραγωγή νιτρικού οξέος στον εγκέφαλο του εμβρύου μεταβάλλοντας την έκφραση των γονιδίων και των πρωτεϊνών που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή του. Πειράματα σε ζώα δείχνουν ότι η παρατεταμένη πλακουντιακή ανεπάρκεια μπορεί να επηρεάσει την νευρολογική ανάπτυξη που συμβαίνει στο τέλος της κύησης όπως την μυελοποίηση και την ανάπτυξη της παρεγκεφαλίδας (Vehaskari VM et al, 2001)..

15. ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΥΑ

Η μεταφορά των αερίων από την μητρική στην εμβρυϊκή κυκλοφορία γίνεται με απλή διάχυση. Η μεταφορά του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα επηρεάζεται άμεσα από τη μειωμένη ροή αίματος.

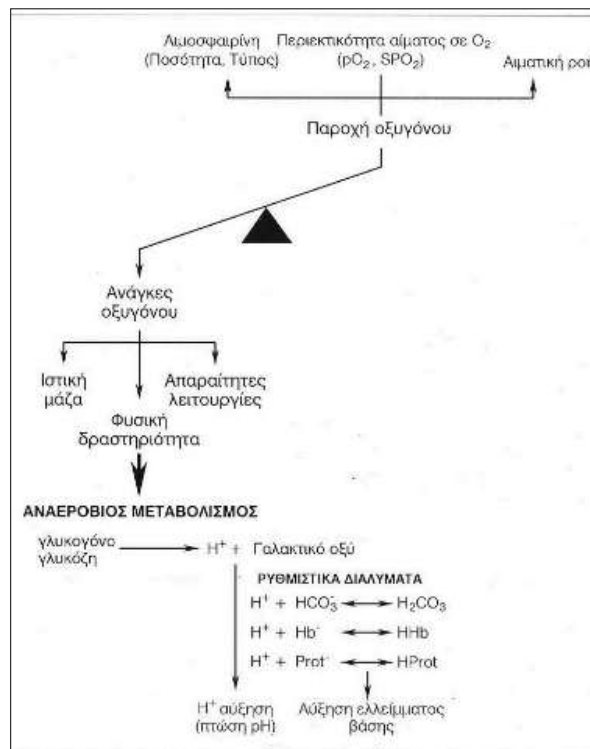
Το O₂ μεταφέρεται κυρίως με την μορφή της οξυαιμοσφαιρίνης. Τρεις είναι οι κύριοι παράγοντες που οδηγούν στην μεταφορά του οξυγόνου από την μητρική προς την εμβρυϊκή κυκλοφορία. Ο βασικότερος είναι το γεγονός ότι η διαφορά των πιέσεων του O₂ στις δύο πλευρές της πλακουντιακής μεμβράνης είναι 20 mmHg. Ακόμη, η εμβρυϊκή Hb έχει υψηλότερη χημική συγγένεια με το O₂ από ότι η Hb του ενήλικα και, τέλος, το έμβρυο έχει πολύ υψηλές συγκεντρώσεις Hb. Αυτοί οι τρεις παράγοντες κατ' αρχήν οδηγούν στην ταχεία πρόσληψη του O₂ από το έμβρυο σε σχετικά χαμηλές μερικές πιέσεις. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα κορεσμού της Hb εξαρτώνται από το PH, την pCO₂ και την θερμοκρασία (εικ.27).



Εικόνα 27: Ε. Σχηματική αναπαράσταση των παραγόντων που καθορίζουν τις ανάγκες και την προμήθεια οξυγόνου στο έμβρυο. Ο αερόβιος μεταβολισμός συμβαίνει όταν αυτοί βρίσκονται σε ισορροπία (Σαλαμαλέκης,Ειδικά θέματα Εμβρυομητρικής ιατρικής,2001).

Όταν αυξηθεί η $p\text{CO}_2$ στο εμβρυϊκό αίμα τότε αυξάνεται η χημική συγγένεια της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης προς το O_2 , ενώ ελαττώνεται η χημική συγγένεια της μητρικής αιμοσφαιρίνης προς το O_2 . Το CO_2 είναι εύκολα διαλυτό στο αίμα και μεταφέρεται γρήγορα μέσω του πλακούντα. Η διαφορά των μερικών πιέσεων είναι περίπου 5 mmHg. Η μεταφορά του CO_2 μπορεί να γίνει ως διττανθρακικό οξύ, ως καρβονικό οξύ, ή ως καρβαμινο-αιμοσφαιρίνη. Η σύνδεση του CO_2 με την Hb για τον σχηματισμό καρβαμινο-αιμοσφαιρίνης επηρεάζεται από παράγοντες που επηρεάζουν και την απελευθέρωση του O_2 . Έτσι, η αύξηση της καρβαμινοαιμοσφαιρίνης οδηγεί σε απελευθέρωση O_2 .

Μερικά μικρά για την ηλικία κύησης έμβρυα είναι υποξαιμικά, υπερκαπνικά, υπεργαλακτιναιμικά και οξειδωτικά, ενώ επίσης και έμβρυα μητέρων με σοβαρή προεκλάμψια είναι υποξαιμικά και οξειδωτικά. Η αναπνευστική αλλά και η μεταβολική οξέωση αυξάνουν με την υποξαιμία. Στη σοβαρή μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια το έμβρυο δεν μπορεί να εξισορροπήσει αιμοδυναμικά τις μεταβολικές διαταραχές και η υπερκαπνία και η οξείδωση αυξάνουν σημαντικά (εικ.28).



Εικόνα 28: Αναερόβιος μεταβολισμός, (Ε Σαλαμαλέκης. Ειδικά θέματα Εμβρυομητρικής ιατρικής, 2001).

Η αυξημένη συγκέντρωση του διοξειδίου του άνθρακα είναι πιθανώς αποτέλεσμα της ελαττωμένης ανταλλαγής αερίων μεταξύ της μητροπλακουντιακής και εμβρυικής κυκλοφορίας, λόγω της ελαττωμένης αιματικής ροής. Στην εμβρυική υποξαιμία υπάρχει ελάττωση του οξειδωτικού μεταβολισμού και ο πλακούντας παράγει γαλακτικό οξύ με αποτέλεσμα την εμβρυική και μητρική υπεργαλακτιναιμία. Υποξαιμικά έμβρυα με περιορισμένη ανάπτυξη καταδεικνύουν μεγάλο εύρος αιματολογικών και μεταβολικών ανωμαλιών συμπεριλαμβανομένων ερυθροβλασταιμία, θρομβοπενία, υπογλυκαιμία, ανεπάρκεια σε βασικά αμινοξέα, υπερτριγλυκεριδαμία, υποϊνσουλιναίμία και υποθυρεοειδισμό (Νικολαΐδης Κ και συν, 1999).

Αναφορές υπάρχουν για την ινσουλίνη και τον παράγοντα IGF-I και IGF-II για τους υποδοχείς των παραγόντων αυτών (IGBF1-6) και τις πρωτεάσες που υποδομούν τις πρωτεΐνες αυτές (PaPP-A) με, κυριότερη, τη συσχέτιση των νεογνών χαμηλού βάρους με πολυμορφισμούς του γονιδίου IGF-1 (Vaessen N et al,2002). Επιπλέον τα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα του εμβρύου που φυσιολογικά αυξάνουν κατά τα δύο πρώτα τρίμηνα της κύησης δεν φαίνεται να αυξάνουν στις περιπτώσεις EYA (Grisaru-Granovski S et al,2003).

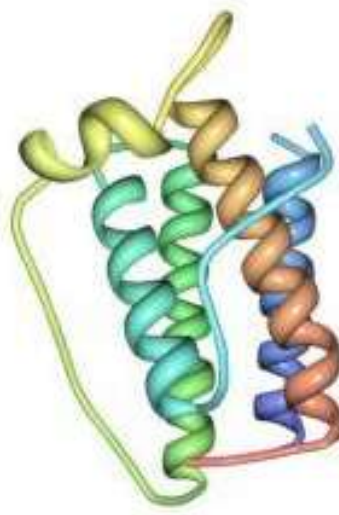
16. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΩΝ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

16.1. Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη 16kDa που αποτελείται από 146 αμινοξέα και ανακαλύφθηκε το 1994 από τον Zhang et al. Η λεπτίνη είναι το προϊόν του ob γονιδίου, το οποίο εκφράζεται κατά κύριο λόγο από τον λιπώδη ιστό αλλά και από τον πλακούντα. Έχει βρεθεί ότι εντοπίζεται στη συγκυτιοτροφοβλάστη και τους εμβρυικού υμένες. Η δράση της πραγματοποιείται όταν συνδεθεί με τους αντίστοιχους υποδοχείς του υποθαλάμου, του λιπώδους ιστού, του ήπατος και των β-κυττάρων του παγκρέατος (Despina D et al,2006). Δρα σαν ορμόνη αλλά και σαν αυξητικός παράγοντας. Επηρεάζει την ανάπτυξη του πλακούντα, τη μεταφορά θρεπτικών ουσιών, την αγγειογένεση και τη διείσδυση της τροφοβλάστης. Σε

καταστάσεις πλακουντιακής ανεπάρκειας η δίοδος και δράση της λεπτίνης διαταράσσεται.

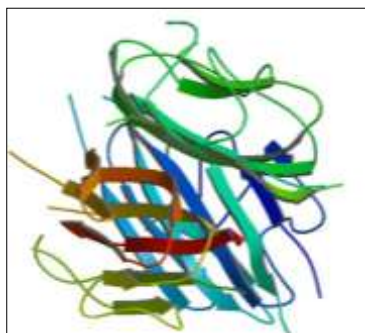
Υπάρχουν διάφορες μελέτες που δείχνουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης σε νεογνά με ΕΥΑ εξαιτίας της μειωμένης λιπώδους μάζας ή και της μειωμένης πλακουντιακής παραγωγής. Σε άλλες μελέτες, υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης σε ΕΥΑ αποδόθηκαν σε διαφορές στην κατάσταση οξυγόνωσης του εμβρύου, δεδομένου ότι το γονίδιο της λεπτίνης είναι εξαιρετικά ευαίσθητο στα υπαρκτά επίπεδα οξυγόνου και τα έμβρυα με ΕΥΑ, τα οποία βρίσκονταν σε κατάσταση υποξίας, είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης ανά κιλό βάρους σώματος (Pardo I et al,2004)(εικ. 29).



Εικόνα 29: Μόριο λεπτίνης Lea RG, Placental leptin in intrauterine growth restriction, 2000

16.2. Αντιπυονεκτίνη

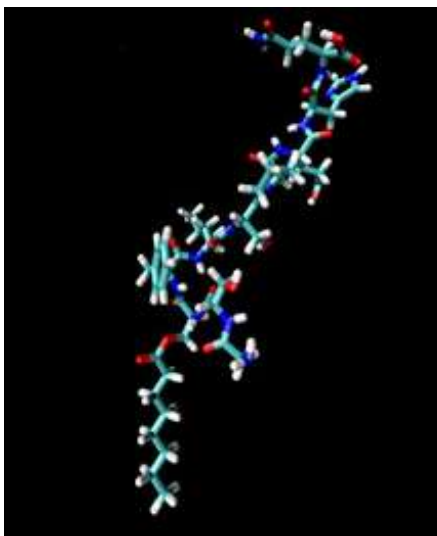
Η αντιπυονεκτίνη (εικ. 30) είναι λιποκίνη που εμφανίζει δομική αναλογία με το κολλαγόνο λόγω του αμινοτελικού της άκρου και με τον παράγοντα C1q του συμπληρώματος λόγω του καρβοξυτελικού της άκρου. Παράγεται από τα λιποκύτταρα και η έκκρισή της διεγείρεται από την ινσουλίνη. Στην ΕΥΑ παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα αντιπυονεκτίνης στο αίμα του εμβρύου κάτι που μπορεί να είναι προγνωστικός παράγοντας για την επακόλουθη ανάπτυξη σπλαχνικού λίπους και αντίστασης στην ινσουλίνη (Evangelidou EN et al, 2007).



Εικόνα 30: Μόριο λεπτίνης (Lea RG, Placental leptin in intrauterine growth restriction, 2000)

16.3. Γκρελίνη

Είναι ένα πεπτίδιο (28 αμινοξέα) (εικ.31), συνδέτης του GH-secretagogue υποδοχέα. Παράγεται από τον στόμαχο, την υπόφυση και κυρίως από την συγκυτιοτροφοβλάστη και την κυτταροτροφοβλάστη του πλακούντα. Η δράση του σχετίζεται με την αύξηση της όρεξης, της λιπογένεσης και γενικότερα την αύξηση του λιπώδους ιστού.



