

# CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA INTRAUTERINĂ

B. M. NEAMȚU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

**Cuvinte cheie:** creștere intrauterină, genetică, nutriție, endocrinologie

**Rezumat:** Creșterea intrauterină rezidă în primul trimestru în creșterea numărului de celule, în al doilea, în creșterea în număr și mărime, iar în cel de-al treilea trimestru continuă creșterea în mărime însă cu o rată a diviziunii celulare mai scăzută. În primele 28 de săptămâni, greutatea atinge 1,5 kg și doar 5 g sunt grăsimi. În ultimul semestru, achiziția rapidă de proteine și grăsimi, duce la dublarea greutății, de la 1,5 la 3 kg, 0,5kg (~ 16,6%) fiind grăsimi. Acumularea lipidică a fătului în trimestrul 3 (condiționată primar de prezența de nutrienți și de secreția fetală de insulină), este un determinant important al greutății la naștere. Factori implicați în creșterea intrauterină sunt genetici, de mediu maternal, nutriționali (maternal și placentar), de creștere implicați în embriogeneză / diferențiere tisulară ulterioară și, endocrini (maternali, placentari, fetali). Controlul creșterii este nutrițional, endocrin, paracrin.

**Keywords:** intrauterine growth, genetics, nutrition, endocrinology

**Abstract:** Intrauterine growth in the first trimester resides in increasing the number of cells, in the second trimester, in increasing both number and size, and in the third trimester continued growth in size but with a lower rate of cell division. In the first 28 weeks, weight reaches 1.5 kilograms and only 5 g are fat. In the last trimester, quick acquisition of protein and fat leads to the duplication of weight, from 1.5 to 3 kg, 0.5 kg (~ 16.6%) being fat. The lipid accumulation of the fetus in the third trimester (primarily conditioned by the presence of nutrients and the fetal secretion of insulin), is an important determinant of birth weight. Factors involved in intrauterine growth are genetic, from the maternal environment, nutritional (maternal and placental), of growth involved in embryo-growth/subsequent tissue differentiation, endocrinal (maternal, placental, fetal). The growth controls are nutritional, endocrinal, and paracrine.

## 1. Introducere

Creșterea intrauterină este acompaniată de diferențierea sau transformarea celulelor de la un fenotip relativ nespecializat, la celule cu funcții specifice.

Fetusul uman trece prin 42 de diviziuni mitotice succesive, de la faza de ovul fertilizat la faza de nou-născut la termen. Mai sunt necesare doar încă 5 diviziuni pentru a atinge vârsta de adult. Perioada prenatală (de la fecundație până la naștere) cuprinde faza de zigot (0-14 zile), embrion (14 zile –12 săptămâni), făt (12 săptămâni până la naștere).

În primul trimestru, există o creștere în numărul de celule, în al doilea, o rată stabilă de creștere în număr și mărime, iar în cel de-al treilea trimestru rata de diviziune scade, însă creșterea în mărime celulară continuă. Retardul de creștere intrauterină (RCU) în trimestrele 2 și 3 poate să apară fie prin încetinirea ratei mitotice, fie prin prevenirea hipertrofiei celulare. Cu cât apare mai devreme RCU, cu atât este mai probabil să fie ireversibilă și să ducă la Retard de Creștere Postnatală.

Viteza de creștere în lungime este maximă la aproximativ 20 de săptămâni, iar în ceea ce privește greutatea, viteza de creștere este maximă la 34 săptămâni.

Există o diferență în lungime între fete și băieți, de aproximativ 0,8 cm la 30 de săptămâni de gestație și de 1 cm la 40 de săptămâni.

În primele 28 de săptămâni, greutatea atinge 1,5 kg și doar 5 g sunt grăsimi. În ultimul semestru, prin achiziția rapidă

de proteine și grăsimi, fetusul își dublează greutatea, de la 1.5 la 3 kg, 0,5kg (~ 16,6%) fiind grăsimi. Nou-născutul la termen de sex masculin este mai greu și are mai puțină grăsime decât cel de sex feminin, posibil datorită efectului producției fetale de testosteron.

Acumularea lipidică a fătului în trimestrul 3 (determinată primar de prezența de nutrienți și de secreția fetală de insulina), este un determinant important de greutate la naștere.

## 2. Factori implicați în creșterea intrauterină

### 2.1 Partii factorilor genetici și ambientali (1, 2, 3, 4, 5, 7,10)

Creșterea prenatală este condiționată de factorii genetici, materni, placentari și fetali. Controlul creșterii este nutrițional, endocrin, paracrin.

