

Παράγοντες συσχετιζόμενοι με την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη

Ευριδίκη Πατελάρου

Νοσηλεύτρια ΠΕ RN Msc/MPH, Υποψήφιος Διδάκτορας του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο, Κρήτη

Κωνσταντίνος Βαρδαβάς

Νοσηλεύτης TE RN Msc/MPH, Υποψήφιος Διδάκτορας του Faculty of Health, Medicine and Life Science του Maastricht University, Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής, Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η περίοδος της εγκυμοσύνης διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου και ακολούθως στη μετέπειτα ανάπτυξη του ατόμου. Ως υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη χαρακτηρίζεται η παθολογική κατάσταση, η οποία δεν επιτρέπει την ολοκληρωμένη ανάπτυξη του εμβρύου. Σκοπό της παρούσης εργασίας αποτελεί η καταγραφή των βασικότερων παραγόντων (περιβαλλοντικών, διατροφικών και γενετικών) που έχουν συσχετιστεί με την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη μέσα από το σύνολο των ερευνητικών εργασιών που μελετήθηκαν. Τα ευρήματα αποδεικνύουν ότι η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη έχει συσχετιστεί με πολλούς παράγοντες, η έκθεση στους οποίους δύνανται να επηρεάσει την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου αλλά και το τελικό αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης. Παράλληλα, από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι πολλά ερευνητικά ερωτήματα παραμέ-

Factors related to intrauterine growth restriction

Evridiki Patelarou

RN Msc/MPH, PhD candidate, Faculty of Nursing, University of Athens, Greece, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete

Constantine Vardavas

RN Msc/MPH, PhD candidate, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, the Netherlands, Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete, Greece

University General Hospital of Heraklion, Crete

ABSTRACT The period of gestation plays a very important role in both intrauterine and later childhood development. One possible negative outcome, intrauterine growth restriction (IUGR), is the pathological situation in which complete fetal growth is not permitted. The purpose of this article is to locate and note the basic factors (environmental, nutritional and genetical) that have been correlated with IUGR, through an extensive literature search. Findings have proven that IUGR is related to a number of factors, exposure to which may affect not only fetal development but also the actual pregnancy outcome in whole. In parallel one can also deduct, from existing scientific knowledge, that a number of questions remain vague and unanswered. Taking the above into account, we conclude that more research in this specific field is imperative, and should be focused on developing strategies for the prevention, diagnosis and treatment

νουν ασαφή και αδιευκρίνιστα. Συμπεραίνουμε, λοιπόν, ότι η πραγματοποίηση περαιτέρω μελετών στο συγκεκριμένο ερευνητικό πεδίο είναι απαραίτητη με στόχο την ανάπτυξη προληπτικής, διαγνωστικής και θεραπευτικής στρατηγικής για την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη ώστε να διασφαλιστεί όσο γίνεται η υγεία των μελλοντικών γενεών.

Λέξεις-κλειδιά:

- Υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη
- Διατροφή • Περιβαλλοντικοί παράγοντες
- Γενετικοί παράγοντες • Λεπτίνη • Εγκυμοσύνη

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Ευριδίκη Πατελάρου

Αγγ. Σικελιανού 10, 714 14 Αγία Μαρίνα, Ηράκλειο, Κρήτη

Τηλ. 2810-261 378, 6974 598 864

E-mail: patelarou@edu.med.uoc.gr

of IUGR so as to secure the health and development of future generations.

Key words:

- Intrauterine growth restriction
- Nutrition • Environmental factors
- Genetic factors • Leptin • Pregnancy

Corresponding author

Evridiki Patelarou

10 Agg. Sikelianou street, GR-714 14 Agia Marina, Heraklion, Crete

Tel. +30 2810-261 378, 6974 598 864

E-mail: patelarou@edu.med.uoc.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περίοδος της εγκυμοσύνης διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου και ακολούθως στη 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 Ως υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου χαρακτηρίζεται η παθολογική κατάσταση, η οποία δεν επιτρέπει την ολοκληρωμένη ανάπτυξη του εμβρύου και πιο συγκεκριμένα, ένα νεογνό εντάσσεται στην κατηγορία αυτή όταν το βάρος γέννησής του είναι μικρότερο από τη 10η ποσοστιαία μονάδα για μια συγκεκριμένη εβδομάδα κύησης σύμφωνα με αντίστοιχα πληθυσμιακά πρότυπα.²