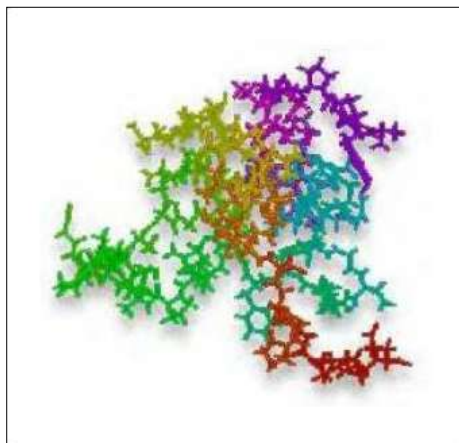
Εικόνα 31: Μόριο Γκρελίνης (Lea RG, Placental leptin in intrauterine growth restriction, 2000)

Σε IUGR έμβρυα παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα γκρελίνης στο αίμα εξαιτίας της μειωμένης θρέψης.

16.4. Ινσουλινομημιτικοί παράγοντες (insulin-like growth factors IGFs)

Οι IGFs είναι γονίδια που προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την δέσμευση της γλυκόζης και των αμινοξέων και αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για την εμβρυική ανάπτυξη. Τα IGF-I και IGF-II εκφράζονται καθ' όλη τη διάρκεια της εμβρυικής ζωής, από τη γονιμοποίηση μέχρι τη γέννηση. Το γονίδιο IGF-II εκφράζεται σε σημαντικό βαθμό στους εμβρυικούς ιστούς. Ο IGF-II είναι ένας παράγοντας ομόλογος της ινσουλίνης που ευνοεί την ανάπτυξη κυρίως μέσω της σύνδεσής του με τον the insulin like growth factor receptor (IGFIR), ενός υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης που ενεργοποιεί τον insulin receptor substrate I (IRS1). Η δράση του IGF-II αναστέλλεται από τον IGFIR, που λειτουργεί σαν δικλείδα ασφαλείας στην περίσσεια IGF- II.

Ο παράγοντας IGF-I (εικ.32) αυξάνεται κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της κύησης ενώ τα επίπεδά του στην ομφαλική φλέβα σχετίζονται με το εμβρυικό βάρος. Σε έμβρυα με EYA τα επίπεδά του στην ομφαλική φλέβα ελαττώνονται, ενώ τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης IGF-II παραμένουν ίδια. Καθώς προχωρά η κύηση τα επίπεδα της IGF-II ελαττώνονται.



Εικόνα 32: Μοριακή υποδομή IGFs Factors (Rashid A-The Inter-Relationship Between Growth Hormone, IGF-1, and Cancer, 2000)

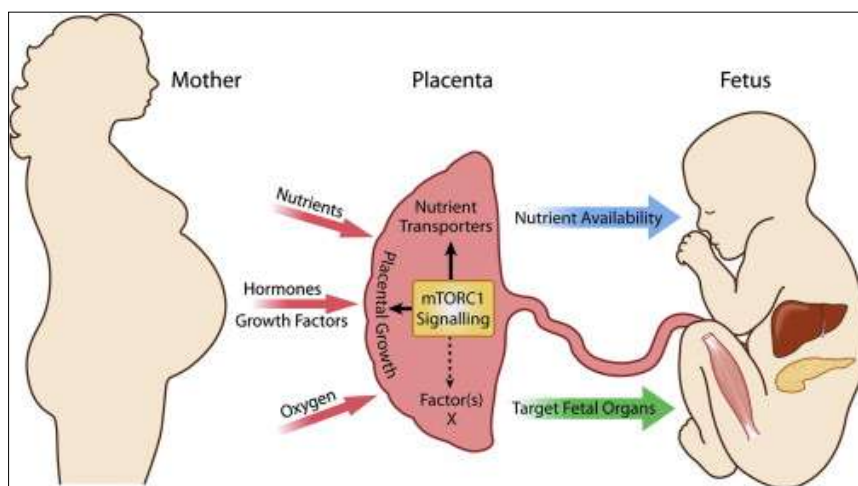
Αυτό δηλώνει ότι η παραγωγή της IGF-I είναι πρωταρχικής σημασίας για την εμβρυική ανάπτυξη και αναχαιτίζει τη δράση της IGF-II (Mark G et al, 2008).

17. ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ EYA

Ο ρυθμός μεταφοράς θρεπτικών στοιχείων μέσω του πλακούντα συμβαίνει από συγκεκριμένες περιοχές του πλακούντα, όπου εκφράζονται τα κατάλληλα μεταφορικά συστήματα. Η συγκυτιοτροφοβλάστη διαθέτει δύο μεμβράνες την MVM (microvillous plasma membrane) και την BM (Basal membrane). Εκεί βρίσκονται οι υποδοχείς, των οποίων η λειτουργία εξαρτάται από μητρικούς, εμβρυικούς και πλακουντιακούς παράγοντες

Σε μελέτες έχει βρεθεί ότι ο IGF-II (insulin-growth factor-II) μειώνεται σε κύσεις με EYA. Επίσης, η δραστηριότητα των υποδοχέων που εδράζονται στην MVM και BM μεμβράνη εξαρτάται και από την επίδραση της ινσουλίνης, της λεπτίνης και του IGF-I.

Πρόσφατες μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι μείωση της έκφρασης ορισμένων πρωτεϊνικών συστημάτων μεταφοράς οδηγεί σε μείωση της εμβρυικής ανάπτυξης προτείνοντας ότι η μειωμένη παροχή θρεπτικών ουσιών μέσω του πλακούντα είναι το αίτιο και όχι το αποτέλεσμα (A. M. Marconib, C. H. Smithc, Placenta 2005)(εικ.33).



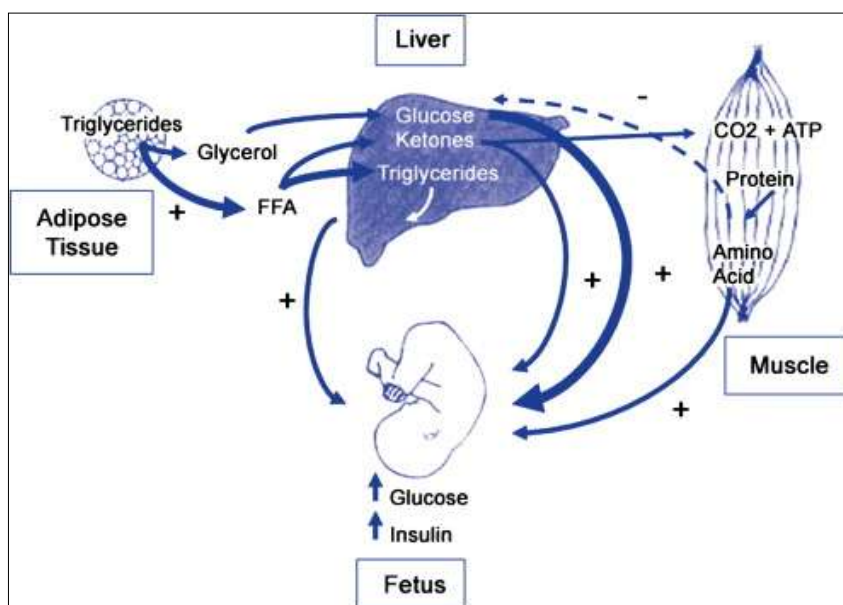
Εικόνα 33 :Μεταφορά θρεπτικών συστατικών στο έμβryo (University of Bern, Institute of biochemistry and molecular medicine).

Μελέτη που χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ομφαλιδοπαρακέντισης ,έδειξε ότι τα IUGR έμβρυα είναι υπερκαπνικά, υποξαιμικά και υπογλυκαιμικά (Donald M. Peebles,2004).

17.1. Μεταφορά γλυκόζης στα έμβρυα με ΕΥΑ

Η γλυκόζη είναι η κύρια πηγή ενέργειας του εμβρύου και την παίρνει από τη μητέρα. Η συγκέντρωση της γλυκόζης στη μητέρα είναι υψηλότερη από αυτή του εμβρύου και παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της γλυκόζης στη μητέρα και στο έμβryo. Η μέση τιμή γλυκόζης στο αίμα της ομφαλικής φλέβας είναι υψηλότερη από ότι στο αίμα της ομφαλικής αρτηρίας δείχνοντας ότι υπάρχει κατανάλωση της γλυκόζης από το έμβryo. Στο τέλος της κύησης η μητρική παραγωγή γλυκόζης αυξάνεται περίπου 16%-30% προκειμένου να καλύψει τις ανάγκες του εμβρύου και του πλακούντα (Indian J Med Res, 2009).

Έγχυση γλυκόζης στην μητρική κυκλοφορία έχει ως αποτέλεσμα την παράλληλη αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο μητρικό και εμβρυϊκό αίμα. Αυτό συμβαίνει μέχρι την τιμή των 10,6 mmol/l στο εμβρυϊκό αίμα, από την οποία και πέρα, καμία απολύτως αύξηση δεν συμβαίνει, ανεξαρτήτως τιμής της γλυκόζης στην μητρική κυκλοφορία. Δεδομένου ότι οι ορμόνες που παίζουν ρόλο στην ομοίωση της γλυκόζης δεν υπάρχουν στον πλακούντα, η γλυκόζη διέρχεται τον πλακουντιακό φραγμό με τον μηχανισμό της διευκολυνόμενης διάχυσης. Ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας των επιπέδων της εμβρυϊκής γλυκόζης είναι τα επίπεδα της γλυκόζης στο μητρικό αίμα. Ο πλακούντας ο ίδιος χρησιμοποιεί γλυκόζη και μάλιστα μπορεί και κατακρατά μέχρι και την μισή ποσότητα από την γλυκόζη που διέρχεται από αυτόν. Στο μέσο της κύησης, περίπου 70% της γλυκόζης μεταβολίζεται με γλυκόλυση, 10% με τον κύκλο των πεντοζών και το υπόλοιπο αποθηκεύεται ως γλυκογόνο ή λίπος. Στο τέλος της κύησης, ο ρυθμός της χρήσης της γλυκόζης πέφτει στο 30%. Η αποθήκευση γλυκογόνου γίνεται στο εμβρυϊκό ήπαρ, στους μύες και στην καρδιά καθώς επίσης και στον πλακούντα. Τα επίπεδα γλυκογόνου στο εμβρυϊκό ήπαρ αυξάνονται σταθερά κατά την διάρκεια της κύησης και στο τέλος της κύησης είναι διπλάσια από αυτά ενός ενήλικα. Τις πρώτες ώρες της ζωής τα επίπεδα πέφτουν και φτάνουν αυτά του ενήλικα (εικ.34).



Εικόνα 34: Μεταβολισμός ινσουλίνης και γλυκόζης (Insulin and carbohydrate metabolism-Fetal and Neonatan Endocrinology,2008)

Η συγκέντρωση της ινσουλίνης στο εμβρυικό πλάσμα και το πηλίκο της εμβρυικής ινσουλίνης προς τη γλυκόζη αυξάνουν με την ηλικία της κύησης αντανακλώντας την προοδευτική ωρίμανση της ενδοκρινολογικής δραστηριότητας των παγκρεατικών Β κυττάρων. Παρομοίως, οι insulin-like αυξητικοί παράγοντες (IGF-1, IGF-II) αυξάνουν με την ηλικία κύησης, ιδίως μετά τις 33 εβδομάδες. Η δραστηριότητα των παγκρεατικών Α κυττάρων, όπως αντανακλάται από την συγκέντρωση στο πλάσμα της γλυκαγόνης, δεν αυξάνει σημαντικά με την ηλικία της κύησης.

Η μεταφορά της γλυκόζης μέσω του πλακούντα πραγματοποιείται με τη δράση των υποδοχέων GLUT και εξαρτάται από τη συγκέντρωση της στο μητρικό αίμα. Στη φυσιολογική κύηση η έκφραση των GLUT διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στο 1^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης. Συγκεκριμένα ο GLUT1 εκφράζεται σε υψηλό βαθμό σε όλη τη διάρκεια της κύησης. Οι GLUT3 και GLUT4 εκφράζονται στη συγγυτιοτροφοβλάστη μόνο κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης.

Μερικά μικρά για την ηλικία κύησης έμβρυα, είναι υπογλυκαιμικά και οι πιθανές αιτίες είναι οι:

A. ατελής μητρική παροχή της γλυκόζης στην εμβρυοπλακουντιακή μονάδα, λόγω ελαττωμένης συγκέντρωσης γλυκόζης στο μητρικό αίμα ή λόγω διαταραγμένης πλακουντιακής αιμάτωσης.

B. ελαττωμένη εμβρυική γλυκονεογένεση και

Γ. αυξημένη εμβρυική κατανάλωση γλυκόζης.

