

---

Saša Živić<sup>1, 2</sup>, Milena Manojlović<sup>2</sup>, Sandra Stanković<sup>1</sup>, Jelena Vučić<sup>1</sup>,  
Dejan Milojević<sup>1</sup>, Karin Vasić<sup>1</sup>, Vesna Cvetković<sup>1</sup>

## NEONATALNO PROGRAMIRANJE ADULTNIH BOLESTI

**Sažetak:** Deca rođena mala za gestaciono doba (MGD) su sva ona čija porođajna masa i/ili dužina odstupa više od 2 standardne devijacije ispod proseka mase, odnosno dužine novorođenčadi uporedive gestacione dobi iz određene populacije. Ova deca su u velikom riziku za razvoj ozbiljnih metaboličkih poremećaja procesom fetalnog i ranog neonatalnog programiranja. Strukturalne ili funkcionalne promene koje se dešavaju na ovaj način su generalno ireverzibilne. Kao rezultat toga, naglo dodavanje telesne težine omogućava rano konstituisanje metaboličkog sindroma sa svim njegovim posledicama, uključujući visok rani kardiovaskularni i cerebrovaskularni morbiditet i mortalitet, kao i poremećaje drugih organa.

Godišnje se u Srbiji rodi 65.000 dece. Prema bazi podataka o deci tretiranoj hormonom rasta, u periodu od 9 godina rođeno je oko 590.000 dece, a oko 10% njih (59.000) su mala za gestaciono doba. Međutim, u bazi podataka samo je 260 dece koja primaju hormon rasta (otkriveno je samo 4% njih). Još tragičnije – nijedno MGD dete sa brzim postnatalnim rastom, programirano za bolesti odraslih, nije do danas prepoznato.

Nizak nivo prepoznavanja entiteta MGD dece predstavlja veliki aktuelni problem svuda u svetu, pa i u našoj zemlji. Znajući jasne i teške posledice koje ovaj sindrom nosi sa sobom, problem slabog prepoznavanja MGD dece u Srbiji trenutno se postavlja kao najvažniji problem javnog zdravlja populacije.

**Ključne reči:** mala za gestaciono doba (MGD), neonatalno programiranje, metabolički sindrom

**Abstract:** Children born small for gestational age (SGA) are classified as infants whose birth weight and/or birth length deviates more than 2 SD below the average for gestational age. They are at high risk of developing serious metabolic disorders by the process of foetal and early

---

<sup>1</sup> Saša Živić, Klinika za dečije interne bolesti, klinički centar, Niš, Srbija; E-mail: [prof.sasazivic@gmail.com](mailto:prof.sasazivic@gmail.com)

<sup>2</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Srbija

neonatal programming. Any structural or functional changes that occur in this way are generally irreversible. As a result, sudden addition in body weight is enabling early constitution of the metabolic syndrome with all its consequences, including high early cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality as well as other organ systems disturbances.

About 65,000 children are born annually in Serbia. According to a respectable database of children treated with growth hormone, during period of 9 years were born about 590,000 children and about 10% of them were SGA (59,000 of them). 10% i.e. 5,900 of them should receive a growth hormone. However, only 260 children who receive growth hormone are in the database (only 4% of them are detected). More tragically – none of SGA children with rapid postnatal growth, programmed for adult illness, has been recognized until this day!

