

# *Hipotrofia wewnątrzmaciczna*

*Następstwa endokrynologiczne*

*Insulinooporność i aspekt*

*ginekologiczny*

*Dr n.med. AlicjaKorpysz*

IUGR (*intrauterine growth retardation*)

# DEFINICJA

SGA (*small for gestational age*)

zbyt niska masa/i lub długość urodzeniowa ( $< -2$  SD) w stosunku do wieku ciążowego, dla płci i populacji.

IUGR -wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu.

SGA- stan niedoboru masy i/lub długości ciała noworodka dla wieku ciążowego (może być konstytucjonalny).

SGA nie jest synonimem upośledzenia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (IUGR) .

# Przyczyny

- Matczyne : TORCH, niedotlenie (wady serca, płuc, niedokrwistość), nadciśnienie, choroby nerek, używki itd.
- Łożyskowe: przodujące, przedwcześnie oddzielone, dwupłatowe, zawał, martwica, błoniasty przyczep pepowiny, naczyńskiak itd
- Płodowe: SRS, Down, Turner itd

# Przyczyny - genetyka

*.Aberation chromosomal – Turner*

*.Copy number variant*

*.Gene requence variant ( missens..)*

*.DNA metylation :*

*SRS, Temple, IMAGE*

*-Histone modyfication:*

*metylation, acetylation, phosphorylation, ubiquitination*

*-lncRNA : non coding RNA*

*-MiRNA : non translation*

# Przyczyny

- *H19- IGF2*↓ ( region ICR1-chromosom 11) / (epigenetyka-hypometylacja)- SRS
- *HMAGA2-PLAG1-IGF2 promotor3- SRS*  
(*HMAGA-2 -DNA binding protein high -mobility group AT-hook 2*) chr 12- *IGF2*  
(*PLAG1-pleomorphic adenoma gene 1*)- chr 8-wzrastanie komórek
- *GRB10 (growth receptor binding protein)*- ↓sygnał receptora insuliny i receptora IGF1
- *ALS (acid-labile subunit)* -proteina -okres półtrwania IGF1
- *INS VNTR*- insulina i a także *IRS-1, PPAR $\gamma$ , ACE*
- *CDKN1C (cyclin dependent kinase inhibitor 1C)* – chr 11 proliferacja komórek (  $\beta$  trzustki)

# Problemy Endokrynologiczne

- Niedobór wzrostu
- Wczesne i dynamiczne dojrzewanie/ Nie przedwczesne
- Insulinooporność, grupa ryzyka DT2
- Adrenarche praecox, PCO

# Niedobór wzrostu

13%- „non catch up growth” HT < -2 SDS

Przyczyny:

- ↓ GH, IGF1 N,IGFBP3 N (SNP częściowe)-rzadko
- GH N,↓IGF1,↓IGFBP3 (↓ wrażliwości na GH)
- ↑GH↑ IGF1 (↓wrażliwości na IGF1)