Μερικά μικρά για την ηλικία της κύησης έμβρυα, είναι υποϊνσουλιναιμικά και ο βαθμός της ελάττωσης της ινσουλίνης συσχετίζεται με το βαθμό της εμβρυικής υπογλυκαιμίας. Επιπλέον, έμβρυα μικρά για την ηλικία κύησης έχουν ελαττωμένη συγκέντρωση της IGF-I(αλλά όχι της IGF-II)(έχουν βρεθεί σε χαμηλά επίπεδα στη συγγυτιοτροφοβλάστη και στο αίμα του ομφαλίου λώρου) και υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της IGF-I και του εμβρυικού βάρους. Καθόσον η κύρια αιτία της υπογλυκαιμίας σε IUGR έμβρυα είναι η ελάττωση της μητροπλακουντιακής ροής αίματος, η υποϊνσουλιναιμία είναι πιθανό να είναι το αποτέλεσμα της ελαττωμένης χορήγησης γλυκόζης στο έμβρυο. Πάντως, το πηλίκο εμβρυικής ινσουλίνης προς τη

γλυκόζη είναι χαμηλότερο στα μικρά από τα φυσιολογικά για την ηλικία κύησης έμβρυα. Επιπλέον τα έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης εμφανίζουν ελαττωμένη και καθυστερημένη επιστροφή του επιπέδου γλυκόζης στα φυσιολογικά επίπεδα και δεν αντιδρούν με αύξηση της ινσουλίνης σε ενδομήτρια χορήγηση γλυκόζης στη μητέρα. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι τα μικρά για την ηλικία κύησης έμβρυα έχουν κάποιο βαθμό παγκρεατικής υποπλασίας και αυτό προδιαθέτει τέτοια έμβρυα στην ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη αργότερα στην εξωμήτρια ζωή.

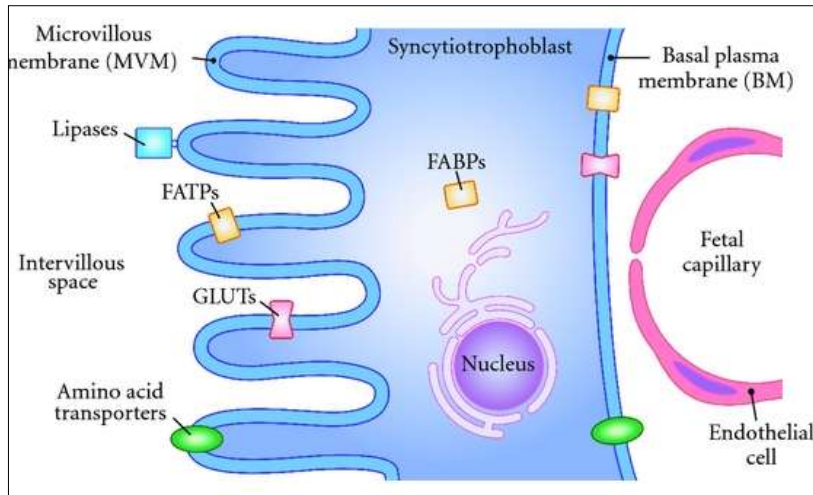
Επίσης μερικά IUGR έμβρυα έχουν αυξημένη συγκέντρωση γλυκαγόνης στο πλάσμα και η υπεργλυκαγοναιμία συσχετίζεται με την εμβρυική υπογλυκαιμία δείχνοντας ότι τα παγκρεατικά Α κύτταρα διεγείρονται από την χρόνια υπογλυκαιμία. Η ινσουλίνη και οι insulin-like αυξητικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την εμβρυική ανάπτυξη λόγω της δράσης τους στην πρόσληψη και χρησιμοποίηση των θρεπτικών συστατικών. Η υποινσουλιναιμία στο έμβρυο θα κατευθύνει τα θρεπτικά συστατικά μακριά από τους ιστούς με υποδοχείς της ινσουλίνης όπως οι σκελετικοί μύες, το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός. Το αποτέλεσμα θα είναι ελαττωμένες αποθήκες γλυκαγόνου και λίπους και ελάττωση της εμβρυικής ανάπτυξης

Η υπογλυκαιμία και υποξαιμία με ελαττωμένα επίπεδα αμινοξέων είναι χαρακτηριστικό των IUGR εμβρύων. Στις βαριές περιπτώσεις IUGR ενεργοποιείται ο αναερόβιος μεταβολισμός του εμβρύου και παράγεται γαλακτικό οξύ. Έμβρυα που παρουσιάζουν υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη στο τρίτο τρίμηνο της κύησης είναι πιθανό να παρουσιάζουν λιγότερες μεταβολικές διαταραχές ενώ εμφανίζουν αλλαγές στο μεταβολισμό των λιπιδίων.

17.2. Μεταφορά αμινοξέων

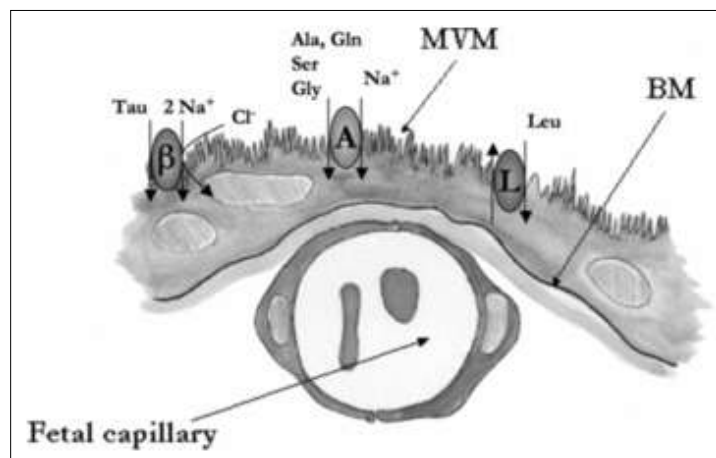
Τα αμινοξέα προσφέρουν την πηγή νιτρωδών για το έμβρυο αλλά χρησιμοποιούνται επίσης για την οξείδωση. Τα αμινοξέα μαζί με τη γλυκόζη αποτελούν το αρχικό ερέθισμα για την έκκριση της εμβρυικής ινσουλίνης, προφανώς την πιο σημαντική ορμόνη ανάπτυξης του εμβρύου. Στην ΒΜ της συγκυτιοτροφοβλάστης υπάρχουν 20 διαφορετικοί υποδοχείς που ρυθμίζουν τη μεταφορά των αμινοξέων, οι οποίοι κατηγοριοποιούνται σε διαφορετικά συστήματα. Υπάρχει υψηλή συσχέτιση μεταξύ εμβρυικών και μητρικών επιπέδων για το αμινοξύ και η συγκέντρωση στο έμβρυο είναι υψηλότερη από ότι στη μητέρα. Το μέσο πηλίκο

συγκέντρωσης αμινοξέων στο έμβρυο προς τη μητέρα ελαττώνεται με την πρόοδο της κύησης και αυτό μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη κατανάλωση αμινοξέων από την εμβρυοπλακουντιακή μονάδα. Τα ουδέτερα αμινοξέα μεταφέρονται σε συγκεντρώσεις πολύ μεγαλύτερες των αναγκαίων για την ανάπτυξη του εμβρύου, ενώ τα βασικά στις ακριβώς απαραίτητες. Η μεταφορά τους γίνεται με ενεργητική μεταφορά και για αυτό ακριβώς το λόγο υπάρχουν 15-20 διαφορετικά συστήματα μεταφοράς που εκφράζονται στον πλακούντα (εικ.35).



Εικόνα 35 :Υποδοχείς-μεταφορείς στην συγκυτιοτροφολάστη.(Susanne Lager and Theresa L. Powell.Regulation of Nutrient Transport across the Placenta 2012).

Το σύστημα A των υποδοχέων είναι απαραίτητο τόσο για τα απαραίτητα όσο και για τα μη απαραίτητα αμινοξέα όπως η αλανίνη, η γλυκίνη και η σερίνη . Η δραστηριότητα του συστήματος εντοπίζεται και στις 2 μεμβράνες της συγκυτιοτροφολάστης (εικ 36).



Εικόνα 36:Απεικόνιση των δύο μεμβρανών του πλακούντα απαραίτητες για τη μεταφορά των αμινοξέων(Jansson, T-Placental amino acid transport,2003)

Έχει βρεθεί ότι στα IUGR έμβρυα η δραστηριότητα του συστήματος A είναι ελαττωμένη. Παράγοντες όπως η κυτοκίνη, η ινσουλίνη, η ιντερλευκίνη και ο TNF- α (tumor necrosis factor), ενεργοποιούν τη δραστηριότητα των υποδοχέων αυτών.

Σε κυήσεις οι οποίες περιπλέκονται από εμβρυική υποξαιμία και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης παρατηρείται διαταραχή στο προφίλ των αμινοξέων τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο. Επιπλέον, παρατηρούνται σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της αλλαγής της συγκέντρωσης των αμινοξέων στο εμβρυικό μητρικό πλάσμα και στο βαθμό της εμβρυικής υποξαιμίας. Η συγκέντρωση στη μήτρα των βασικών και μη βασικών αμινοξέων αυξάνεται σε σχέση με την εμβρυική υποξαιμία δείχνοντας ότι στην μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια υπάρχει ελάττωση της πρόσληψης και κατανάλωσης αμινοξέων από την εμβρυοπλακουντιακή μονάδα.

Για μερικά απαραίτητα αμινοξέα (βαλίνη, λευκίνη, ισολευκίνη) η συγκέντρωση στο εμβρυικό πλάσμα και τα εμβρυομητρικά πηλικά είναι ελαττωμένα. Αυτά τα ευρήματα θα μπορούσαν να είναι το αποτέλεσμα της ελαττωμένης διάχυσης και μεταφοράς μέσω του πλακούντα είτε αυξημένης πλακουντιακής κατανάλωσης. Σαν αποτέλεσμα η μητρική συγκέντρωση των απαραίτητων αμινοξέων σε IUGR έμβρυα είναι αυξημένη σε σχέση με τις φυσιολογικές κυήσεις.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν (A. M. Marconi, V. Mariotti, C. Teng et al) ότι η μητρική συγκέντρωση των περισσότερων αμινοξέων αυξάνεται περίπου 48 ώρες μετά από την εκτέλεση προγεννητικής ομφαλιδοπαρακέντησης και αυτό δείχνει ότι οι συγκεντρώσεις της φαινυλαλανίνης, της μεθειονίνης, της θρεονίνης, της βαλίνης, της λευκίνης, της σερίνης, της γλυκίνης και της γλουταμίνης αυξάνονται επίσης και στην ομφαλική φλέβα και αρτηρία (Νικολαΐδης K et al, 1999).

Μελέτες που έχουν γίνει σε κυήσεις κατά τη διάρκεια ομφαλιδοπαρακέντησης, με συνεχή έγχυση L-[1- 13 C]-leucine, έχουν δείξει ότι η εμβρυομητρική αναλογία λευκίνης μειώνεται σε κυήσεις με EYA (A. M. Marconi, C. L. Paolini, L. Stramare et al, 1999). Αυτό δείχνει ότι επηρεάζεται και η διαπλακουντιακή ροή της λευκίνης αλλά και υπάρχει πιθανότητα για αυξημένο πρωτεϊνικό καταβολισμό σε αυτές τις κυήσεις. Παρόλα αυτά κάποιοι εξωτερικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την δραστηριότητα των αμινοξέων όπως είναι τα

επίπεδα του οξυγόνου στο αίμα, η ινσουλίνη, η λεπτίνη και η αγγειοτενσίνη-II (E. Shibata, R. W. Powers, A. Rajakumar et al,2000).

Για μερικά μη απαραίτητα αμινοξέα (σφαιρίνη, τυροσίνη, και ορνιθίνη) οι συγκεντρώσεις στο εμβρυικό πλάσμα αλλά και τα εμβρυομητρικά πηλίκια είναι ελαττωμένα. Είναι πιθανό ότι η βιοσύνθεση αυτών των αμινοξέων δεν είναι πλήρως λειτουργική στην ενδομήτρια ζωή και για αυτό το λόγο ,μπορεί να μην είναι απαραίτητα για το έμβρυο. Για άλλα αμινοξέα οι συγκεντρώσεις του πλάσματος σε έμβρυα μικρά για την ηλικία της κύησης είναι αυξημένα και αυτό μπορεί να είναι το αποτέλεσμα 1) καταστροφής των ιστών ή 2) ελαττωμένης πρωτεινοσύνθεσης, οξειδωσης ή γλυκονεογένεσης .