Είναι ευρύτερα αποδεκτό ότι η έκθεση σε περιβαλλοντικούς τοξικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της κύησης δύναται να επηρεάσει την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου αλλά και την τελική έκβαση της εγκυμοσύνης. Η επίπτωση της υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης υπολογίζεται περίπου σε 5% στον γενικό

πληθυσμό,³ αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας και σχετίζεται με υπολειπόμενη ανάπτυξη στην εφηβική και ενήλικη ζωή.^{4,5}

Σκοπός της εργασίας ήταν η καταγραφή των βασικότερων παραγόντων (περιβαλλοντικών, διατροφικών και γενετικών) που έχουν συσχετιστεί με την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου μέσα από το σύνολο των ερευνητικών εργασιών που μελετήθηκαν. Ακολουθεί συνοπτική αναφορά τόσο σε παράγοντες που έχει αποδειχθεί ότι προάγουν την παραπάνω κατάσταση (γενετικοί, περιβαλλοντικοί, διατροφικοί) αλλά και σε παράγοντες που τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντιφατικά, με κύριο σκοπό να αναδείξουμε πιθανά μελλοντικά πεδία ερευνητικής εργασίας για τους επαγγελματίες υγείας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με πρωταρχικό σκοπό την εύρεση των βασικότερων παραγόντων που έχουν συσχετιστεί με την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη

ξη και όχι την εκτενή περιγραφή και ανάλυση των παραγόντων αυτών. Κυριότερες βάσεις για αναζήτηση της πληροφορίας αποτέλεσαν οι PUBMED & SCOPUS με συνδυασμούς των ακολούθων λέξεων κλειδιών: intra-uterine growth restriction, intrauterine growth retardation, small for gestational age, low birth weight, exposure, nutrition, nutritional status, maternal smoking, smoking, prenatal exposure, PCB's, DBP'S, air pollution, particulate matter, pesticides, drugs. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε λεπτομερής έλεγχος των βιβλιογραφικών αναφορών των επιλεγμένων άρθρων που προέκυψαν από την ανασκόπηση και το αποτέλεσμα της αναζήτησης ήταν να βρεθούν ερευνητικά άρθρα και ανασκοπήσεις που αφορούν παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη των εμβρύων.

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Το βάρος γέννησης αντικατοπτρίζει την εμβρυική ανάπτυξη και έχει αναγνωριστεί διεθνώς ως δείκτης περιγεννητικής και νεογνικής ανάπτυξης αλλά και προγνωστικός δείκτης πιθανής μελλοντικής εκδήλωσης διαφόρων νόσων όπως καρδιαγγειακή νόσος και διαβήτη στη μετέπειτα ζωή.^{6,7} Το χαμηλό βάρος γέννησης προσδιορίζεται αδρά – το σταθερό κριτήριο για βάρος γέννησης μικρότερο των 2.500 g δεν συνυπολογίζει τη διαφορετική πληθυσμιακή κατανομή όσον αφορά το βάρος γέννησης σε κάθε τόπο.⁸ Ως υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη ορίζεται το βάρος γέννησης μικρότερο από τη 10η ποσοστιαία μονάδα για μια συγκεκριμένη εβδομάδα κύησης σύμφωνα με αντίστοιχα πληθυσμιακά στάνταρ.⁹ Ως μικρό σε ανάπτυξη νεογνό ως προς την εβδομάδα κύησης ορίζεται το βάρος γέννησης το οποίο είναι κάτω από την 5η ποσοστιαία μονάδα σε σχέση με νεογνά της ίδιας ηλικίας κύησης στον πληθυσμό αναφοράς. Εν τούτοις, η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη δεν μπορεί να προσδιοριστεί με βάση το «μικρό» για την εβδομάδα κύησης νεογνό, αφού ο προσδιορισμός αυτός στις μέρες μας παραβλέπει το εγγενές δυναμικό ανάπτυξης του εμβρύου, χωρίς να διαχωρίζει τα παθολογικά υπολειπόμενα στην ανάπτυξη νεογνά από τα «φυσιολογικά» υπολειπόμενα βάσει περιβάλλοντος και γενετικού υπόβαθρου. Για να μπορεί κανείς να εκτιμήσει την ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη θα πρέπει να μελετήσει το βάρος γέννησης του εμβρύου