TERAPIA GH – dawka 0,035 mg/kg/d

.Monitor: GV, IGF1, HOMA IR, HbA1C, TSH FT4

.Odpowiedz: HT, wiek, MPH, dawka GH,  
ch współistniejące, WK -dojrzewanie

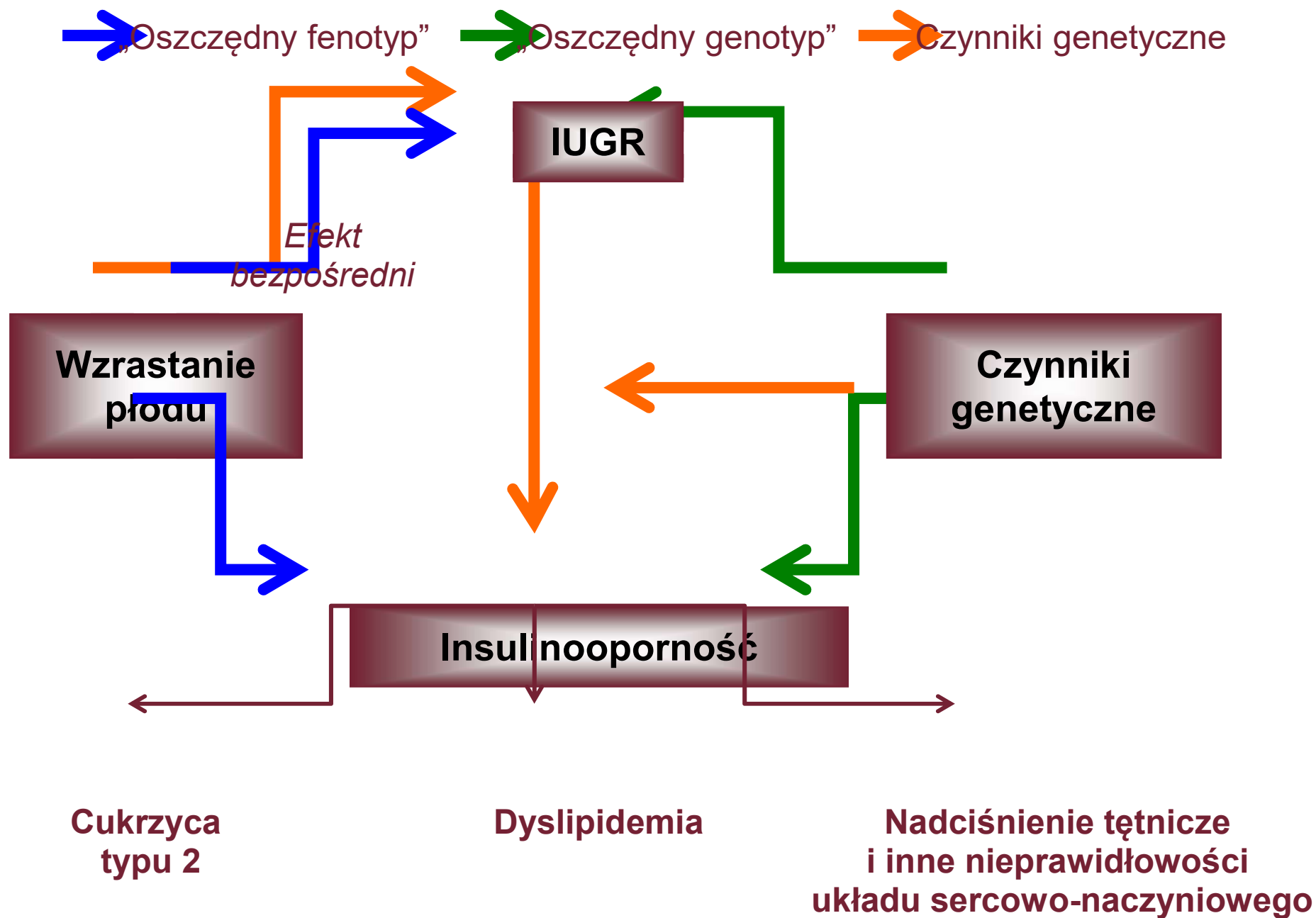
# Dojrzewanie

Wczesne ! Uwaga nie przedwczesne !

Wczesne i progresywne dojrzewanie (awansowanie wieku kostnego) stanowi ograniczenie predykcji wzrostu.