Σε παιδιά με ελαττωμένη χορήγηση πρωτεϊνών και θερμίδων και σύνδρομο Kwashiorkor το πηλίκιο των μη απαραίτητων προς τα απαραίτητα αμινοξέα αυξάνεται ,πιθανώς λόγω ελάττωσης της πρόσληψης απαραίτητων αμινοξέων. Μια απλοποιημένη εκδοχή για αυτό είναι ότι ο λόγος της γλυκίνης προς την βαλίνη η οποία αυξάνεται σε παιδιά τα οποία δεν τρέφονται καλά, έχει επίσης βρεθεί αυξημένη σε έμβρυα με IUGR δείχνοντας ότι και αυτά δεν τρέφονται καλά ενδομήτρια.

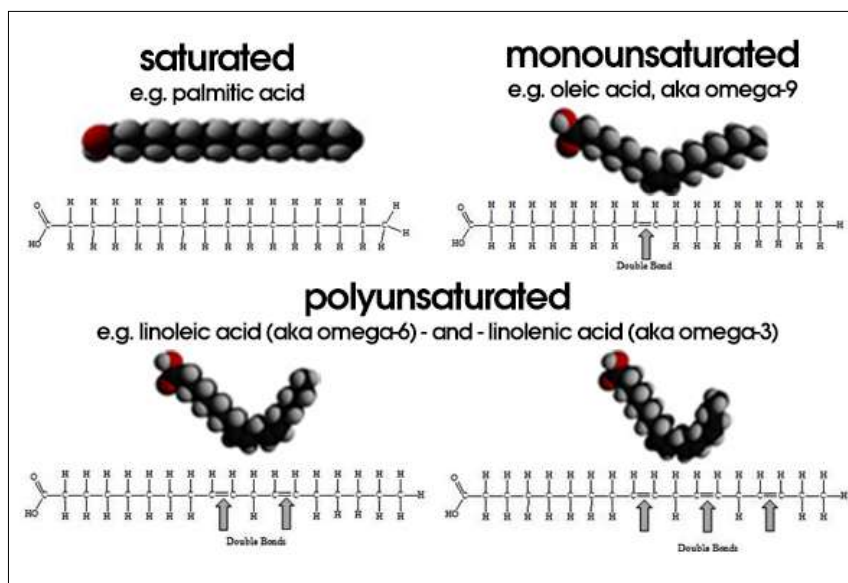
17.3. Μεταφορά ιόντων και EYA

Μια υποομάδα IUGR εμβρύων δείχνει σημάδια οξειδωσης ενδομητρίως. Η δραστηριότητα και η έκφραση της πρωτεΐνης NHE (Na/H Exchanger Protein), πρωταρχικής σημασίας για τη ρύθμιση του PH μεταφορέας στη συγκυτιοτροφοβλάστη, ελαττώνεται στην EYA (Glazier JD et al,1997). Επίσης, η δραστηριότητα του ενζύμου Na/K ATPase(Sodium-potassium adenosine triphosphatase), ελαττώνεται στα IUGR έμβρυα .Το γεγονός αυτό δυσχεραίνει τη λειτουργία της συγκυτιοτροφοβλάστης η οποία αποτυγχάνει να διατηρήσει χαμηλή τη συγκέντρωση του νατρίου στον ενδοκυττάριο χώρο. Η υπολειτουργία των ιοντικών μεταφορέων οδηγεί σε οξειδωση στα έμβρυα. Στο τρίτο τρίμηνο υπάρχει μια αυξημένη ορυκτοποίηση των εμβρυικών οστών , μια διαδικασία που εξαρτάται αποκλειστικά από την επαρκή μεταφορά του ασβεστίου από τον πλακούντα. Η δραστηριότητα του ενζύμου Ca ATPase (PMCA,plasma membrane ca 2 ATPase) αυξάνεται στα IUGR έμβρυα πιθανότατα εξαιτίας της αύξησης της δραστηριότητας του πεπτιδίου της αντιθυρεοειδικής ορμόνης στο έμβρυο (Strid H,2003).

17.4. Λιπίδια του αίματος

Ο μεταβολισμός των λιπιδίων είναι μεγάλης σημασίας για τα εμβρυικά κύτταρα και την ανάπτυξη των οργάνων, καθώς προς το τέλος της ενδομήτριας ζωής υπάρχουν αυξημένες ανάγκες λιπιδίων για ειδικές λειτουργίες στον εγκέφαλο, τους πνεύμονες και το λιπώδη ιστό (P. Haggarty, 2010). Είναι γνωστό ότι κάποια πολυακόρεστα λιπαρά οξέα όπως το λινολεϊκό οξύ, δεν μπορούν να συντεθούν από το έμβρυο και η μόνη πηγή τους είναι η μητέρα και κάποια άλλα που συντίθενται από τον πλακούντα. Η μάζα του εμβρυικού λιπώδους ιστού εξαρτάται άμεσα από την παροχή θρεπτικών ουσιών από τη μητέρα στο έμβρυο και από την ομαλή λειτουργία του πλακούντα. Κύριο προϊόν του φαιού λίπους είναι η πρωτεΐνη UCP1.

Η αλυσίδα των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων LCPUFAs (long-chained polyunsaturated fatty acids) είναι μεγάλης σημασίας για την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Τα α λιπαρά οξέα που μεταφέρονται στο έμβρυο μέσω του πλακούντα προέρχονται από 2 βασικές πηγές της μητρικής κυκλοφορίας. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα-τριγλυκερίδια (TGs) που μεταφέρονται από τις λιποπρωτεΐνες και τα μη κορεσμένα λιπαρά οξέα (NEFAs) (εικ 37).



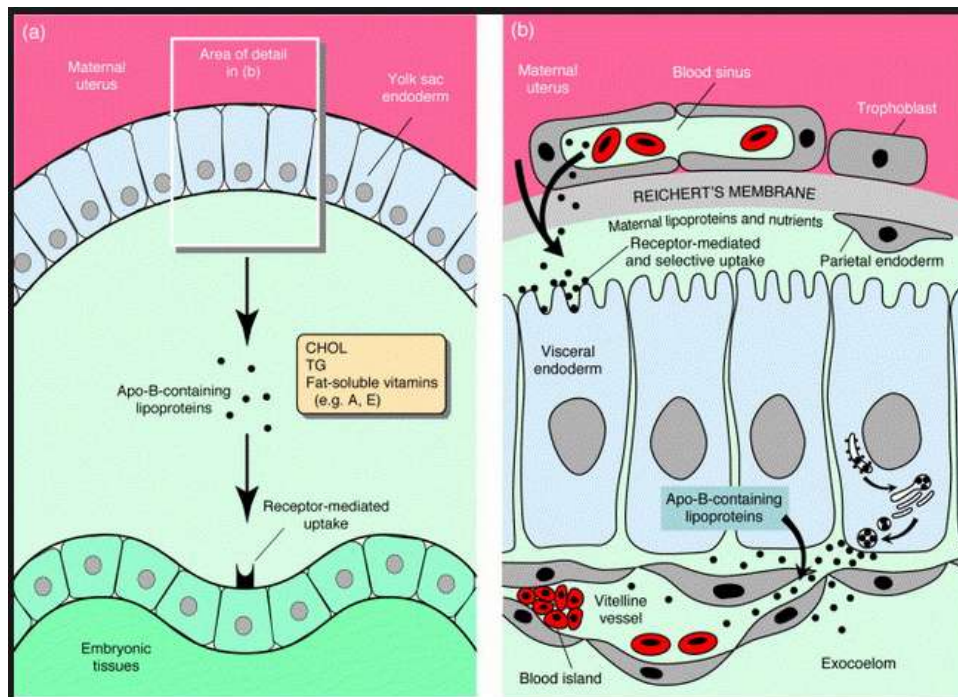
Εικόνα 37: Απεικόνιση της δομής των κορεσμένων και των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (Mary Enig et al, Eat Fat-Lose Fat, 2005).

Τα TGs είναι η βασική πηγή λίπους για το έμβρυο λόγω της μεγάλης αύξησής τους στο τρίτο τρίμηνο της κύησης σε σχέση με τα NEFAs. Τα τριγλυκερίδια μέσω

μιας ενζυματικής διαδικασίας μεταφέρονται στον πλακούντα με τη βοήθεια των λιπασών LPL(lipoprotein lipase) και EL (endothelial lipase). Η έκφρασή τους αυξάνεται με την πρόοδο της εγκυμοσύνης και μειώνεται σε IUGR έμβρυα (A. L. Magnusson, 2004).

Σε κατάσταση μειωμένης παροχής θρεπτικών ουσιών παρατηρείται αύξηση της ευαισθησίας του φαιού λίπους σε αναβολικούς παράγοντες όπως ο IGF με συνέπεια την αποθήκευση λίπους (φαιού λίπους και για αυτό το λόγο η κοιλιακή περίμετρος στα IUGR έμβρυα είναι αυξημένη). Οι εμβρυικοί ιστοί είναι ικανοί να συνθέσουν τριγλυκερίδια από τουλάχιστον τις 12 εβδομάδες κύησης. Πάντως η εναπόθεση λιπώδους ιστού αρχίζει μετά τις 24 εβδομάδες και αυξάνει με την ηλικία κύησης. Έτσι στις 32 εβδομάδες το περιεχόμενο του λίπους είναι περίπου το 3% του σώματος, ενώ στις 40 εβδομάδες περίπου το 15%.

Οι λιποπρωτείνες που κυκλοφορούν στο αίμα της μητέρας διέρχονται τον πλακούντα μέσω των υποδοχέων τους (εικ 38).



Εικόνα 38: Μεταφορά λιποπρωτεϊνών από τη μητέρα στο έμβρυο (Robert V Farese, J-Cholesterol metabolism and embryogenesis,1998)

Εναλλακτικά, τριγλυκερίδια των λιποπρωτεϊνών υδρολύονται από την πλακουντιακή λιποπρωτεϊνική λιπάση. Ως αποτέλεσμα του γεγονότος αυτού είναι η

απελευθέρωση των λιπαρών οξέων τα οποία διέρχονται τον πλακούντα με απλή διάχυση. Μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα προσλαμβάνονται από τα κύτταρα του πλακούντα με τη βοήθεια δεσμευτικών πρωτεϊνών, των fatty acid transport proteins (FATP).

Η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος ελαττώνεται σημαντικά με την ηλικία της κύησης και αυτό είναι προφανώς το αποτέλεσμα της αυξημένης χρήσης τους από το έμβρυο για εναπόθεση στο λιπώδη ιστό. Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ εμβρυικών και μητρικών τριγλυκεριδίων δείχνοντας ότι δεν υπάρχει διαπλακουντιακή μεταφορά αυτών των λιπιδίων.

Η συγκέντρωση στο εμβρυικό πλάσμα μη στερεοποιημένων λιπαρών οξέων είναι πολύ χαμηλή. Στην ενδομήτρια ζωή οι απαιτήσεις σε ενέργεια του εμβρύου καλύπτονται σε μεγάλο βαθμό με τη χρήση της γλυκόζης. Στη γέννηση η παροχή γλυκόζης από τη μητέρα ξαφνικά σταματά και μέσα σε λίγες ώρες παρατηρείται μια δραματική αύξηση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος και των μη στερεοποιημένων λιπαρών οξέων. Αυτή η βιοχημική αλλαγή είναι αποτέλεσμα της λιπόλυσης του εμβρυικού λιπώδους ιστού και τα κυκλοφορούντα μη στερεοποιημένα λιπαρά οξέα αποτελούν μια προσπάθεια διατήρησης της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα, έτσι ώστε περισσότερη γλυκόζη να είναι διαθέσιμη για το μεταβολισμό στον εγκέφαλο (Νικολαΐδης K et al, 1999).

Σε υποξαιμικά μικρά για την ηλικία της κύησης έμβρυα, η συγκέντρωση τριγλυκεριδίων του πλάσματος είναι αυξημένη, ενώ η συγκέντρωση της γλυκόζης και της ινσουλίνης είναι ελαττωμένη. Παρόλο που η ποσότητα των λιπαρών οξέων δεν μεταβάλλεται ιδιαίτερα σε IUGR έμβρυα, από μελέτες που έχουν γίνει με τη συλλογή εμβρυικού αίματος μέσω ομφαλιδοπαρακέντησης, έχει βρεθεί ότι στην ΕΥΑ αλλάζει η εμβρυομητρική αλυσίδα των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Ο λόγος F/M έμβρυο-μητέρα είναι μεγαλύτερος όσον αφορά στο λινελαϊκό οξύ και μικρότερος για το αραχιδονικό και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (Cetin I et al, 2002).

Τα έμβρυα με ΕΥΑ εμφανίζουν μια σημαντική μείωση του ΒΜΙ λόγω ελαττωμένης συγκέντρωσης λιπιδίων στα λιποκύτταρα. Ωστόσο, παρόλο που το ολικό σωματικό λίπος είναι ελαττωμένο, το σπλαχνικό λίπος είναι σχετικά αυξημένο.