λαμβάνοντας υπόψη το δυναμικό δυναμικό ανάπτυξης του κάθε εμβρύου ξεχωριστά.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος στις μέρες μας αποτελεί μέθοδο εκλογής (gold standard) τόσο για το προσδιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου (βιομετρία) όσο και της ποσότητας του αμνιακού υγρού στον εμβρυικό σάκο, στοχεύοντας στην ολοκληρωμένη παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου.¹⁰ Ολοκληρώνοντας, η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου, χωρίζεται σε δυο ευρύτερες κατηγορίες, σε συμμετρική και ασύμμετρη. Η συμμετρική εμφανίζεται στο 1ο και 2ο τρίμηνο της κύησης και αναφέρεται σε αναλογικά μειωμένη ανάπτυξη του εμβρύου, ενώ η ασύμμετρη παρουσιάζεται σε ανεπαρκώς οξυγονωμένα έμβρυα στο 3ο τρίμηνο της κύησης λόγω ανεπάρκειας του πλακούντα και χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη των ζωτικών οργάνων (καρδιά, εγκέφαλος) εις βάρος των υπολοίπων (ήπαρ, μύες, λιπώδης ιστός).¹¹ Τα αίτια στη συμμετρική υπολειπόμενη ανάπτυξη μπορεί να σχετίζονται με τη μητέρα, τον πλακούντα ή και με το έμβρυο.

ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ-ΓΕΝΙΚΑ

Από τη μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας προκύπτει ότι η ενδομήτρια ανάπτυξη έχει συσχετιστεί με πληθώρα παραγόντων όπως: γενετικοί παράγοντες, διατροφικοί (η διατροφή της μητέρας στην περίοδο της κύησης,^{6,12,13} η χρήση διαφόρων φαρμάκων και η κατάχρηση αλκοόλ¹⁴ και ναρκωτικών ουσιών στην περίοδο αυτή, καθώς και η έκθεση σε μόνιμους εμβρυοτοξικούς και περιβαλλοντικούς ρύπους [τα οργανοχλωριωμένα παράγωγα, τα βαρέα μέταλλα, τα παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού, τα αερογενή σωματίδια και ο καπνός του τσιγάρου (παθητικά και ενεργητικά)].¹⁵

Η έκθεση της μητέρας στην περίοδο της εγκυμοσύνης στους παραπάνω παράγοντες έχει αρνητικές επιπτώσεις όσον αφορά το αποτέλεσμα της κύησης. Συγκεκριμένα, η ανάπτυξη διαφόρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών (λόγω των παραπάνω εκθέσεων) έχει ως αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική διαμόρφωση και λειτουργία του πλακούντα, την ανεπαρκή παροχή όλων των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου στο έμβρυο αλλά και ταυτόχρονα τη μειωμένη ικανότητα του εμβρύου να χρησιμοποιήσει τα θρεπτικά συστατικά που του παρέχονται. Οι αρνητικές συνέπειες εκδηλώνονται βραχυπρόθεσμα αμέσως μετά τη γέννηση, αλλά και μακροπρόθεσμα στην περιγεννητική περίοδο, την παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή.²