Jeżeli uruchomienie dojrzewania następuje przy  $HT < -2SD$  konieczne jest dołączenie do terapii GH  
- analogu GnRH

# INSULINOOPORNOŚĆ



# Insulinooporność

## Przyczyny

- Hipoteza „oszczędny fenotyp”

- Hipoteza „przetrwania”

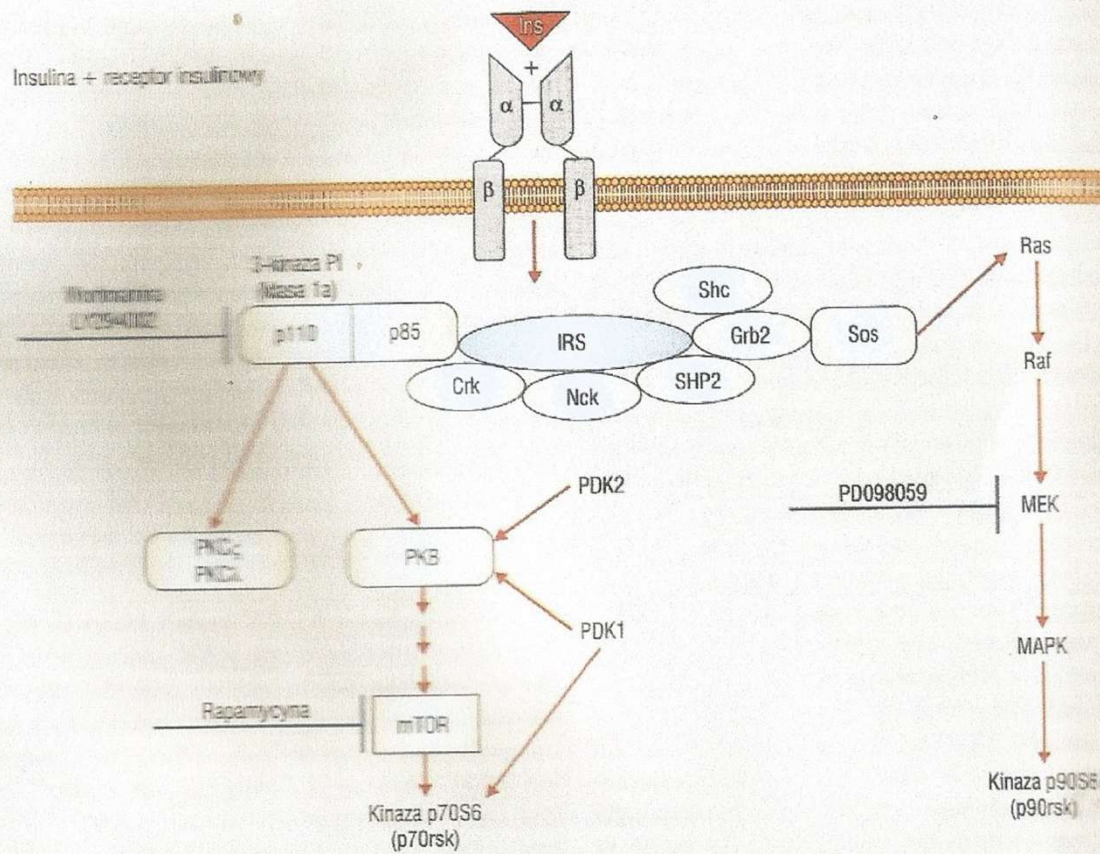
(zab fosforylacja kinazy tyrozynowej receptora insuliny-  
↓ GLUT4- mięśnie i tkanka tłuszczowa)

- Mutacje:

*INS VNTR, IGF-1 ; PPAR -  $\gamma$ 2/ Pro 12 Ala (peroxime proliferator-activated receptor); ACE I/D (angiotensin I-converting enzyme); CDKN1C(cyclin-dependent kinaze inhibitor1c);glukokinaza*

- „catch up growth” ( $\uparrow$ IGF1)

Insulina + receptor insuliniowy



# Insulinooporność

## Przyczyny

Epigenetyczna regulacja:

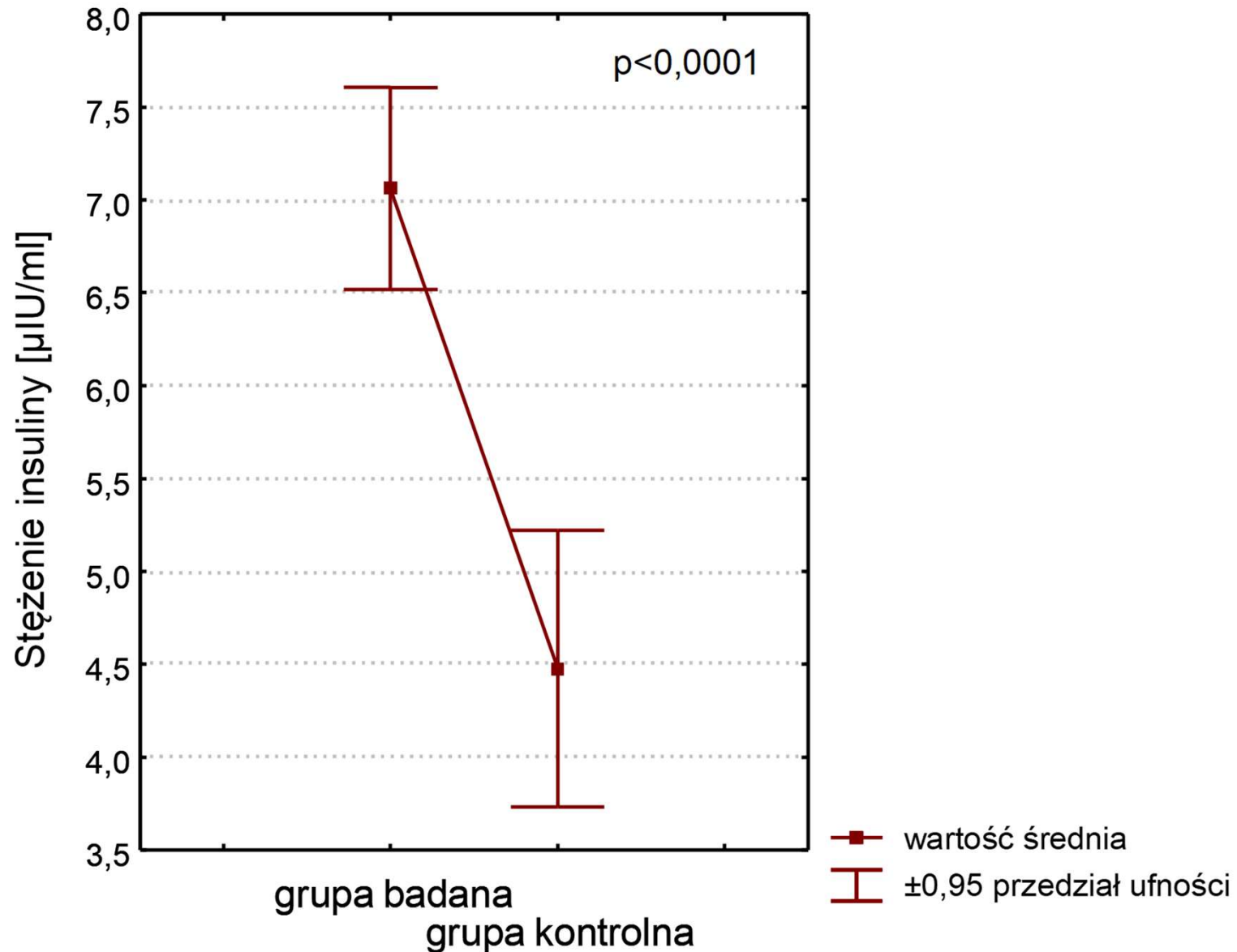
- Stres oxydacyjny matki: niedożywienie- niedotlenienie
- Hypermetylacja - koaktywatora -1 $\alpha$  (*peroxime proliferator- activated receptor  $\gamma$ -coactivator -1 $\alpha$  PGC-1 $\alpha$* )-  $\downarrow$ sygnału PPAR $\delta$ / PGC-1 $\alpha$   $\downarrow$  utylizacji glukozy w komórce- $\downarrow$ GLUT4.
- $\downarrow$ eksprcja p53 /IGFBP3 sygnału IGFBP3/IGF-1/IRS-1/Akt w tkankach obwodowych (“catch up”)