Au fost propuse modele matematice privind partiția contribuției factorilor genetici și ambientali în determinarea greutății la naștere încă din anul 1954 (al 9-lea Congres Internațional de Genetică). Astfel, la modul grosier, 1/3 este dată de factori genetici, 1/3 de factori de mediu și 1/3 de factori necunoscuți.

### 2.2. Factori genetici (genotipul matern, genotipul patern) (1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 11,12,13 )

Sunt reprezentați de genele care codifică sinteza IGF I, II sau a receptorilor acestora. Factorii de creștere insulin-like (IGF I,II) au rol decisiv în dezvoltarea organismului intrauterin.

Genotipul matern intervine în creșterea fetală și placentară normală, prin gena receptorului IGF II. Experimentele efectuate la șoareci au arătat că expresia mai

<sup>1</sup>Autor Corespondent: B. M. Neamțu, Clinica Pediatrie Sibiu, Str. Pompeiu Onofreiu Nr. 2 - 4, Sibiu, România, e-mail: bogdanneamtu76@gmail.com, tel +40-0766242363

scăzută a genei IGF-II (disomie materna) rezultă în dwarfism.

Genotipul patern

- contribuția paternă este doar prin genotipul fetal. Deși contribuția paternă privind greutatea de la naștere este modestă, genomul paternal este esențial pentru dezvoltarea trofoblastului. În prezența a două copii a genomului paternal pot apare tumori trofoblastice.
- experimente genetice la șoareci au arătat că, pentru creșterea fetală și placentară normală, gena IGF-II trebuie să fie paternă. La șoareci, super-expresia genei IGF-II (disomie paternă) duce la supracreșterea fetală. La oameni, moștenirea isopaternală a alelelor IGF-II (regiunea 11p15,5) este asociată cu sindromul Beckwith-Wiedemann (sindrom caracterizat prin supracreștere și tumorigeneză).

### 2.2. Mediul maternal (1, 2,3,4,5,7,9)

Există o înaltă corelație între greutatea la naștere a copiilor cu un părinte comun; corelațiile privind greutatea la naștere sunt mari la astfel de copii cu mama comună și sunt pierdute la copii, cu tata comun. Evidența factorului matern este văzută chiar și când comparația este extinsă la primii veri.

Experimentele clasice de transplant embrionar prin încrucișare la cai și porci, efectuate pentru prima dată de Walton și Hammond, au confirmat faptul că acest efect este de natură nongenetică; spre exemplu, un embrion mic transplantat într-un uter mare va crește mai mare decât un embrion mic ce rămâne într-un uter mic. De asemenea, un embrion mare transplantat într-un uter mic va fi mai mic decât în mediul său natural. În concluzie, fetusul transplantat într-un uter diferit crește la o rată corespunzătoare mamei recipient.

Fenomenul prin care mediul maternal influențează negenomic creșterea fetală este fiziologic și se numește fenomen de constrângere, "constraint" maternal. Factorii de constrângere includ: capacitate limitată privind circulația uterină, capacitatea limitată a uterului și patul placentar de suport al funcției placentare modest. (de ex: tripleții luați individual cântăresc, în medie, mai puțin decât o un singur făt).

### 2.3. Factori nutriționali (maternali, placentari) (1, 2,3,4,5,7,9)

#### a) factori nutriționali maternali

Nevoile nutriționale calorice minime pentru făt sunt de 95 Kcal /kg/zi, din care 40 sunt necesare creșterii și 55 sunt oxidate;

Necesitățile metabolice materne pentru a cara produsul de concepție și pentru a se pregăti pentru lactație (necesitățile extracalorice) sunt de ordinul a 20 000 de Kcal (mai puțin de 100kcal/zi), dar cu diferențe individuale și etnice între femei. Rata Metabolică Bazală (RMB) a femeilor însărcinate este diferită rasial (de exemplu în Europa RMB evoluează diferit de cea a femeilor din Gambia).

Subnutriția a fost, în general, considerată că are un efect relativ mic asupra creșterii fetale. Perioadele de inanție (înfometare) au dus la o scădere mică în greutatea de la naștere, când aportul matern a scăzut sub 1500 kcal/zi în semestrul al III-lea. Totuși, grade mai subtile de subnutriție pot avea consecințe pe termen lung pentru creșterea și dezvoltarea postnatală. Există studii care demonstrează însă efecte multigeneraționale (subnutriția bunicii în primul semestru a influențat creșterea uterină la mama, fara a influența greutatea la naștere a mamei).