Σε μια πιο πρόσφατη έρευνα του Allvino και συν μελετήθηκε η συγκέντρωση των λιπαρών οξέων στη μητέρα και στο έμβρυο σε κυήσεις με EYA με ή χωρίς προεκλαμψία. Στη μελέτη βρέθηκε χαμηλότερος ο λόγος ARA/LA σε IUGR έμβρυα σε σχέση με νεογνά φυσιολογικού βάρους. Επιπλέον, στα IUGR έμβρυα σε κυήσεις με προεκλαμψία βρέθηκε χαμηλότερο ποσοστό ARA στο πλάσμα. Οι μητέρες τους είχαν σημαντικά πιο μεγάλες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με τις κυήσεις που δεν είχε εμφανιστεί προεκλαμψία (Alvino et al,2008).

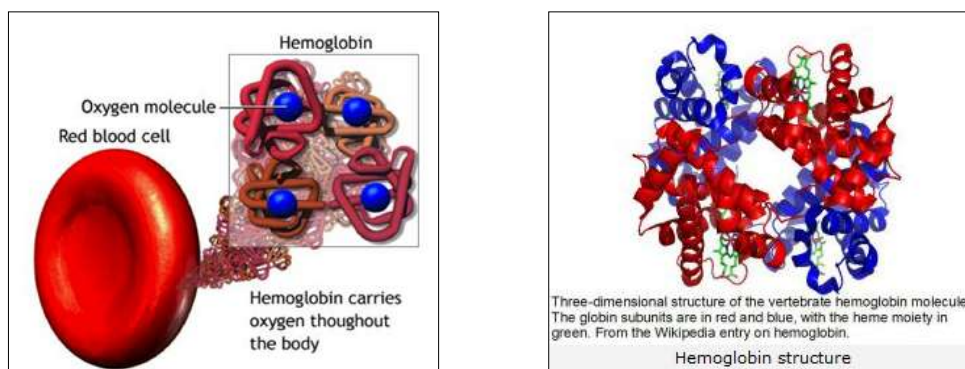
Σε όλα τα IUGR έμβρυα των μητέρων με ή χωρίς προεκλαμψία, βρέθηκε μεγαλύτερη συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Πριν τη μελέτη ο Allvino και συν μελέτησε την έκφραση των γονιδίων της LPL (lipoprotein lipase) και EL (endothelial lipase) στους πλακούντες των IUGR εμβρύων και βρέθηκε ότι αυτό μπορεί και να σχετίζεται με τα παραπάνω αποτελέσματα (Tabano et al, 2006; Gauster et al, 2007)

Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός είναι αυξημένος και μάλιστα παρουσιάζει υπερευαισθησία στις κατεχολαμίνες και αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα επίπεδα των μη στερεοποιημένων λιπαρών οξέων και γλυκερόλης δε διαταράσσονται. Η πιο πιθανή εξήγηση για την παρατηρούμενη υπερτριγλυκεριναιμία είναι η ελάττωση της χρήσης των τριγλυκεριδίων λόγω είτε της διαταραγμένης οξειδωσης των λιπιδίων ή της ελαττωμένης αποθήκευσης τους στο λιπώδη ιστό. Η αποτυχία της φυσιολογικής διαδικασίας εναπόθεσης των τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό συνοδεύεται από συνέχιση της αύξησης των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο αίμα. Το φαινόμενο αυτό στα χαμηλού βάρους έμβρυα παρατηρείται επίσης και σε παιδιά με μαρασμό όπου η ικανότητα να περάσουν τα λιπίδια από την κυκλοφορία είναι ελαττωμένη. Η υπερτριγλυκεριναιμία έχει συσχετιστεί με περιγεννητική ασφυξία και υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της υπερτριγλυκεριναιμίας και του βαθμού της υποξαιμίας

17.5. Αιματολογικές αλλαγές

Τα ερυθροκύτταρα αποτελούν τους τελικούς διαφοροποιημένους απογόνους της σειράς εκείνης των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων που προορίζονται μόνο για ερυθροποίηση.

Η βασική διεργασία ωρίμανσης των ερυθροκυττάρων είναι η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης (εικ.39,40) και ο σχηματισμός απύρηνων σωματιδίων, σχήματος αμφίκιουλου δίσκου, των ερυθροκυττάρων.



Εικόνα 39 :Σχηματική απεικόνιση αριστερά της αιμοσφαιρίνης του κυττάρου (Alex Felice,Letters to Nature,1996).

Εικόνα 40: Σχηματική απεικόνιση δεξιά της δομής της αιμοσφαιρίνης (Alex Felice,Letters to Nature,1996).

Η ερυθροποίηση στο έμβryo επιτυγχάνεται σε τρία ανατομικά-λειτουργικά στάδια. Η αιμοποίηση του λεκιθικού ασκού στις πρώτες 10 εβδομάδες της κύησης συσχετίζεται με εξαιρετικά μεγάλα εμπύρηννα κύτταρα (μεγαλοβλάστες). Η ηπατική ερυθροποίηση, η οποία συσχετίζεται με διαφοροποίηση των ερυθροκυττάρων από μεγαλοβλάστες σε μακροκύτταρα, γίνεται ανάμεσα στη 10^η και 24^η εβδομάδα της κύησης, αν και το ήπαρ συνεχίζει να παράγει ερυθρά κύτταρα μέχρι και την 1^η εβδομάδα της ζωής μετά τη γέννηση. Από τη 16^η εβδομάδα και μετά, παρατηρείται μια ελάττωση στην εξωμυελική και αύξηση στην μυελική ερυθροποίηση, με μια παράλληλη αλλαγή της διαφοροποίησης των ερυθροκυττάρων από μακροκύτταρα σε νορμοκύτταρα.

Στη φυσιολογική κύηση ο αριθμός των εμβρυικών ερυθροβλαστών και ο μέσος όγκος των ερυθρών ελαττώνεται με την κύηση, ενώ τα εμβρυικά ερυθροκύτταρα, λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια αυξάνουν. Αυτές οι αλλαγές προφανώς αντανακλούν την προοδευτική ωριμοποίηση του αιμοποιητικού συστήματος και την ελάττωση της συνεισφοράς των εξωμυελικών πηγών ερυθροποίησης με την πρόοδο της ηλικίας της κύησης. Σε IUGR έμβρυα η συγκέντρωση της ερυθροποιητίνης αυξάνεται ανάλογα με το βαθμό της εμβρυικής οξείδωσης δείχνοντας την ικανότητα των εμβρύων να απαντήσουν στην ιστική υποξία από τουλάχιστον τις 25 εβδομάδες της κύησης. Η αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης συσχετίζεται με μακροκύτωση και ερυθροβλάστωση αλλά όχι με

αύξηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων η οποία μπορεί να οφείλεται σε επηρεασμένη διαφοροποίηση των ερυθροειδών κυττάρων, αποτέλεσμα της ιστικής υποξίας και της οξειδωσης ή ανεπάρκειας στοιχειωδών θρεπτικών στοιχείων. Επίσης τα IUGR έμβρυα έχουν αυξημένο αιματοκρίτη και μέσο όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Εναλλακτικά, η ερυθροβλάσωση μπορεί να συμβεί σαν αποτέλεσμα της μέσω της ερυθροποιητίνης ελευθέρωσης ερυθρών κυττάρων από το μυελό των οστών ή ενεργοποίηση της ηπατικής ερυθροποίησης. Τα έμβρυα με σοβαρή καθυστέρηση της ανάπτυξης είναι θρομβοκυτταροπενικά και λευκοπενικά δείχνοντας παθολογική ανάπτυξη ή λειτουργία των θρομβοποιητικών και λευκοποιητικών εστιών σαν αποτέλεσμα της εμβρυικής υποξίας ή της οξειδωσης ή ανεπάρκειας θρεπτικών συστατικών. Εναλλακτικά, στη σοβαρή υποξαιμία η διαφοροποίηση των αρχέγονων κυττάρων μπορεί να οφείλεται κυρίως στην ερυθροποίηση σε μια προσπάθεια να εκπληρωθούν οι πρωτοπαθείς απαιτήσεις για οξυγόνωση των ιστών. Η ύπαρξη θρομβοκυτταροπενίας ενοχοποιείται για τις αιμορραγικές επιπλοκές που παρατηρούνται σε μερικά έμβρυα με σοβαρή καθυστέρηση της ανάπτυξης, ενώ η παρουσία λευκοπενίας μπορεί να συνεισφέρει στην αυξημένη συχνότητα των νεογνικών λοιμώξεων.

Το εύρημα ότι ένα μεγάλο ποσοστό εμβρύων με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης είναι θρομβοκυτταροπενικά, ακόμη και με ελαφρά προς μέτρια οξειδωση, δείχνει ότι επιπρόσθετα στην παθολογική θρομβοποίηση υπάρχει καταναλωτική βλάβη του πηκτικού μηχανισμού και καταστροφή αιμοπεταλίων η οποία οφείλεται στην παθολογία των εμβρυικών αγγείων. Μια εναλλακτική υπόθεση είναι ότι η πρωτοπαθής παθολογία σε αυτές τις κήσεις είναι μια τοπική διαταραχή των προστανοειδών υπέρ της θρομβοξάνης-A2 η οποία προκαλεί αγγειοσύσπαση και συνάθροιση των αιμοπεταλίων, με επακόλουθη βλάβη των αγγείων του πλακούντα, πλακουντιακή ανεπάρκεια και τελικά ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Νικολαΐδης K et al,1999).

17.6. Ηπατικά ένζυμα και EYA

Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων (ALAT) αλανινική αμινοτρανσφεράση, (ASAT), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, (GT) γλουταμινική τρανσπεπτιδάση και (LDH) γαλακτική αφυδρογονάση, αυξάνονται κατά τη διάρκεια της κήσης και όλες

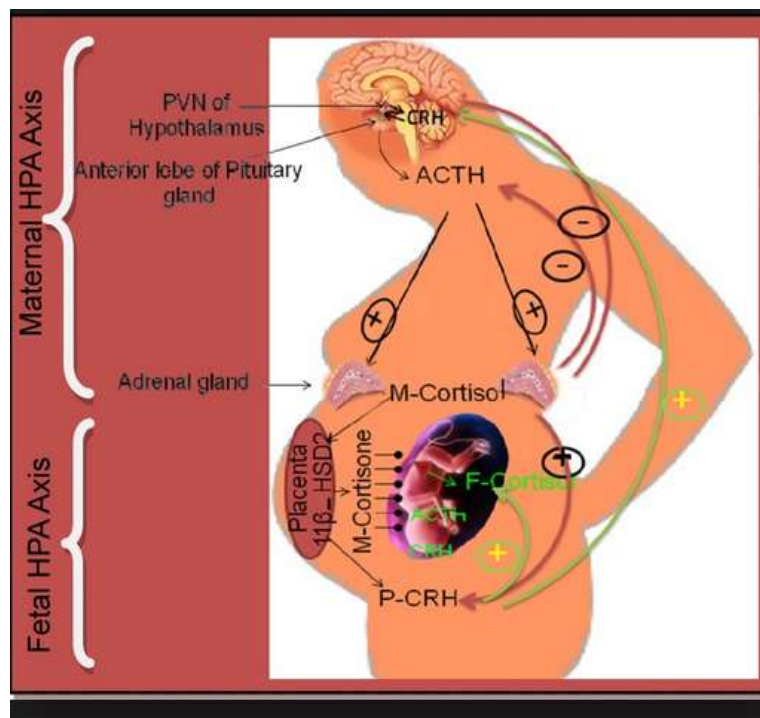
εκτός από την ALAT φτάνουν τα επίπεδα των ενηλίκων. Σύμφωνα με μια μελέτη, η GT βρίσκεται πιο αυξημένη στην ομφαλική φλέβα από ότι στην αρτηρία κάτι που μπορεί να υποδεικνύει μια ενεργή μεταφορά μέσω του πλακούντα ή ότι συντίθεται στον πλακούντα. Η αύξηση της LDH είναι ανεξάρτητη από την κύηση, αλλά σχετίζεται με το εμβρυικό PH. Τα επίπεδα της GT και της LDH είναι πολύ αυξημένα στην EYA, και παρότι η αιτία δεν είναι ξεκάθαρη, υποστηρίζεται ότι μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη εξωμυελική ηπατική αιμοποίηση, στην υποθρεψία της μητέρας ή στην χρόνια υποξία (Cox W et al,1988).