# Insulinooporność

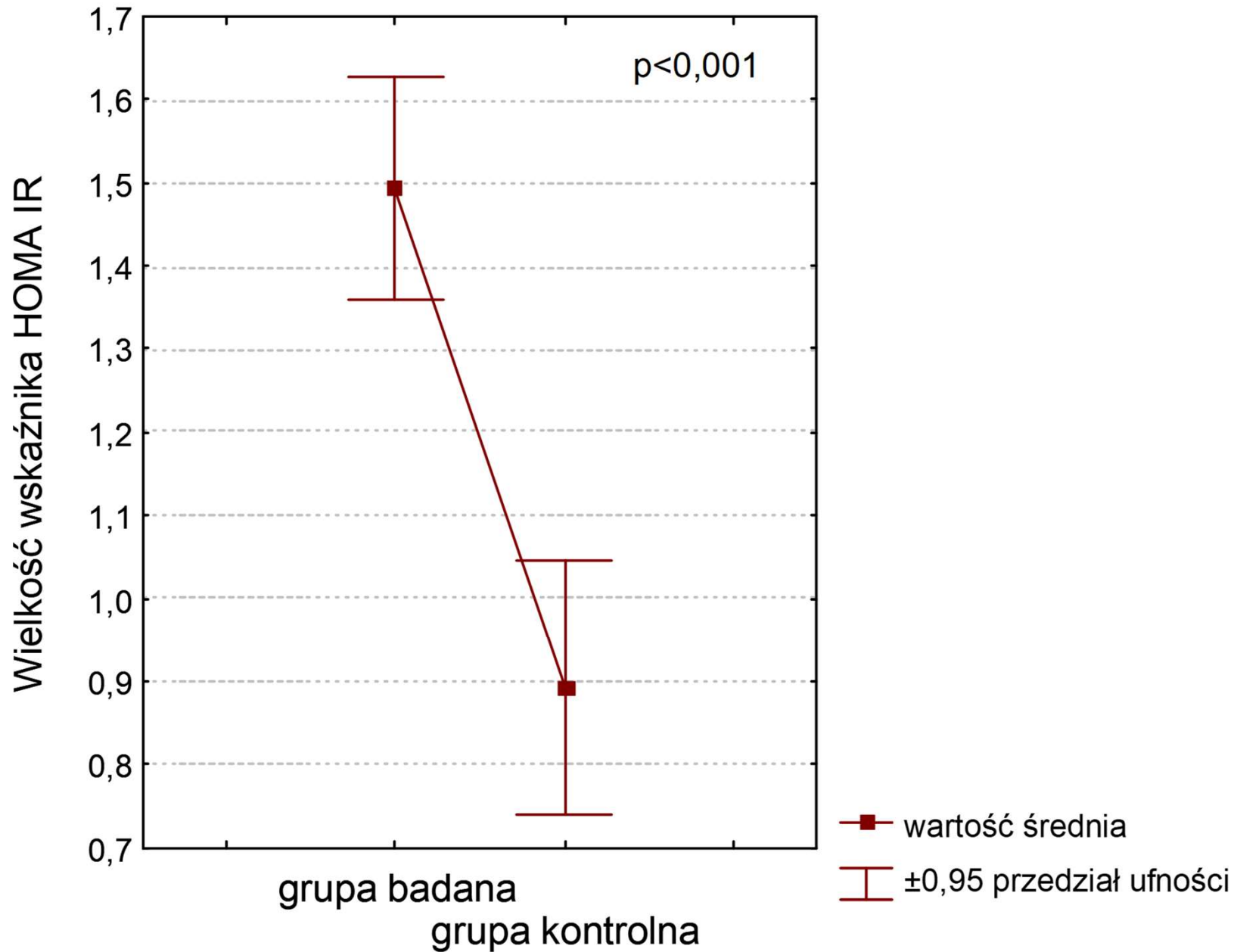
## Centralna insulinooporność

- ↓ podjednostki PI3K (phosphoinositide 3-kinazy- p110β) i ↑ fosforylacji IRS-1 w jądrze łukowatym (*arcuate nucleus ARC*) podwzgórza w okresie „catch up growth”
- ↑ ekspresji genu kodującego fosfatazę tyrozyny 1B (*PTP 1B*) w podwzgórzu