**Key words:** small for gestational age (SGA), fetal programming, metabolic syndrome

## *Uvod*

Deca rođena mala za gestaciono doba (MGD) predstavljaju jedan od najznačajnijih javno zdravstvenih i populacionih problema svake savremene države, pa i Srbije: kako po svojoj učestalosti, tako i po visokom i ranom morbiditetu i mortalitetu koji nosi. Deca MGD su sva ona čija porođajna masa i/ili dužina odstupa više od 2 standardne devijacije ispod proseka masa, odnosno dužina novorođenčadi uporedive gestacione dobi iz određene populacije. Učestalost rađanja dece MGD (kriterijum  $-2SD$ ) procenjuje se danas na više od 10%. Ova deca pate zbog dva problema: 10% njih zbog abnormalnosti u načinu sekrecije hormona rasta, zbog deficijencije hormona rasta, često nižih nivoa IGF-1 i njegovog nosećeg proteina ostaju trajno niska ukoliko se ne leče hormonom rasta nakon druge godine života. Oko 90% dece koja naprave fenomen brze nadoknade rasta, a posebno ona koja imaju značajniji dodatak u telesnoj masi, u velikom su riziku za razvoj ozbiljnih metaboličkih poremećaja procesom fetalnog i ranog neonatalnog programiranja. Ovakvo fetalno i rano neonatalno „programiranje” u miljeu naglog dodavanja u telesnoj masi, kao i češće prisutnih genetskih defekta, omogućavaju rano konstituisanje metaboličkog sindroma sa svim konsekvencama koje ovaj sindrom nosi, uključujući rani visoki kardiovaskularni i cerebrovaskularni morbiditet i mortalitet.

## *Programiranje bolesti*

Period između delovanja faktora okoline i pojave bolesti može biti dug, jako dug – trajati i decenijama... Fetalno okruženje, gestaciona dužina, kao i masa mogu

imati presudan uticaj na psihičko i fizičko zdravlje, kako u dečjem uzrastu tako i u odraslom dobu.

Odavno je poznata povezanost porođajne mase (ključnog pokazatelja fetalnog rasta) i rizika od razvoja metaboličkih bolesti – dokazano je da rađanje sa manjom telesnom masom šest puta uvećava rizik za razvoj dijabetesa tipa 2. Ovo je otkriće dovelo do definisanja hipoteze „štedljivog genotipa”.

Hipotezu o „štedljivom” genotipu iznosi Barker 1992. godine: slaba fetalna nutriticija menja fetus u cilju preživljavanja: nutrienti se selektivno distribuiraju mozgu, po cenu patnje organa kakvi su pankreas, jetra i miškulatura. Ovakva adaptacija ploda postaje štetna za njegovo celokupno zdravlje do kraja života, posebno ako postnatalno postoji obilje hrane i naglo dodavanje u masi.

Insulinska rezistencija, kao fenomen smanjene biološke vrednosti insulina, često stoji u osnovi programiranja kasnijih metaboličkih sekvela. Pod programiranjem podrazumevamo stimulus ili insult za vreme kritičnog i posebno osetljivog perioda razvoja koji ima dugotrajni ili čak doživotni uticaj na organizam, a za koji organizam ima predvidljivi adaptivni odgovor. Bilo strukturalne bilo funkcionalne promene koje nastaju na ovakav način u pravilu su ireverzibilne.

### ***Promena fenotipa beta pankreatičnih ćelija***

Mnogo je različitih objašnjenja konstituisanja insulinske rezistencije kao zaštitnog znaka intrauterine pothranjenosti – nedvosmisleno postoji direktna negativna korelacija između porođajne mase i glukoze intolerancije, odnosno insulinske rezistencije. Organizam se kroz život „adaptira” na manju produkciju insulina iz insuficijentnih insula time što povećava broj insulinskih receptora u insulinskim tkivima, što u stvari čini osnov insulinske rezistencije. Nedovoljna intrauterina nutriticija definitivno i trajno menja fenotip pankreatičnih beta ćelija – insuficijentna mikrovaskulatura (usled redukovane produkcije VEGF-1) smanjuje broj beta ćelija i čini ih osetljivijim na oksidativni stres. Fetalne beta ćelije koje su se razvijale u nutritivnoj karenci nikada kasnije u životu neće biti u stanju da odgovore na veće metaboličke zahteve ili na bilo kakav oksidativni stres. I ne samo da se menja broj i funkcija beta ćelija fetusa, nego i značajan broj potomaka fetusa ima promenu insularnih gena vezanih za ATP produkciju, ćelijsku proliferaciju ili ćelijsku odbranu od oksidativnog stresa. Suplementacija majki taurinom u uslovima nedovoljne nutriticije prevenira ovakva oštećenja beta ćelija, što ukazuje na ključnu ulogu koju nedostatak taurina ima u konstituisanju rečenih promena u insulama i stvaranju insulinske rezistencije. Nedostatak taurina i visoki oksidativni stres odgovorni su za mitohondrijalnu disfunkciju, koja čini molekularni osnov programiranja metaboličkog sindroma. Mitohondrijalna disfunkcija beta ćelija odgovorna je za smanjenje funkcionalnog kapaciteta beta ćelija, a disfunkcija mitohondrija skeletnih mišića, jetre, masnog tkiva... za nastanak insulinske rezistencije.