ΠΑΡΟΧΗ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Πιο αναλυτικά, ο καθορισμός της ενδομήτρια ανάπτυξης του εμβρύου έχει αρχικά γενετική βάση, όμως δεύτερη βασική συνιστώσα αποτελεί η ολοκληρωμένη και επαρκής κάλυψη του εμβρύου με όλα τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένου και του οξυγόνου.¹ Η παροχή όλων των θρεπτικών συστατικών στη μητέρα και συνεκδοχικά στο έμβρυο εξασφαλίζεται μέσω της ισορροπημένης διατροφής στην περίοδο της εγκυμοσύνης. Η διατροφή της μητέρας διαδραματίζει τον πιο σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του πλακούντα και ακολούθως στην ανάπτυξη του εμβρύου, που έχει ως αποτέλεσμα την παροχή στο έμβρυο όλων των απαραίτητων μικροστοιχείων που αποτελούν και τα βασικά μέταλλα για τη σωστή διαμόρφωση και κατασκευή των οστών όπως το ασβέστιο, ο φώσφορος, το μαγνήσιο και ο σίδηρος.¹⁶ Τόσο η ανεπαρκής όσο και η υπερβολική παροχή θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο έχει συσχετιστεί με υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη,¹⁷ με βραχυπρόθεσμες αλλά και μακροπρόθεσμες συνέπειες στην ανάπτυξη του εμβρύου.¹⁸ Όσον αφορά τη χρήση φαρμάκων και ναρκωτικών ουσιών στην περίοδο της εγκυμοσύνης έχουν γίνει συσχετίσεις με πιθανή αρνητική έκβαση στην εγκυμοσύνη, αλλά η επίδρασή τους στην ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου παραμένει αδιευκρίνιστη και η αιτιολογική συσχέτισή τους με την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Ανάμεσα στα κυριότερα φάρμακα που η χρήση τους έχει συσχετιστεί με το αποτέλεσμα της κύησης συγκαταλέγονται:¹⁹⁻²⁴ οι αναστολείς της ACE, οι βαρφαρίνες, το λίθιο, τα αντικαταθλιπτικά, οι τερακυκλίνες, οι καρβαμαζεπίνες, το αλκοόλ και η κοκαΐνη. Η κατανάλωση φαρμάκων συνίσταται σε έγκυες γυναίκες μόνο όταν αυτή είναι απολύτως αναγκαία και σε περιπτώσεις όπου το όφελος της θεραπείας θα είναι περισσότερο από το κόστος για την ανάπτυξη του εμβρύου. Παράλληλα, η κατανάλωση αλκοόλ και ναρκωτικών ουσιών σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αποφεύγονται.

ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΚΑΠΝΟ ΤΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ

Η έκθεση της εγκύου στον καπνό του τσιγάρου έχει ως αποτέλεσμα την αυτόματη έκθεσή της σε όλες τις τοξικές ουσίες που αυτός περιλαμβάνει και μπορεί να γίνει ενεργητικά αλλά και παθητικά μέσω του καπνού του τσιγάρου στο περιβάλλοντα χώρο. Ο καπνός του

τσιγάρου θεωρείται μεταφορέας 100 περίπου καρκινογόνων και τοξικών ουσιών. Περιλαμβάνει περισσότερα από 4000 χημικές ουσίες,⁴³ εκ των οποίων καρκινογόνες ή δηλητηριώδεις και περίπου 300 πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες. Ανάμεσα στις πιο σημαντικές τοξικές ουσίες συγκαταλέγονται η νικοτίνη και ο μεταβολίτης της η κοτινίνη, η ακετόνη, η αμμωνία, το αρσενικό, το βουτάνιο, το μονοξειδίο του άνθρακα, το κυάνιο, η φορμαλδεΐδη, ο μόλυβδος, η μεθανόλη, το πλώνιο, η ναφθαλίνη, το κάδμιο και το βενζο(α)πυρένιο.²⁵ Η έκθεση της εγκύου σε όλους αυτούς τους παράγοντες αποτελεί κοινό αίτιο υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης και έχει συσχετιστεί θετικά με την αρνητική έκβαση της εγκυμοσύνης και συγκεκριμένα με την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη.^{26,27} Επιπρόσθετα, η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη προσδιοριζόμενη βάσει ανθρωπομετρικών μετρήσεων στο έμβρυο (περίμετρος μέσης, κεφαλής) έδειξε θετική συσχέτιση με το κάπνισμα στην περίοδο της εγκυμοσύνης, ενώ βιολογικοί δείκτες έχουν μελετηθεί (για προσδιορισμό επιπέδων κοτινίνης, μονοξειδίου του άνθρακα και καδμίου) και έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με μειωμένη προσφορά θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου στο έμβρυο, που έχει ως αποτέλεσμα την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου.^{28,29}

ΟΡΓΑΝΟΧΛΩΡΙΩΜΕΝΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ-ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ-ΜΕΤΑΛΛΑ

Τα οργανοχλωριωμένα παράγωγα αποτελούν χημικές ουσίες, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν ευρέως τα τελευταία 50 χρόνια από τις βιομηχανίες. Παρόλο που η χρήση τους τα τελευταία χρόνια έχει επίσημα απαγορευτεί, η παρουσία τους είναι εμφανής στο περιβάλλον, στη διατροφική αλυσίδα και στο ανθρώπινο υποδόριο λίπος.^{30,31} Η έκθεση της μητέρας σε οργανοχλωριωμένα παράγωγα έχει αποδειχθεί από αναλύσεις δειγμάτων αίματος της μητέρας αλλά και του εμβρύου από τον ομφάλιο λώρο κατά τη γέννηση. Από συσχετίσεις που πραγματοποιήθηκαν, τα αποτελέσματα έδειξαν συσχέτιση της έκθεσης σε οργανοχλωριωμένα παράγωγα με την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη. Παράλληλα, η ενδομήτρια έκθεση σε οργανοχλωριωμένα παράγωγα έχει συσχετιστεί με προβλήματα υγείας που εκδηλώνονται όσον αφορά την ανάπτυξη του παιδιού μετέπειτα στην εφηβεία αλλά και την ενήλικη ζωή.³²