# Stężenia insuliny na czczo w grupie badanej i kontrolnej



# Wartość wskaźnika HOMA IR w grupie badanej i kontrolnej



# Insulinoporność

**Niskie BMI a**

↑HOMA IR, Hipercholesterolemia

↑Leptyny ↓Adiponektyny

•OGTT -nieprawidłowa tolerancja węglowodanów

Dieta niskokaloryczna pomimo skąpej tkanki tłuszczowej!

•METFORMINA !!!

często w trakcie terapii GH

# PCO

Genetyka, epigenetyka, tryb życia

Bardzo często gdy - „Catch up” =

↑IGF1=Insulinooporność=↑LH=↑Androgenów

Adrenarche praecox- obs w kierunku:

PCO

Leczenie PCO:

Spirinolacton, Pioglitazon, Metformina  
(SPIOMET)

# Ibanez (1998)

*.Pronounced adrenarche with precocious pubarche (PP) in girls has been associated with hyperinsulinism and subsequent functional ovarian hyperandrogenism (FOH). Recently, pronounced adrenarche and insulin resistance have each been related to low birth weight.*

*.These findings corroborate the hypothesis that the frequent concurrence of PP (with pronounced adrenarche), FOH, and hyperinsulinemia in girls may result from a common early origin (low birth weight serving as a marker), rather than from a direct interrelationship later in life.*

# Ibanez (2001)

*In girls who presented with precocious pubarche, hyperinsulinemia and dyslipidemia were related to both low birth weight and INS VNTR class I alleles. A similar interaction between genotype and intrauterine growth restraint may underline other reported links between low birth weight and adulthood disease risk*

# Sadrzadeh (2003)

*.Few studies have investigated the association between subfertility in women and factors in early life such as birth weight and age at menarche, and most have produced contradictory results.*

*.The fetal origins hypothesis, the association between intrauterine growth retardation and disease in adult life, could not be confirmed, though a relationship between timing of menarche and PCOS and a diminished ovarian reserve was identified. Further investigation of the effect of birth weight on fertility outcome in a prospective setting is strongly advised.*

# Ibanez (2008)

*.We studied whether prenatal growth relates also to ovarian size and polycystic ovary (PCO) morphology in nonobese adolescents and young women with ovarian androgen excess.*

*.The ovarian size and the development of a PCO morphology in nonobese adolescents and young women with ovarian androgen excess relate to prenatal growth. These findings indicate that there are two subgroups of nonobese patients with ovarian androgen excess: one with a normal birth weight distribution and with PCO, and one with lower birth weights and without PCO.*

# Meuwese (2010)

*.The long-term effects of perinatal growth and corticosteroid exposure on adrenal steroid concentrations in adults born very preterm are uncertain.*

*.Young adults born very preterm show elevated adrenal androgens, particularly when born small for gestational age.*

# Fruzzetti (2015)

*Low birth weight may influence the appearance of hyperandrogenism and insulin resistance in portion of adolescents with PCOS, but only 9% of the adolescents with PCOS in this study were SGA.*

*In the majority of adolescents with PCOS hyperinsulinemia and hyperandrogenism are related to factors other than birth weight alone.*

# Konkluzja

Dzieci z SGA stanowią grupę ryzyka zespołu metabolicznego typu X w wieku dorosłym .

Insulinoporność może wiązać się z hiperandrogenizacją i zespołem PCO u dorosłych z IUGR, choć nie jest to zjawisko wiodące.