### ***Insulinska rezistencija***

Usled redukcije pankreatične mase beta ćelija smanjeni su nivoi antiinflamatornog adiponektina a povećani rezistina – što favorizuje inflamaciju i oksidativni stres, time i nastanak insulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2. Insulinska rezistencija se javlja i pogoršava tokom vremena i zbog permanentne alteracije u signalnim insulinskim molekulima – pre svih u fosfatidil-inozitol-3 kinazi (PI-3 kinaza). Signalni molekuli stradaju u oksidativnom stresu i mitohondrijalnoj disfunkciji, a zbog ovoga stradaju i sva insulin senzitivna tkiva.

### ***Glikokortikoidi***

U slučaju stresa kakav postoji kod intrauterine restrikcije nutrijenata, oslobođeni glikokortikoid majke, odnosno placentne ili promena aktivnosti 11 $\beta$ -HSD tipa 1 i 2, favorizuju nastanak dijabetesa tipa 2. Ključni enzim glikokortikoidnog puta 11 $\beta$ -HSD tip 1 dominantno katalizuje prevođenje neaktivnog kortizona u aktivni kortizol. 11 $\beta$ -HSD tip 2 deluje obrnuto: inaktivira kortizol u neaktivni kortizon. U dece rođene male za gestaciono doba postoji povećana ekspresija 11 $\beta$ -HSD tip 1 (posebno u onih koji naglo dodaju u masi) i smanjena ekspresija 11 $\beta$ -HSD tip 2. Zbog toga postoji eksces kortizola koji generalno favorizuje razvoj egzokrinog a ometa razvoj endokrinog pankreasa.

### ***Skeletni mišići***

Redukovana je masa i promenjena kompozicija mnogih skeletnih mišića. Takvi mišići imaju smanjenu ekspresiju komponenti ključnih za transdukciju insulinskih signala, uključujući zeta izoformu protein kinaze C i p85 regulatornu subjedinicu PI-3 kinaze, a smanjeno je i insulinom posredovano preuzimanje šećera od strane mišića zbog redukovane ekspresije GLUT-4. U takvim je mišićima poremećen i metabolizam lipida sa povećanjem intramiocelularnih lipida, što uz povećanje nivoa slobodnih masnih kiselina u krvi dalje favorizuje nastanak ateroskleroze i metaboličkog sindroma.

### ***Masno tkivo***

Promene u strukturi i funkciji masnih ćelija mogu biti važan faktor u daljem konstituisanju insulinske rezistencije. U uslovima nutritivne restrikcije redukuje se količina masnog tkiva, koje se uglavnom distribuira abdominalno. Aktivacija za masno tkivo važnog transkripcionog faktora PPAR- $\gamma$ , koji omogućava de novo lipogenezu,

dalje uvećava rizik ove dece za razvoj metaboličkog sindroma. Mada TNF- $\alpha$  sekretuju i makrofagi infiltrirani unutar masnog tkiva, najznačajnija količina mRNA za ovaj citokin detektuje se u adipocitima – utoliko više ukoliko je gojaznost izraženija. Svoje metaboličke efekte TNF- $\alpha$  ostvaruje preko dva tipa receptora: stimulacijom TNF-R1 indukuje se apoptoza adipocita i lipoliza, a aktiviranjem TNF-R2 indukuje se insulinska rezistencija. I IL-6, drugi najvažniji citokin masnog tkiva, prati ponašanje TNF- $\alpha$  te obezitet uvećava i njegovu produkciju.