Παράλληλα, η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη έχει συσχετιστεί με τοξικές περιβαλλοντικές εκθέσεις

στις οποίες περιλαμβάνονται τα φυτοφάρμακα³³ λόγω της ευρείας χρήσης τους σε γεωργικές καλλιέργειες καθώς και τα βαρέα μέταλλα (μόλυβδος, κάδμιο, μαγνήσιο)²⁵ χωρίς η ήδη υπάρχουσα γνώση σχετικά με το θέμα να μπορεί να τεκμηριώσει και να αποδείξει τον μηχανισμό δράσης και την αιτιολογική συσχέτισή τους με βεβαιότητα.

ΠΑΡΑΠΡΟΪΟΝΤΑ ΑΠΟΛΥΜΑΝΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΡΟΥ (DBP)

Τα DBP δημιουργούνται όταν το χλώριο αντιδρά με οργανική ύλη ή/και με ιόντα βρωμίου στο νερό.³⁴ Υπάρχουν πολλές κατηγορίες παραπροϊόντων απολύμανσης του νερού με κυριότερους εκπροσώπους τα τριαλογονωμένα μεθάνια, τα αλογονωμένα οξικά οξέα, τα αλογονωμένα ακετονιτρίλια, τις αλογονωμένες κετόνες, τις αλογονωμένες αλδεΐδες, τη χλωράλη, τη χλωροπικρίνη και άλλες αλογονωμένες αλειφατικές και αρωματικές ενώσεις, από τις οποίες τα τριαλογονωμένα μεθάνια είναι τα πιο γνωστά, ακολουθούμενα από τα αλογονωμένα οξικά οξέα³⁵ ενώ υπάρχει και ένα πολύ μεγάλο ποσοστό παραπροϊόντων απολύμανσης τα οποία δεν έχουν ακόμα ταυτοποιηθεί. Το είδος των παραπροϊόντων απολύμανσης του νερού επηρεάζεται από την ποιότητα του νερού και από τις συνθήκες χλωρίωσής του.³⁶ Τα τελευταία 15 χρόνια, έχουν διεξαχθεί μελέτες εξετάζοντας τη συσχέτιση υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης και έκθεσης σε παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού, δίνοντας έμφαση σε συσχετίσεις που αφορούν το χαμηλό βάρος γέννησης και το μικρό σε ανάπτυξη νεογνό ως προς την εβδομάδα κύησης. Παράλληλα, σημαντικά άρθρα ανασκόπησης επισημαίνουν τη συσχέτιση μεταξύ έκθεσης μέσω πόσιμου νερού σε παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου.^{36,37}

ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ

Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι όπως τα μικροσωματίδια του αέρα διαμέτρου 2,5 μm απελευθερώνονται σε τεράστιες ποσότητες από τα καυσαέρια των μηχανών και τις βιομηχανικές καύσεις στο περιβάλλον και δύναται μέσω της αναπνοής να εισέλθουν στους πνεύμονες αυξάνοντας τον κίνδυνο για εκδήλωση αναπνευστικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων.^{38,39} Έντονη συζήτηση γίνεται σχετικά με την επίδραση της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς ρύπους με την έκβαση της εγκυμοσύνης. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα επιδημιολογικών μελετών, ο πρόωρος τοκετός, το χαμηλό βάρος γέννησης

καθώς και η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη έχει συσχετιστεί με την έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους^{40,43} όπως το διοξείδιο του αζώτου (NO₂), το μονοξείδιο του άνθρακα (CO), το διοξείδιο του θείου (SO₂), το όζον και τα μικροσωματίδια του αέρα διαμέτρου 2,5 μm και 10 μm. Τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα είναι περιορισμένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την τοξική δράση των παραπάνω ρύπων στην ενδομήτρια ανάπτυξη με βεβαιότητα και το θέμα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ- Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ

Το ερευνητικό ενδιαφέρον, τα τελευταία χρόνια, έχει προσανατολιστεί στη διευκρίνιση του ρόλου και της λειτουργίας της λεπτίνης, ορμόνης που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και χαρακτηρίζεται ως βιοδείκτης της παιδικής παχυσαρκίας. Η λεπτίνη λειτουργεί ως ομοιοστατικός μηχανισμός χρήσης της ενέργειας από τον οργανισμό και σχετίζεται με έναν αριθμό νευρο- ενδοκρινολογικών λειτουργιών.⁴⁴ Η παραγωγή της ορμόνης αυτής σύμφωνα με τα τελευταία ευρήματα δεν αποδίδεται αποκλειστικά στον λιπώδη ιστό αλλά και σε άλλους ιστούς όπως τον υποθάλαμο, τους σκελετικούς μύες αλλά και τον πλακούντα.⁴⁵

Η δράση της στην περίοδο της εγκυμοσύνης έχει μελετηθεί και τα ευρήματα δείχνουν αυξημένα επίπεδα συγκέντρωσής της στον ορό του αίματος στη γυναίκα, παραγωγή της ορμόνης από τον πλακούντα, και διαταραχή των επιπέδων της όταν συνυπάρχουν παθολογικές καταστάσεις στην περίοδο της εγκυμοσύνης (σακχαρώδης διαβήτης, προεκλαμψία).⁴⁶⁻⁴⁸ Ο προσδιορισμός των επιπέδων της λεπτίνης μπορεί να πραγματοποιηθεί στον ορό του αίματος της μητέρας, του ομφάλιου λώρου, του εμβρύου καθώς και στο αμνιακό υγρό και τον πλακούντα.⁴⁹ Τα επίπεδα αυτά έχουν συσχετιστεί με την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου αλλά τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά.^{50,51} Στα πλαίσια αυτής της μελέτης, η διατροφή της μητέρας, βασιζόμενη σε βιοχημικούς δείκτες αξιολόγησης της θρεπτικής της κατάστασης (αλβουμίνη, προαλβουμίνη, τρανσφερίνη,) μπορεί να μελετηθεί σε σχέση με την ποσότητα της λεπτίνης στον ορό του αίματος της μητέρας και του ομφάλιου λώρου.

Παράλληλα, η επίδραση των επιπέδων αυτών στην ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου, όπως αυτή προσδιορίζεται βάσει υπερηχογραφήματων, σε συνδυασμό ενδεχομένως με άλλες ορμόνες (όπως η ινσουλίνη και

οι κυτοκίνες), αποτελεί ένα πεδίο με ανεπαρκή ερευνητικά δεδομένα.⁴⁹

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη έχει συσχετιστεί με περιβαλλοντικές εκθέσεις σε κάθε στάδιο της κύησης. Κυριότεροι περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν συσχετιστεί όπως προέκυψε από την αναζήτηση αυτή είναι η διατροφή της εγκύου, ο καπνός του τσιγάρου, τα οργανοχλωριωμένα παράγωγα, τα φυτοφάρμακα, τα βαρέα μέταλλα, τα παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού, η ατμοσφαιρική μόλυνση και γενετικοί παράγοντες.

Το πεδίο αυτό είναι ιδιαίτερα πρόσφορο για έρευνα, έχοντας ως στόχο σε κάθε περίπτωση την ουσιαστική συνεισφορά στην επιστημονική γνώση. Ο σχεδιασμός προοπτικών μελετών που μπορούν να οδηγήσουν σε ακριβή προσδιορισμό της έκθεσης και του αποτελέσματος κρίνεται απαραίτητος.

Βασικό πλεονέκτημα των μελετών αυτών αποτελεί η πραγματοποίηση συνεντεύξεων με στόχο τη συλλογή πληροφορίας απαραίτητης στην ανάλυση, με σημαντικό πλεονέκτημα την αποφυγή του σφάλματος ανάκλησης, εφόσον η συλλογή πληροφορίας σχετικά με την έκθεση αναφέρεται στην παρούσα φάση και οι μετρήσεις της έκθεσης αναφέρονται σε περιπτώσεις της ίδιας χρονικής περιόδου. Παράλληλα, στα πλαίσια των μελετών αυτών συλλέγονται τα απαραίτητα δεδομένα για πιο ακριβή προσδιορισμό του αποτελέσματος με σκοπό να αποφύγουμε τη δυσταξινόμηση όσον αφορά και την έκβαση. Ολοκληρώνοντας, η δυνατότητα συλλογής βιολογικών δειγμάτων που μας παρέχει μια προοπτική μελέτη επιτρέπει τη χρήση βιοδεικτών για στάθμιση των αποτελεσμάτων μιας επιδημιολογικής μελέτης.