#### b) factori nutriționali placentari

Placenta reprezintă mijlocul prin care nutrienți și O<sub>2</sub> sunt asigurați fetusului și prin care produșii reziduali sunt îndepărtați; uneori, creșterea fetală este sacrificată pentru integritatea placentară. Placenta crește mai rapid decât fetusul și ajunge la greutate maximă la 33 de săptămâni de gestație. Alterări în dezvoltarea structurii placentare, în fluxul arterial fetal sau placentar ori în proprietățile de difuziune / transport ale placentei pot afecta capacitatea ei de a furniza nutrienți

fetusului.

Schimbările gazoase placentare (asigurarea oxigenului și îndepărtarea CO<sub>2</sub>) se fac prin difuzie pasivă. Determinanții fiziologici majori ai furnizării de O<sub>2</sub> sunt : fluxul de sânge al uterului matern, fluxul ombilical de sânge, afinitățile hemoglobinei fetale și materne pentru oxigen și suprafața placentară de difuzie. Scăderea suprafeței de difuzie sau creșterea distanței de difuzie (ex. depunere intervioloasă de fibrină) duce la reducerea capacității de difuziune de oxigen luată per ansamblu, ceea ce poate restricționa creșterea fetală.

Aportul de aminoacizi este mai mult decât necesar pentru sinteza proteică fetală, cantitatea rămasă fiind oxidată, transaminată și stocată ca lipid. Transportul aminoacizilor se face activ. Aportul de aminoacizi net asigura mai mult de jumătate din cantitatea de carbon fetal și mai mult de o dată și jumătate din cantitatea de azot necesara creșterii normale. Capacitatea fetusului de a oxida aminoacizii fetalii în exces se pare că se dezvoltă devreme în cursul gestației. Placenta și fetusul circulă aminoacizii, îi metabolizează și produc amoniemie; amoniul placentar trece atât în circulația maternă, cât și în cea ombilicală. Nu toți aminoacizii contribuie în mod egal la excesul ureei. Glicina, histidina, lizina, asparagina/ aspartat și glutamina/ glutamat însă, sunt toate preluate în cantități similare și, orice deficiența în aportul matern va fi dăunătoare creșterii fetale.

Transportul acizilor grași se face pasiv. Cu cât este mai mare conținutul de atomi de carbon al moleculelor lipidice, cu atât contribuția lor la metabolismul fetal este mai mare. Compoziția în acizi grași fetalii variază o dată cu dieta maternă, astfel că este puțin probabil ca placenta să exercite o selectivitate în livrarea de lipide.

Transportul de glucoză se face prin difuzie, facilitată mediată de proteine transportor specifice (GLUT1, GLUT3). Fluxul de glucoză prin placenta este bidirecțional. Studii efectuate asupra cărașurilor (GLUT 1, GLUT 3) au arătat că funcția și reglarea acestora au fost nemodificate în condiții asociate cu IUGR. Placenta poate consuma 30-50% din cantitatea totală de glucoză și de oxigen pentru propriul metabolism.

Dezvoltarea fetală târzie presupune un aport adecvat de oligoelemente și vitamine. Elementele minerale precum calciu, fosfor și fier ajung la nivel fetal prin transport activ. La termen, nivelele sanguine fetale ale acestor elemente le depășesc pe cele materne. Aportul optim de zinc crește greutatea la naștere cu ~ 250g, iar circumferința craniană cu 0,7cm.

Vitaminele liposolubile (A, D, E, K) trec placenta prin difuziune, iar nivelele fetale sunt mai mici sau egale cu cele materne. Vitaminele hidrosolubile B, C trec placenta prin transport activ, iar nivelele fetale sunt mai mari decât cele materne.

Rata metabolică înaltă a placentei influențează cantitatea de nutrienți care trece la fetus. Gradul de utilizare placentară a nutrienților este dependent de statusul fetal. Alterările placentare pot avea efecte majore privind furnizarea nutrienților fetusului. Modificările metabolice placentare și modificările legate de capacitatea de transport, corelate cu creșterea rezultă în modificarea dietei fetale de-a lungul gestației.