17.7. Επινεφριδιακές ορμόνες και ACTH (Adrenocorticotropic Hormone)

Στα ζώα οι επινεφριδιακές ορμόνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση των εμβρυικών ιστών καθώς και στην έναρξη του τοκετού. Πάντως σε φυσιολογικά ανθρώπινα έμβρυα δεν παρατηρείται αιχμή της έκκρισης κορτιζόλης πριν τις 36 εβδομάδες της κύησης όταν τα περισσότερα εμβρυικά όργανα είναι πλέον ώριμα. Κατά την κύηση τα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών του εμβρύου είναι πιο χαμηλά από της μητέρας. Αυτό οφείλεται στη δραστηριότητα του ενζύμου 11β-υδροξυστεροειδική δευδρογονάση τύπου (11beta-HSD2) που αποτελεί ένα βιολογικό φραγμό που μετατρέπει την ενεργό μορφή κορτιζόλης της μητέρας στην ανενεργή μορφή, για να προστατέψει το έμβρυο από τα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών της μητέρας. Η συγκέντρωση της ACTH στο εμβρυικό πλάσμα αυξάνει με την ηλικία της κύησης, αλλά δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ACTH και της συγκέντρωσης της κορτιζόλης δείχνοντας ότι ο εμβρυικός υποθαλαμοεπινεφριδικός άξονας είναι σχετικά ώριμος.

Περισσότερα στοιχεία δίνονται από μελέτες σε πρόβατα όπου οι επινεφριδικές ορμόνες διεγείρονται από την ACTH μόνο αργά στην κύηση. Μια εναλλακτική εξήγηση για την απουσία σημαντικής σχέσης μεταξύ της συγκέντρωσης της ACTH και της κορτιζόλης στο εμβρυικό πλάσμα είναι ότι ο πλακούντας είναι μια μεγάλη πηγή εμβρυικής ACTH και ότι η πλακουντιακή έκκριση της ACTH δεν είναι ευαίσθητη στο αρνητικό feed-back από τα στεροειδή.

Σε έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης η κορτικοεκλυτίνη ορμόνη (CRH, Corticotropin Releasing Hormone) και η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH, antidiuretic hormone) βρίσκονται αυξημένες . Η αύξηση της CRH οδηγεί σε αύξηση της σωματοστατίνης και των γλυκοκορτικοστεροειδών (εικ.41).



Εικόνα 41: Απεικόνιση του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα (HPA) της μητέρας και του εμβρύου (Aml Mohammed Erhuma, Glucocorticoid: Biochemical Group That Play Key Role in fetal Programming of Adult Disease, 2012)

Η συγκέντρωση της κορτιζόλης είναι αυξημένη, πιθανόν σαν προσπάθεια να καταπολεμηθεί η συνυπάρχουσα υπογλυκαιμία. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν σε πειραματική πρόκληση ενδομήτριας καθυστέρησης σε έμβρυα προβάτων τα οποία απάντησαν στην οξεία υποξαιμία αυξάνοντας και την κορτιζόλη του πλάσματος και την ACTH. Πάντως σε ανθρώπινα έμβρυα, μικρά για την ηλικία της κύησης, η συγκέντρωση της ACTH του πλάσματος είναι ελαττωμένη. Έτσι, η πιο πιθανή εξήγηση για την αύξηση της κορτιζόλης στο πλάσμα είναι η αυξημένη ροή αίματος στα επινεφρίδια, αποτέλεσμα της επανακατανομής της εμβρυϊκής κυκλοφορίας σαν απάντηση στην υποξαιμία. Η ελαττωμένη ACTH του πλάσματος σε IUGR έμβρυα, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα του αρνητικού feed-back της κορτιζόλης στην έκκριση ACTH από την υπόφυση ή συνέπεια του ελαττωμένου μεγέθους του πλακούντα και συνεπώς ελαττωμένη πλακουντιακή παραγωγή ACTH και κορτικοτρόπων ορμονών. Τα υποξαιμικά, IUGR έμβρυα, έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις κατεχολαμινών στο πλάσμα. Άλλη μια ορμονική απάντηση στην

υποξαιμία στο έμβρυο του ανθρώπου είναι η αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα η οποία προφανώς επηρεάζεται από τη διέγερση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης (Coland RS et al,1993).

17.8. Θυρεοειδικές ορμόνες και EYA

Ο θυρεοειδής αδένας παράγει θυροξίνη από τις 10 έως τις 12 εβδομάδες της κύησης. Οι συγκεντρώσεις της εμβρυικής TSH ολικής και ελεύθερης T4 και T3 αυξάνουν προοδευτικά στη διάρκεια της κύησης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η TRH εντοπίζεται στον υποθάλαμο του εμβρύου μέχρι το τέλος το πρώτου τριμήνου, τότε που ο θυρεοειδής αρχίζει να συγκεντρώνει ιώδιο (εικ.42).

AUTHORS (year)	POPULATION - number of patients	GA (weeks)	SAMPLING PERIOD	RESULTS (SGA infants versus AGA)
Studies in the prenatal period				
Thorpe-Beeston et al (19)	38 AGA	18-39	cordocentesis	TSH ↑ p<0.0001 T4 ↓ p<0.001
Soothill et al (26)	448 SGA	20-39	cordocentesis	TSH ↑ FT4 ↓
Kilby et al (27)	15 SGA	24 th		FT3 ↓ p<0.05
	11 AGA	26 th		FT4 ↓ p<0.001
	15 AGA	28-38		TSH p=ns
Studies at birth				
Malik et al (32)	5 SGA 20 AGA vs. full-term	Mean 39	At birth; 24 th hour of life; 72 nd hour of life;	TSH and T4 p=ns
	18 AGA vs. 12 AGA preterm	Mean 34		
Nieto-Diaz et al (23)	31 IUGR 45 controls	37-42	At birth from cord	TSH ↓ p<0.01
Setia et al (20)	50 IUGR	Full-term	At birth from cord	TSH ↑ p<0.001
	50 controls			T4 ↓ p<0.001
Mahajan et al (24)	74 SGA	Full-term	At birth from cord	TSH, T4 p=ns
	226 AGA			
Rashmi (22)	296 SGA	28-32	At birth from cord	TSH p=ns

Εικόνα 42: Μελέτες θυρεοειδικών ορμονών σε IUGR έμβρυα και νεογνά. (Franco Bagnoli et al, Thyroid Function in Small for Gestational Age Newborns, 2013.)

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι τα IUGR έμβρυα έχουν διαφορετικό ορμονικό προφίλ από τα έμβρυα φυσιολογικού βάρους. Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι πολύ σημαντικές για την νευρογνωστική ανάπτυξη του εμβρύου. Σε λίγες μελέτες σε ζώα έγινε σύγκριση της έκφρασης των θυρεοειδικών ορμονών σε IUGR έμβρυα και σε έμβρυα φυσιολογικού βάρους. Η TSH ορμόνη αυξάνεται στο πλάσμα ενώ η T3, η ολική T4 (TT4) και η ελεύθερη T4 (FT4) ελαττώνονται. Επίσης το μέγεθος του θυρεοειδούς αδένος είναι μεγαλύτερο στα IUGR έμβρυα. Νεότερες μελέτες σε ανθρώπινα έμβρυα, έχουν γίνει μέσω της ομφαλιδοπαρακέντησης. Η μελέτη των Thorpe-Beesten και συν, έδειξε ότι οι υψηλές τιμές TSH και οι χαμηλές τιμές FT4

οφείλονται κυρίως στην εμβρυική υποξαιμία και οξείδωση (Thorpe-Beeston JG et al, 1991)

Παρότι η ελεύθερη FT4 είναι πολύ σημαντική για την δέσμευση της T3 και T4 από το κύτταρο, άλλοι παράγοντες όπως η έκφραση και η λειτουργία των θυρεοειδικών υποδοχέων (TRs) μπορεί να επηρεάσουν τη δράση της θυρεοειδικής ορμόνης. Η έκφραση των θυρεοειδικών υποδοχέων a1, a2, και b1 μεταβάλλεται στις κήσεις με EYA .

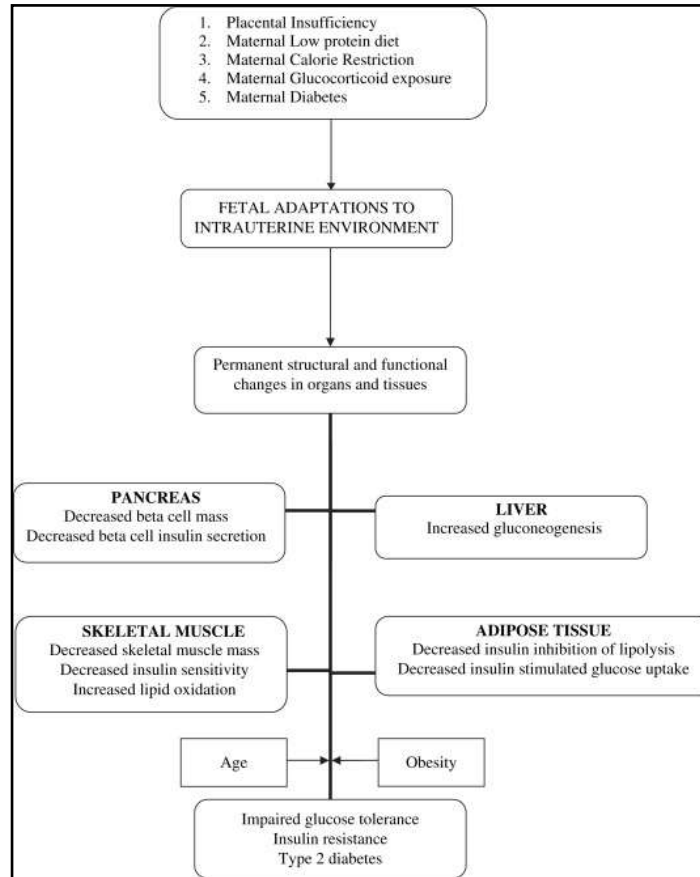
18. ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Το 1989 ο Barker και συν ανέφερε πως το χαμηλό βάρος γέννησης σχετιζόταν με στατιστικά σημαντικό βαθμό με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου ή διαβήτη τύπου 2 αργότερα στη ζωή (Barker DJ et al, 1989). Άλλες επιδημιολογικές μελέτες τα τελευταία 10 χρόνια έχουν επιβεβαιώσει αυτή την παρατήρηση (Lithell HO et al, 1996). Αργότερα ο Barker και συν δημοσίευσε πως το χαμηλό βάρος γέννησης σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία , διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση. Στα 50 χρόνια ζωής τα άτομα με βάρος γέννησης <2.5 kg διέτρεχαν δεκαπλάσιο κίνδυνο για ανάπτυξη συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη, από αυτά που ζύγιζαν 4.5kg ή περισσότερο στη γέννηση. Αυτή η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από το παρών βάρος σώματος ή την ηλικία κύησης.

Το 1992 οι Hales και Barker πρότειναν την υπόθεση του λιτού φαινότυπου για να εξηγήσουν αυτή τη συσχέτιση, σύμφωνα με την οποία, το έμβρυο κάτω από συνθήκες υποσιτισμού και στην προσπάθειά του να προσαρμοστεί στις μεταβολικές αλλαγές, γίνεται καταβολικό και καταναλώνει τα δικά του αποθέματα για την παραγωγή ενέργειας. Αυτό οδηγεί σε επιβράδυνση της ανάπτυξης και του μεταβολικού ρυθμού , που βοηθούν το έμβρυο να επιβιώσει.

Παρατηρείται ανακατομή της αιματικής ροής προς τον εγκέφαλο, καρδιά και επινεφρίδια , ώστε να προστατευτούν τα ευγενή όργανα που είναι απαραίτητα για την άμεση επιβίωση., εις βάρος του ήπατος και των άλλων κοιλιακών σπλάγχων , των οποίων η αιματική ροή μειώνεται.

Παράλληλα το έμβρυο προσαρμόζεται στην υποθρεψία με ορμονικές αλλαγές, η σημαντικότερη από τις οποίες είναι η ανάπτυξη αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη, ώστε να μειωθεί ο μεταβολισμός της γλυκόζης και η κυτταρική αύξηση και να αποταμιευτεί γλυκόζη για τις ανάγκες του εγκεφάλου (εικ.43).



Εικόνα 43:Πιθανός μηχανισμός εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II στην ενήλικη Ζωή.(Aetiology and Pathogenesis of IUGR, Srividhya Sankaran et al, 2009)

Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να προγραμματιστεί μόνιμα στο μεταβολισμό, όταν μετά τη γέννηση η αφθονία της παρεχόμενης τροφής ξεπερνάει την κατανάλωση ενέργειας, οδηγώντας σε παχυσαρκία και διαβήτη τύπου 2 (Harding JE et al, 1995).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την εργασία αυτή προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα.