### ***Bubreg***

Promene mogu zahvatiti i organe koji ne učestvuju direktno u konstituisanju insulinske rezistencije, ali značajno učestvuju u patogenezi metaboličkog sindroma. Tako je dokazano da ugroženi fetusi imaju manji broj nefrona i neadekvatnu renalnu funkciju. Kasnije u životu neadekvatna bubrežna funkcija može biti odgovorna za nastanak hipertenzije, budući da je smanjena bubrežna vazodilatatorna funkcija za sistemske arterije.

### ***Srce***

Dokazano je da u srcu postoji manji broj kardiomiocita većeg dijametra, koji su mnogo osjetljiviji za infarciranje za vreme perioda ishemija i reperfuzija u odrasлом dobu. Rano instalirani povećani pritisak stimuliše nekvalitetne kardiomiocite da prerano napuste normalni diferencijacijski ciklus i brzo hipertrofišu. Hronična fetalna anemija, tako karakteristična za intrauterinu malnutriciju, remodelira koronarno stablo i ono tako izmenjeno perzistira sve do odraslog doba. Na ovaj se način potvrđuje da se programiranje koronarne bolesti i infarkta miokarda događa još u prvim nedeljama života, te da su kardiološke intervencije 50 godina nakon programiranja ovakvih bolesti suštinski izraz nemoći savremene medicine, a nikako ne dokaz njenog trijumfalnog napretka i ekspertizma.

### ***Gonade***

Deca rođena mala za gestaciono doba mogu imati i čitav niz reproduktivnih problema, koji su posledica poremećene responsivnosti osovine hipotalamus – hipofiza-gonade i hiperandrogenemije kojoj su sklони. Intrauterina retardacija rasta u pravilu nosi rizik za ovarijalnu hiperandrogenemiju i anovulaciju – značajan broj adolescentkinja sa sindromom policističnog ovarijuma upravo se regrutuje u grupi dece koja su se rodila mala za gestaciono doba. Nastanak PCOs najverovatnije je u vezi sa CYP 17 genima, ali jednako i sa genima insulinskog receptora.

### ***Centralni nervni sistem***

Fetalna malnutricija se odražava i na kognitivne funkcije, te će odrasli rođeni kao mali za gestaciono doba u čak 49% slučajeva imati niži uspeh u školi ili koeficijent inteligencije od onih koji su rođeni sa adekvatnom porođajnom masom ili dužinom. Naime, retardacija intrauterinog rasta povezana je sa nizom neuro-razvojnih sekvela kakve su niža inteligencija, slabije akademske performanse, socijalna nekompetentnost ili problemi u ponašanju, a uključuju čak i simptome psihijatrijskih poremećaja u detinjstvu i ranom adultnom dobu, sve do suicida.

### ***Ostala tkiva***

Pod dejstvom insulina povećana je sinteza endotelina 1 (ET-1) u jetri. Kako je endotelin 1 dominantni vazokonstriktivni molekul, na ovaj način povećan rizik za aterosklerozu, hipertenziju i infarkt miokarda.

Metaboličko programiranje zahvata i jetru, koja ima manje hepatičnih lobula većih dimenzija. Redukovana je aktivnost važnog hepatičnog enzima – glukokinaze i poremećena supresija glikoneogeneze.

### ***Rano postnatalno prehranjivanje***

Kao nutritivne restrikcije u ranom fetalnom periodu, tako i prehranjivanje u ranom neonatalnom periodu ostavlja u pravilu ireverzibilne promene kako na organskim sistemima i tkivima (uzrokujući rečenu mitohondrijalnu disfunkciju), tako i na genomu, uglavnom preko različitih epigenetskih promena. Deca rođena mala za gestaciono doba (MGD) koja naglo porastu i dodaju u masi, već sa godinu dana života imaju smanjenu insulinsku senzitivnost i povećanu insulinsku rezistenciju, sa posledičnim razvojem centralne, abdominalne gojaznosti.