Περαιτέρω μελέτες, που θα λαμβάνουν υπόψη τους προαναφερθέντες περιορισμούς των υπαρχουσών μελετών θα οδηγήσουν σε πιο σαφή αποτελέσματα και θα αναδείξουν πιο ολοκληρωμένα τους πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες. Απώτερο στόχο αυτής της προσπάθειας θα αποτελέσει η ανάπτυξη προληπτικής, διαγνωστικής και θεραπευτικής στρατηγικής για την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη ώστε να διασφαλιστεί όσο γίνεται η υγεία των μελλοντικών γενεών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gluckman PD, Pinal CS. Regulation of fetal growth by the somatotrophic axis. *J Nutr* 2003, 133:1741–1746
2. Brodsky D, Christou H. Current concepts in intrauterine growth restriction. *J Intensive Care Med* 2004, 19:307–319
3. Neerhof MG. Causes of intrauterine growth restriction. *Clinic Perinatol* 1995, 22:375–385
4. Bernstein I, Gabbe SG. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Annas GJ et al. (eds) *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 3d ed. New York: Churchill Livingstone, 1996:863–886
5. Wolfe HM, Gross TL. Increased risk to the growth retarded fetus. In: Gross TL, Sokol RJ (eds) *Intrauterine growth retardation: a practical approach*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1989:111–124
6. Barker D, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of head size and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993, 306:422–426
7. Gulmezoglu M, de Onis M, Villar J. Effectiveness of interventions to prevent or treat impaired foetal growth. *Obstetric & Gynaecological Survey* 1997, 52:139–149
8. Wilcox AJ. On the importance -and the unimportance- of birthweight. *Intern J Epidem* 2001, 30:1233–1241
9. Maulik D. Foetal growth compromise: definitions, standards, and classification. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2006, 49:214–218
10. Bloemenkamp KWM, Fetal Growth. *Intern Congress Series* 1279, 2005:295–301
11. Peleg D, Kennedy C, Hunter S. Intrauterine Growth Restriction: *Identification and Management*. *Am Fam Physician* 1998, 58:2
12. Crosby WM. Studies in fetal malnutrition. *AMA J Dis Child* 1991, 145:871–876
13. Roseboom TJ, Van der Meulen JHP, Ravelli ACJ, Osmond C, Barker DJB, Bleker O. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease later in life: an overview. *Mol Cell Endocrinol* 2001, 185:93–98
14. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference statement: management of short children born small for gestational age. *Paediatrics* 2003, 111:1253–1261
15. Haworth JC, Ellestad-Sayed JJ, King J, Dilling LA. Fetal growth retardation in cigarette-smoking mothers is not due to decreased maternal food intake. *Am J Obstet Gynecol* 1980, 137:719–723
16. Prentice A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *J Nutr* 2003, 133 (Suppl):1693–1699

17. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ, Spencer TE. Maternal nutrition and foetal development. *J Nutr* 2004, 134:2169–2172
18. Fall C, Yajnik C, Rao S, Davies A, Brown N, Farrant H. Micronutrients and fetal growth. *J Nutr* 2003, 133(Suppl): 1747–1756
19. American College of Nurse-Midwives. Taking medicine during pregnancy. *J Midwifery Womens Health* 2007, 52:1
20. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994, 271:146–150
21. Jacobsen SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992, 339:530–533
22. Finnell R, Burn J. Effect of anti-epileptic drugs on intrauterine growth. *Lancet* 2000, 356:4
23. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cocaine abuse: implications for pregnancy. *ACOG committee opinion no 81*, March 1990
24. Doering PL, Davidson CL, LaFauce L, Williams CA. Effects of cocaine on the human fetus: a review of clinical studies. *Ann Pharmacother* 1989, 23:639–643
25. Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* 1998, 70:613–622
26. Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Halpern R, Barros FC. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997, 11:140–551
27. Cornelius M, Day N. The effects of tobacco use during and after pregnancy on exposed children. *Alcohol Research and Health* 2000, 24:4
28. Zaren B, Lindmark G, Bakketeig L. Maternal smoking affects fetal growth more in the male fetus. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000, 14:118–126
29. Falcon M, Vinas P, Perez-Carceles M, Luna A. Placental cadmium and lipid peroxidation in smoking related to newborn anthropometric measurements. *Arch Environ Contam Toxicol* 2003, 45:278–282
30. Longnecker Matthew, Klebanoff Mark, Brock J, Guo Xu-guang. Maternal levels of polychlorinated biphenyls in relation to preterm and small for gestational age. *Birth Epid* 2005, 16:5
31. Hertz-Picciotto I, Charles J, James R, Keller J, Willman E, Teplin S. In utero polychlorinated biphenyl exposures in relation to fetal and early childhood growth. *Epidemiology* 2005, 16:5
32. Kimbrough RD, Krouskas CA. Polychlorinated biphenyls, dibenzo-p-dioxins, and dibenzofurans and birth weight and immune and thyroid function in children. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001, 34:42–52
33. Levario-Carrillo M, Amato D, Ostrosky-Wegman P, Gonzalez-Horta C, Corona Y, Sanin LH. Relation between pesticide exposure and intrauterine growth retardation. *Chemosphere* 2004, 55:1421–1427
34. Krasner SW, McGuire MJ, Jacangelo JG, Patania NL, Reagan KM, Aieta EM. The occurrence of disinfection by-products in US drinking water. *Am Water Works Assoc* 1989, 81:41–53
35. World Health Organisation (WHO). *Environmental Health Criteria#216*, Disinfectants and Disinfectant By-Products. 2000. Geneva, International Programme on Chemical Safety
36. Nieuwenhuijsen MJ, Toledano MB, Eaton NE, Fawell J, Elliott P. Chlorination disinfection byproducts in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review. *Occup Environ Med* 2000, 57:73–85
37. Tardiff RG, Carson ML, Ginevan ME. Updated weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006, 45:185–205
38. Chen LH, Knutsen SF, Shavlik D, Beeson WL, Petersen F, Ghamsary M et al. The association between fatal coronary heart disease and ambient particulate air pollution: Are females at greater risk? *Environ Health Perspect* 2005, 113:1723–1729
39. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2007, 356:447–458
40. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. *Environ Health Perspect* 2003, 111:1773–1778
41. Lin CM, Li CY, Yang GY, Mao IF. Association between maternal exposure to elevated ambient sulfur dioxide during pregnancy and term low birth weight. *Environ Res* 2004, 96:41–50
42. Lee BE, Ha EH, Park HS, Kim YJ, Hong YC, Kim H, Lee JT. Exposure to air pollution during different gestational phases contributes to risks of low birth weight. *Hum Reprod* 2003, 18:638–643
43. Wilhelm M, Ritz B. Residential proximity to traffic and adverse birth outcomes in Los Angeles county, California, 1994–1996. *Environ Health Perspect* 2003, 111:207–216
44. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *American Am J Obstet Gynecol* 2006, 194:1537–1545

45. Moschos S, Chan J, Mantzoros C. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002, 77:3
46. Lepercq J, Guerre-Millo M, Andre J, Cauzac M, Hauguel-deMouzon S. Leptin: a potential marker of placental insufficiency. *Obstetrics Gynecology* 2003, 55:151–155
47. Poston L. Leptin and preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 2002, 20:131–138
48. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou J, Timsit J, Girard J, Auwerx J et al. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancies: a critical role for insulin. *Diabetes* 1998, 47:847–850
49. Lo Hui-Chen, Tsao Lon-Yen, Hsu Wen-Yin, Chen Hsia-Nan, Yu Wai-Kit, Chi Chiu-Yen. Relation of cord serum levels of growth hormone, Insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and Interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates, *Nutrition* 2002, 18:604–608
50. Pighetti M, Tommaselli G, Elia A, Carlo C, Mariano A, Carlo A et al. Maternal Serum and Umbilical Cord Blood leptin concentrations with fetal growth restriction, *Obstetrics & Gynecology* 2003, 102:3
51. Tamura T, Goldenberg R, Johnston K, Cliver S. Serum Leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstetrics & Gynecology* 1998, 91:3

Υποβλήθηκε: 28/08/2007
Επανυποβλήθηκε: 27/08/2008
Εγκρίθηκε: 08/09/2008