- 1) Η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου σχετίζεται με την διαδικασία της εμφύτευσης και την ανάπτυξη του πλακούντα.
- 2) Για την σωστή και έγκαιρη αντιμετώπιση της κύησης με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη είναι απαραίτητη η διαφοροποίηση του SGA εμβρύου από το IUGR έμβρυο.
- 3) Η δυσλειτουργία των μεταφορικών συστημάτων του πλακούντα και η μη έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων έχει μεταβολικές και ενδοκρινολογικές επιπτώσεις στο έμβρυο.
- 4) Η μεταφορά των απαραίτητων θρεπτικών ουσιών από τον πλακούντα στο έμβρυο εξαρτάται από την επαρκή μητροπλακουντιακή αιμάτωση και την αρμονική λειτουργία και δραστηριότητα των υποδοχέων των βασικών μεμβρανών στην συγκυτιοτροφοβλάστη.
- 5) Η ΕΥΑ έχει ως αποτέλεσμα σημαντικές περιγεννητικές και μακροπρόθεσμες επιπλοκές , όπως είναι η αυξημένη νεογνική θνησιμότητα και νοσηρότητα καθώς επίσης και ο αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή.
- 6) Τα περισσότερα IUGR έμβρυα είναι υπογλυκαιμικά, υπερινσουλιαιμικά, υποξαιμικά και πολυκυθαιμικά.
- 7) Οι παράγοντες που σχετίζονται με την εμβρυική ανάπτυξη όπως οι IGFs Factors, ή λεπτίνη, αντιπινεκτίνη και γκρελίνη, μειώνονται.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

A Review Kjell Haraml. Einar Svendsen and Ole myking. Current Women s Health Reviews, 2007;3:145-160. Growth restriction: Etiology, Maternal and Neonatal Outcome.

A. L. Magnusson, I. J. Waterman, M. Wennergren, T. Jansson, and T. L. Powell, "Triglyceride hydrolase activities and expression of fatty acid binding proteins in the human placenta in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and diabetes," Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol. 89, no. 9, pp. 4607–4614, 2004.

A. M. Carter, "Evolution of factors affecting placental oxygen transfer," Placenta, vol. 30, supplement, pp. 19–25, 2009

Adanu RMK. Migration ang women's health,2010;106:179-181

Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high risk pregnancies. Systematic review with meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1379-87

Alvino G, Cozzi V, Radaelli T, Ortega H, Herrera E & Cetin I (2008). Maternal and fetal fatty acid profile in normal and intrauterine growth restriction pregnancies with and without preeclampsia. Pediatr Res 64, 615–620

Aml Mohammed Erhuma . New Recognition of Our Familiar Friend Chapter 17- Glucocorticoids: Biochemical Group that Play Key Role in Fetal Programming of Adult Disease, 2012

American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin no. 12.2000, Washington DC

Aplin JD, Haigh T, Jones CJ et al. Development of cytotrophoblast columns from explanted first-trimester human placental villi : role of fibronectin and integrin alpha5beta1. Biol Reprod 1999;60:828-38

Ashley Moffett & Charlie Loke. Disorders of human pregnancy resulting from abnormal placentation 584-594 (August 2006)

Banks EH, Miller DA, Perinatal risusassociated with borderline amniotic fluid index. Am J Obstet Gynecol 1999;180:1461-3

Barker DJ, Winter PD, Osmond C et al. Weight in infancy and death of ischaemic heart disease. Lancet 1989;2:577-580

Baschat AA Ultrasound Rev Obstet Gynecol 2003, Relationship between placental blood flow resistance and precordial venous Doppler Indices.

Baschat AA, Galan HL, Gabbe SG. Intrauterine Growth Restriction : Gabbe SG, Neibyl JR, Simpson JL, editors. Obstetrics normal and problem pregnancies. Philadelphia: Elsevier;2012 p 706-41. Excellent in-depth review of pathophysiology, risu factors and evaluation of IUGR

Bamberg C, Karim D. Prenatal Diagnosis of Fetal Growth Restriction 2004;9:387-394

Battaglia FC, Regnault TR: Placental transport and me-tabolism of amino acids. Placenta 22:145-161, 2001

Bernstein IM, Horbar JD, et al. Morbidity and ortality among very-long birth weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. Am J Obstet Gynecol 2000;182:198-206

Brar HS, Rutherford SE. Classification of Intrauterine Growth Retardation. Jan 1988;12:2-10.

Bryan SM, Hindmarsh PC. Normal and abnormal fetal growth 2006;65:19-27

C. P. Sibley, P. Brownbill, M. Dilworth, and J. D. Glazier, "Review: adaptation in placental nutrient supply to meet fetal growth demand: implications for programming," Placenta, vol. 31, supplement, pp. S70–S74, 2010.

Cetin I, Giovannini N, Alvino N, Agostoni C, Riva E and Giovannini N: Intrauterine growth restriction is associated with changes in polyunsaturated fatty acid fetal-maternal relationships. Pediatr Res, 2002;52:750-75

Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk. A randomized trial (in process situation). *Lancet* 1999;354:810-16

Chard T, Yoong A, Macintosh M. The myth of fetal growth restriction at term. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:1076-81

Cooper JC, Sharkey AM, Charnock-Jones DS et al. VEGF mRNA levels in placental from pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:1191-96

Copel JA, Reed KL. Doppler ultrasound in obstetrics and gynecology. In: 1st ed.. New York, NY: Raven Press; 1995;p. 187-198

Cox W, Daffos F, Forestier F, Descombey G, Auger MC, Gaschard JC. Physiology and management of intrauterine growth retardation. A biological approach with fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:36-41

Despina D Briana and Ariadne Malorritsi-Puchner. Neonatal division, Second Department of Obstetrics and Gynecology, Athens University Medical School, 19 Sonitani Street, 10682 Athens, Greece Renew.

Divon MY, Weiner Z. Ultrasound in twin pregnancy. *Semin Perinatal*, 1995;19:404-12

Donald M. Peebles. Department of Obstetrics and Gynaecology, University College London, *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2004) 9, 379e386

Dunk C, Shams M, Nijjar S et al. Angiopoietin -1 and Angiopoietin-2 activate trophoblast Tie-2 to promote growth and migration during placental development. *Am J Pathol* 2000;156:2185-99.

Dunn PM. The search for perinatal definitions and standards. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1985;319:7-16

Evagelidou EN, Giapros VI, Challa AS et al. Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth. *Eur J Endocrinol* 2007;156:271-7

Gardosi J, Chang A, Kaylan B et al. Customised antenatal growth charts, Lancet 1992 ;339:283-287.

Gardosi J, Clausson B, Francis A. The value of customized centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size. Br J Obstet Gynecol 2009;116:1356-63

Gauster M, Hiden U, Blaschitz A, Frank S, Lang U, Alvino G, Cetin I, Desoye G & Wadsack C (2007). Dysregulation of placental endothelial lipase and lipoprotein lipase in intrauterine growth-restricted pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 92, 2256–2263.

Genetic Disorders and the Fetus. Diagnosis, Prevention and Treatment. Fifth edition Hopkins 2005;78:135-70

Glazier JD, Cetin I, Perugino G, Ronzoni S, Grey AM, Mahendran D, et al. Association between the activity of the system A amino acid transporter in the microvillous plasma membrane of the human placenta and severity of fetal compromise in intrauterine growth restriction. Pediatr Res 1997;42:514e9

Goland RS, Jozac S, Wendy B, Warren, Irene M (1993). Conwell, Raymond L Stark, Pamela J. Tropper. Elevated levels of Umbilical Cord Plasma Corticotropin Releasing Hormone in Growth-Retarded Fetuses. J Clin Endocrinol Metab.; 77:1174-1179

Grisaru-Granovski S, Eitan R, Algur N, et al. Maternal and umbilical cord serum leptin concentrations in small-for-gestational-age and in appropriate-for-gestational-age neonates: A maternal, fetal or placental contribution? Biol Neonate 84:67, 2003

Gruenwald P. Chronic Fetal distress and placental insufficiency. Biol Neonat 1963;5:215-65

Hafner E. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-power-Doppler, for the detection of pregnancies at-risk for fetal and maternal complications 34 (2013) 892e898

Haggarty P, “Fatty acid supply to the human fetus,” *Annual Review of Nutrition*, vol. 30, pp. 237–255, 2010.

Harding JE, Johnston BM. Nutrition and fetal growth. *Reprod Fertil Dev* 1995;7:539-47

Harkness UF, Mari G. Diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatal* 2004;31:743-64

Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatal* 2008;32(3):161-5

Hindmarsh PC, Geary MP, Rodeck CH et al. Effect of early maternal iron stores on placental weight and structure. *Lancet* 2000;356:719-723

Hitschold TP. Doppler flow velocity waveforms of the umbilical arteries correlate with intravillous blood volume. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:540-43

Hopkins, Milunsky JM. *Genetic Disorders and the fetus*. 2004;297

J Clin Res. Thyroid Function in Small for Gestational Age Newborns 2013 March; 5(Suppl 1): 2–7.

Jansson T and T. L. Powell, “Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches,” *Clinical Science*, vol. 113, no. 1-2, pp. 1–13, 2007.

Kingdom J, Huppertz B, Seaward G et al. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2000;92:35-43

Kingdom JCP, Kaufmann P. Oxygen and placental Villous development : Origins of fetal hypoxia. *Placenta* 1997;18:613-26

Kiserud T, Crowe C, Hanson M. Ductus venosus agenesis prevents transmission of central venous pulsations to the umbilical vein in fetal sheep. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:190–4

Kiserud T, Ebbing C, Kessler J et al. Fetal Cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:126-136

Klein J, Remington J. Current concepts of infections in the fetus and newborn infant, Remington J: Infections disease of the fetus and newborn infant, Philadelphia PA, Sanders 2001

Lea , R.G. Placental leptin in intrauterine growth restriction, Mol Hum Reprol,2000;6(8):763-9

Leeks, Ferguson RM, Corpuz M, Gartner LM. Maternal age and incidence of low birth weight at term;158:84-9

Lithell HO, Mc Keigue PM, Berglund et al. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. BMJ 1996;312:406-410

Lu MC, Tache V, Alexander GR et al. Preventing low birth weight: Is prenatal care the answer? J Matern Fetal Neonatal Med 2003;13:362-80

Lyll F, Bulmer JN, Kelly H et al. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation : the role of nitric oxide. Am J Pathol 1999;154:1105-14

Macara L, Kingdom JCP, Kauffman P, Kohnen G, et al. Structural analysis, of placental terminal villi from growth restricted pregnancies with abnormal umbilical arterh Doppler waveforms. Placenta 1996;17:37-48

Mardy G.Small gor Gestational Age Infant, 2009

Manning FA, General Principles and application of ultrasonography, Greasy RK, Reskiy K, eds. Maternal-Fetal medicine:Principles and practice Philadelphia: Sadders Y

Marsal K. Intrauterine growth restriction. Curr Opin Obstet Gynecol 2002;14:127-35

Marsal K. Obstetric management of intrauterine growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol,2009;23(6):p857-870.

Marconi M, C. L. Paolini, L. Stramare et al., “Steady state maternal-fetal leucine enrichments in normal and intrauterine growth-restricted pregnancies,” Pediatric Research, vol. 46, no. 1, pp. 114–119, 1999.

Marconi M, V. Mariotti, C. Teng et al., "Effect of antenatal betamethasone on maternal and fetal amino acid concentration," American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol. 202, no. 2, pp. 166.e1–166.e6, 2010.

Mark G, Neerhof DO, Larry G: The Fetal Response to Chronic Placental Insufficiency 2008;32:201-205

Marsal K. Intrauterine growth restriction. Curr Opin Obstet Gynecol 2002;14:127-35

Mary Enig and Sally Fallon. Eat Fat, Lose Fat - Lose Weight and Feel Great with Three Delicious, Science-Based Coconut Diets. (New York: Penguin, 2005.).