### ***Epigenetika***

Postoji jedna zasebna grupa faktora (epigenetskih) koja utiče na to da određeni geni mogu imati ekspresiju u zavisnosti od okruženja u kojem se taj DNA nalazi. Za primarnu DNA sekvencu sve što je van nje predstavlja okruženje. Tako čak i način na koji je DNA umotan oko histona unutar jedra ćelije, kao i njihov međusobni položaj predstavlja okruženje. Zbog toga se kaže da epigenetički procesi jesu posledica „okruženja” ili, još preciznije, posledica strukture hromatina. Epigenetske promene koje nastaju u miljeu prehranjivanja inače hronično pothranjenog fetusa podrazumevaju

DNA metilaciju, modifikaciju histonskih krajeva, „zaptivanje” hromatina (“chromatin packing”) ili stvaranje „utihnutih RNA” (“silencing RNA” ili “microRNA”). Epigenetske promene nastale u periodu naglog rasta i dodavanje u masi pogoršavaju insulinsku rezistenciju promenom ekspresije gena koje su nezavisne od modifikacije DNA sekvenci, a koje rezultuju trajnim smanjenjem ekspresije mRNA za insulin, dovodeći do trajnog smanjenja insulinske sekrecije na glikemijske provokacije. Ovakav način epigenetskih promena, formiranjem „imprinting gena”, koji gene čini manje ili više vidljivim („čitljivim”) ili nevidljivim („nečitljivim”), može imati ključnu ulogu u razvoju i diferencijaciji mnogih ćelijskih linija i funkcija. Na ovaj način može biti promenjena uloga važnih gena kakvi su oni za glikokortikoidni receptor, za transkripcioni faktor PPAR- $\gamma$ , za antiapoptotski homeoboks gen Pax-2 ili za gene tipa 1b receptora angiotenzina 2, uplivišući zajedno i snažno na razvoj metaboličkog sindroma i komplikacija kasnije u životu.

### **Zaključak**

Savremena medicina boluje mnoge bolesti – najveća je nedostatak volje da se sama leči i menja. Danas je normalno da bolest traži svog lekara – kada dobijemo dijabetes tragamo za najboljim endokrinologom koji će nas lečiti najnovijim i najskupljim lekovima, kada dobijemo infarkt čeznemo za interventnim kardiologom koji valja da stavi stent... Da li je moguće obrnuto, da lekar traga za bolešću? Da medicina promeni svoje lice kurativne, lažno ekspertske i postane sveža, preventivna i ohrabrujuća?

### **Literatura**

1. Chiavaroli A, Castorani V, Guidone P et al. Increasing Incidence of Infants Born Small for Gestational Age Over 20 Years. ESPE Abstracts 2014; LBP-D-3-1003.
2. Barker DJ, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health*. 1989; 43(3): 237–40.
3. Remacle C, Dumortier O, Bol V et al. Intrauterine programming of the endocrine pancreas. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9(Suppl 2): 196–209.
4. Vehaskari VM. Developmental origins of adult hypertension: new insights into the role of the kidney. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22(4): 490–5.
5. Stanković S. Risk factors for development of metabolic, endocrine and cardiovascular disorders in children born small for gestational age. [doktorska disertacija]. Medical Faculty, University of Nis, Serbia; 2015.
6. Mason H, Colao A, Blume-Peytavi U et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) trilogy: a translational and clinical review. *Clin Endocrin*. 2008; 69(6): 831–44.

7. Sydsjö G. Long-Term Consequences of Non-Optimal Birth Characteristics. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66(Suppl 1): 81–7.
8. Yan Y, Chang Q, Li Q et al. Identification of plasma vascular endothelia-cadherin as a biomarker for coronary artery disease in Type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(10): 19466–70.
9. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18(2): 158–68.