Rata metabolică fetală constantă la concentrații diferite de glucoză indică faptul că există substraturi alternative importante. Fetusul poate fi catabolic, pentru a asigura supraviețuirea sa, eliberând aminoacizi placentei pentru gluconeogeneza sau pentru oxidare directă. Astfel, se compromise creșterea pentru a se asigura funcționalitatea placentară. Dacă fetusul devine catabolic în ultimul trimestru, pierderile de proteine fetale le depășesc pe cele lipidice având

## REFERATE

drept consecință scăderea în greutate a fătului, decelabilă ultrasonografic.

2.4. Factori de creștere implicați în embriogeneză / diferențiere tisulară ulterioară (1, 2,3,4,5,7,9)

**Tabelul nr. 1. Factori de creștere implicați în embriogeneză**

Factor	Sursa	Efecte fetale
TGF (factor de transformare)	țesuturi multiple	Reglează diviziunea celulară, depunerea de matrice extracelulară și diferențierea
FGF	fibroblaști	Reglează diviziunea extracelulară, angiogeneza
PDGF	trombocite alte țesuturi	Necesari replicării celulare
EGF	țesuturi multiple	Reglează diviziunea celulelor epiteliale
NGF	țesuturi multiple, inclusiv placentă	Dezvoltare neuronală

2.5. Factorii endocrini maternali, placentari, fetal, (1,2,3, 6,7,8,9,11,12,13,14)

Factori endocrini maternali sunt reprezentați de factorii IGF-1 sintetizați sub acțiunea Lactogenului placentar (hPLCS – A,B) în prima parte a gestației, și a hormonului de creștere GH (hGH-V). Aceștia au rol diabetogenic crescând concentrațiile de glucoză și acizi grași. Glucoza este utilizată preferențial de unitatea fetoplacentară, iar acizii grași liberi sunt folosiți ca substrat nutrițional de către mamă.

Factori endocrini placentari sunt hormoni cu rol progestagen (inhibina, activina, progesteron, estrogeni, hormonul corionic gonadotrop-hCG) sau cu rol de creștere fetoplacentară și hiperglicemianți materni (Lactogenul placentar-hPLCS-A,B și a hormonului de creștere variant hGH-V).

Factorii endocrini fetal sunt în primul rând factorii de creștere insulin-like (IGF-1,2), insulina, hormonii tiroidieni, GH-ul fetal, hormonii steroidieni.

### BIBLIOGRAFIE

1. Gluckman, P.D., Mark Hanson , The Fetal Matrix – Evolution, Development and Disease, Cambridge University Press , 2005
2. Gluckman, P.D., Insulin-like growth factors and their binding proteins, in: Hanson, M.A., Spencer, J.A.D., Rodeck, C.H., eds., The fetus and neonate. Vol. III: Growth, Cambridge University Press, 1994
3. Han, V.K.M., Hill, D.J., Growth factors in fetal growth, in: Thorburn, G.D., Harding, R., eds., Textbook of fetal physiology, Oxford University Press, 1994
4. Robinson JS, Owens JA, Owens PC – Fetal growth and fetal growth retardation In : Thoburn GD , Harding R- Textbook of fetal physiology- Oxford University Press , 1994 : 83
5. Gluckman, P.D., Heymann, M.A., Pediatrics & Perinatology. The scientific basis. Second Edition. Arnold, London, 1996
6. Ponte, C., Weill, J., Croissance normale – Croissance pathologiques, Typoform, 1997
7. Gross Ian , D'Alton Mary E. – Seminars in Perinatology , Intrauterine Growth Restriction, 2008 , Elsevier
8. Taeusch H. W, Ballard R. Gleason C. - Avery's diseases of the Newborn 8 th edition , Elsevier , 2004
9. MacDonald, M.G, Avery ' s Neonatology. Pathophysiology

and Management of the Newborn. Sixth Edition. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 2005

10. J.C Carel et al. – “ Deciphering Growth – Genetic Control of Size at Birth “ – D.B.Dunger , C.J.Petry , Springer – Verlag Berlin Heidelberg , 2005
11. Kronenberg H. M et al (editors), Williams Textbook of Endocrinology. 11<sup>TH</sup> Edition, W.B. Saunders Company, 2008
12. Matzuk M.M, Chester W. Transgenics in Endocrinology Humana Press , 2001
13. Gardner D.C , Dolores S. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 8<sup>th</sup> Edition , Mc Graw-Hill , 2007
14. Bittar E. , Bittar N. Principles of Medical Biology , Roger S. - Reproductive Endocrinology and Biology – AI , JAI Press Inc, 1998.