Mchitive DD, Bloom SC, Casey Bru , et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants, Med 1999;340:1234-8

Miller J, Chanhan Sp, Abuhamad AZ. Discordant twins:diagnosis, evaluation ang management. Am J Obstet Gynecol, 2012:206:10-20

Mongelli M, Gardosi J. Symphysis-Fundus height and Pregnancy characteristics in ultrasound-dated pregnancies, Obstet Gynecol 2000;94:591-4

Monk D, Moore GE. Intra uterine growth restriction- genetic causes and consequences, Semin Fetal Neonatal Med 2004;9:371-78

Narendra M. Randhir P. Jaideep M et al. Maternal-Fetal work up and Management in Intrauterine Growth Restriction.Donald School Journal in Obstetrics and Gynecology ,October December 2010;4:427-432

Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K. Doppler studies in Fetal Hypoxemic hypoxia in Placental and Fetal Doppler. The Parthenon Publishing Group. N.Y London 2000 p.67-87

Ott WJ, Keevaluation of the relationship between amniotic fluid volume and perinatal outcome Arn J Obstet Gynecol 2005;192:1803-9

Palloto E, Kilbride H. Perinatal outcomes and later implications of intrauterine growth restriction. Clin Obstet Gynecol 2006;49(2):257-69

- Pardo I, Geloneze B, Tambascia MA et al. Hyperadiponectinemia in newborns. Relationship with leptin levels and birth weight. *Obes.Res* 2004;12:521-4
- Rashid A-The Inter-Relationship Between Growth Hormone, IGF-1, and Cancer, 2000)
- Regnault TRH, Calanb HL, parket TA et al.Placental development in normal and compromised pregnancies,2002;23:Supplement A:S119-S129
- Resnik R. Intrauterine Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 2002;99:490-6
- Reuss ML, Rudolph AM. Distribution and recirculation of umbilical and systemic venous blood flow in fetal lambs during hypoxia. *J Dev Physiol* 1980;2:71–84
- Rodesch F, Simon P, Donner C et al. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy . *Obstet Gynecol* 1992;80:283-85
- Robert V Farese, J. Cholesterol metabolism and embryogenesis. *Trends in Genetics* 115-120, 1 March 1998
- Rotmensch S, Lev S, Kovo M et al. Effect of betamethasone administration on fetal heart rate tracing, a blinded longitudinal study. *Fet Diagn Ther* 2005;20:371-6
- Rudolph AM. The fetal circulation and its response to stress. *J Dev Physiol.*1984;6:11-9
- Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW et al. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long term morbidity in early preterm growth restricted infants, *Obstet Gynecol* 2001;954-960.
- Sheridon C. Intrauterine growth restriction- diagnosis and management. *Aust Fam Physician* 2005;34:717-23
- Shibata E, R. W. Powers, A. Rajakumar et al., “Angiotensin II decreases system A amino acid transporter activity in human placental villous fragments through AT1 receptor activation,” *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, vol. 291, no. 5, pp. E1009–E1016, 2006.

Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal Growth Retardation. Associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:547-55

Srividhya Sankaran , Aetiology And Pathogenesis of IUGR, *Best Practice And Research Clinical Obstetrics And Gynecology* 23(2009) 765-777

Srividhya Sankaran, MRCOG (Subspecialist Trainee in Maternal–Fetal Medicine), Aetiology and Pathogenesis of IUGR, 2009;765-767

Strid H, Bucht E, Jansson T, Wennergren M, Powell T. ATP-dependent Ca²⁺ transport across basal membrane of human syncytiotrophoblast in pregnancies complicated by diabetes or intrauterine growth restriction. *Placenta* 2003;24:445e52

Strobino DM, Ensminger ME, Kim YJ, Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *Am J Epidemiol*. 1995;142:504-14

Tabano S, Alvino G, Antonazzo P, Grati FR, Miozzo M & Cetin I (2006). Placental LPL gene expression is increased in severe intrauterine growth-restricted pregnancies. *Pediatr Res* 59, 250–253.

Tchirikov M, Eisermann K, Rybakowski C, Schroder HJ. Doppler ultrasound evaluation of ductus venosus blood flow during acute hypoxemia in fetal lambs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11: 426–31

Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Snijders RJ, Felton CV, McGregor AM. Thyroid function in small for gestational age fetuses. *Obstet Gynecol*. 1991;77:701–706.

Trudinger B, Beutler L, Wang J. Placental vascular disease causes a fetal acute inflammatory cytokine and chemokine response. *J Soc Gynecol invest* 2000;6:185A(Abstract)

Vaessen N, Janssen JA, Heutlink P, et al. Association between genetic variation in the gene of insulin-like growth factor-1 and low birth weight. *Lancet* 359:1036,2002

Vehaskari VM, Aviles DH and Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney int*. 2001;59:238-245

Von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-fast C, et al. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2013;208(2):130-6

Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension. Lancet 2000;355:87-99

Wolfe HM, Gross TL. Increased risk to the growth retarded fetus, P.111. In Gross TM, Socol RJ (eds): Intrauterine growth restriction. Year book Medical Publishers. Chicago, 1989

World Health Organization. Report of a Scientific Group on Health Statistics Methodology Retarded To Perinatal Events, Document ICD/PE/74.4:1-32, 1974

Ylppo A, Zur Physiologie, Klinik and Zum Schicksal der Fruhgeborenen. Ztschr Kinderh 1920;24:1-3

Yu VY, Upadhyay A. Neonatal management of the growth restricted infant. Semin Fetal Neonatal Med 2004;9:403-9

Καρπάθιος Σ.Ε. Βασική Μαιευτική και Περιγεννητική Ιατρική, 1999

Μαμόπουλος Μ, Φαρμακίδης Γ. Εμβρυομητρική ιατρική, 1996)

Νικολαΐδης Κ, Μακρυδήμας Γ, Λώλης Δ. Προγεννητική διάγνωση και θεραπεία, 1999

Σαλαμαλέκης Ε. Ειδικά θέματα Εμβρυομητρικής ιατρικής, 2001

Τζεβελέκης Φ, Τσολακίδης Δ. Υπερηχογραφική αξιολόγηση της ανάπτυξης του εμβρύου . Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία 2005;17:172-178

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ΕΥΑ είναι ένα σημαντικό πρόβλημα στην περιγεννητική ιατρική και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αποτελεί κλινικό δίλημμα εξαιτίας των διαφόρων αιτιών που μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη του εμβρύου. Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στην υπερηχογραφική παρακολούθηση του εμβρύου για να υπάρχει μετέπειτα η όσον το δυνατόν καλύτερη αντιμετώπιση της κύησης και του νεογνού.

Σκοπος-Υλικό: Σκοπός της παρούσας ανασκοπικής μελέτης είναι να διερευνηθεί αναλυτικά η αιτιοπαθογένεια, ο επιπολασμός και η διάγνωση των IUGR εμβρύων. Απαραίτητο είναι να γίνει διαχωρισμός των χαμηλού βάρους νεογνών που είναι πρόωρα αλλά έχουν φυσιολογική ανάπτυξη από εκείνα που δεν μπόρεσαν να πετύχουν το μέγεθος που αντιστοιχεί στην ηλικία της κύησής τους. Το υλικό που χρησιμοποιήθηκε είναι κυρίως από ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως η PubMed και Google Scholar και τα άρθρα κυρίως είναι ξενόγλωσσα.

Αποτελέσματα: Στην ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη η μειωμένη διείσδυση της τροφοβλάστης στις σπειροειδείς αρτηρίες έχει ως αποτέλεσμα την πλακουντιακή ισχαιμία. Επίσης, ο αυξητικός παράγοντας VEGF του πλακούντα ελαττώνεται ενώ ο PLGF αυξάνεται. Η συγκέντρωση της ANG-2 ελαττώνεται. Από μελέτες που έγιναν βρέθηκε ότι τα επίπεδα των ορμονών λεπτίνη, αντιπονεκτίνη και γκρελίνη μειώνονται όπως επίσης και οι IGF-I και IGF-II. Σε καταστάσεις υποθρεψίας, ή πλακουντιακής ανεπάρκειας επηρεάζεται η μεταφορά των θρεπτικών συστατικών από τον πλακούντα στο έμβρυο. Τα περισσότερα IUGR έμβρυα είναι υπογλυκαιμικά, υποινσουλιναϊμικά και σε σοβαρού βαθμού ΕΥΑ, υποξαιμικά. Το προφίλ των αμινοξέων τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο διαταράσσεται και η δραστηριότητα του συστήματος A για τη μεταφορά των απαραίτητων και μη αμινοξέων είναι ελαττωμένη. Η μεταφορά ιόντων Na/K ελαττώνεται. Σε IUGR έμβρυα μετά από ομφαλιδοπαρακέντηση έχει υπερτριγλυκεριναιμία λόγω μειωμένης χρήσης τους ή λόγω της διαταραγμένης οξειδωσης των λιπιδίων. Τα σοβαρού βαθμού IUGR έμβρυα είναι θρομβοκυτταροπενικά και λευκοπενικά λόγω εμβρυϊκής υποξίας ή ανεπάρκειας θρεπτικών συστατικών. Παρατηρείται επίσης καταναλωτική βλάβη του ηπατικού μηχανισμού. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα ηπατικά ένζυμα GT και LDH είναι αυξημένα στην ΕΥΑ ενώ τα IUGR έμβρυα έχουν διαφορετικό ορμονολογικό προφίλ όσον αφορά στις θυρεοειδικές και επινεφριδιακές ορμόνες καθώς υπάρχει αύξηση της TSH και μείωση των T3, TT4 και FT4 λόγω υποξαιμίας και οξειδωσης του εμβρύου. Η CRH και η κορτιζόλη αυξάνονται σαν αντιρροπιστικός μηχανισμός να καταπολεμηθεί η υπογλυκαιμία. Τέλος, έχει βρεθεί από πρόσφατες μελέτες ότι υπάρχουν απώτερες νεογνικές επιπλοκές όπως η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και παχυσαρκία σε έμβρυα με ΕΥΑ.

Συμπεράσματα: Η λειτουργική ικανότητα του πλακούντα σε κύσεις υψηλού κινδύνου, εξαρτάται από τη δυναμική ισορροπία μεταξύ της αντίδρασης των λαχνών

στην ισχαιμία, του βαθμού της συνυπάρχουσας υπέρτασης και της βαρύτητας των συνοδών παθολογικών καταστάσεων. Η μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια επηρεάζει την μεταφορά των θρεπτικών συστατικών καθώς και την έκφραση των υποδοχέων του και η μεταβολική, βιοχημική, αιματολογική και ενδοκρινική εικόνα του εμβρύου μεταβάλλεται. Σε περιπτώσεις ΕΥΑ το πιο σημαντικό είναι να υπάρξει μια έγκαιρη διάγνωση του IUGR εμβρύου καθώς και ο ακριβής διαχωρισμός του από τα νεογνά χαμηλού βάρους αλλά με φυσιολογική ανάπτυξη. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση τέτοιων κύσεων θα μειώσει την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

SUMMARY

Introduction: Intrauterine growth restriction is an important problem in perinatal medicine and it is associated with increased perinatal mortality and morbidity. Several causes can influence fetal growth and that, is a clinical quandary for medicine. Diagnosis of IUGR is mainly based in sonographic monitoring in order to have the best perinatal result for the pregnancy and the fetus.

Aims and Scope: The aim of this retrospective study is to investigate analytically the causes, the pathogenesis and the way of diagnosing an IUGR fetus as well as the way of treatment and the postnatal management. The importance of customized fetal growth charts, the distinction of symmetric vs. asymmetric IUGR and the distinguish from the SGA fetus are highlighted. The references are mainly from electronic databases such as Pubmed and Google scholar. The articles are basically foreign.

Results: The reduced penetration of trophoblast in the spiral arteries in intrauterine growth restriction leads to placental ischemia. Moreover, the placenta growth factor VEGF is reduced in contrast to the PLGF that it increases. The concentration of Ang-2 is also reduced. Previous studies have shown that leptin, adiponectin and ghrelin are reduced as well as the insulin-like growth factors IGF-I and IGF-2. In intrauterine malnutrition or placental insufficiency the transfer of placental nutrients is influenced negatively. Most of IUGR fetuses are hypoglycemic, hypo insulinemic and in serious IUGR are hypoxic. The mother/fetal aminoacid profile is disturbed and the activity of System A for the essential aminoacids transfer is reduced. The ions transfer Na/K is also reduced. Many studies after the use of cordocentesis have shown that IUGR fetuses are hypertriglyceridemic because of the reduced use of triglyceridia or the impaired lipids oxidation. Serious IUGR fetuses are thrombocytopenic and leukopenic because of the fetal hypoxia or the nutrients insufficiency. There are also observed coagulopathies. Recent studies have shown, that the hepatic enzymes such as GT and LDH are increased in intrauterine growth restriction and the IUGR fetuses endocrine profile as far as thyroid and adrenals is concerned, is impaired. TSH is increased and T3, TT4 and FT4 are reduced. CRH and cortisol are increased because of the hypoglycemia. Final, there are many subsequent neonate complications such as type 2 diabetes and obesity.

Conclusions: The placental functional capacity in high risk pregnancies depends on the dynamic balance between the response of trophoblast in hypoxia, the grade of hypertension and the gravity of other pathological conditions. Uteroplacental insufficiency influences the nutrients transfer and the metabolic, endocrine and hematologic fetal profile is impaired. The most important in intrauterine growth restriction is the timely diagnosis of the IUGR fetus and the distinguish between the IUGR and SGA fetus. All these will reduce the perinatal mortality and morbidity.

