

PATOFYZIOLOGIE FETOPLACENTÁRNÍ JEDNOTKY

VL

9. 5. 2018

TĚHOTENSTVÍ

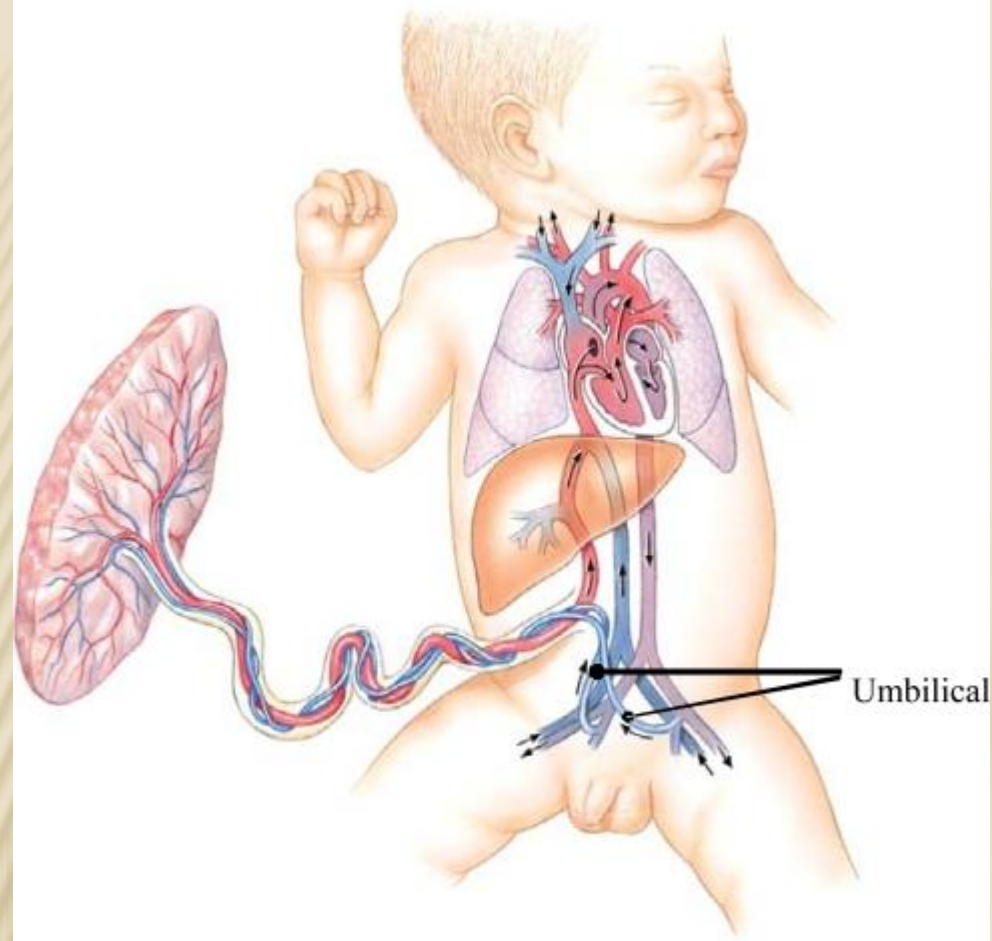
- × Je fyziologický stav s komplexní anatomickou a funkční interakcí mezi matkou a plodem. Pokud tato interakce není úspěšná, dochází k funkčnímu postižení matky, plodu, nebo obou.
- × Těhotenské komplikace zvyšují maternální mortalitu, GDM a OP jsou hlavními porodnickými patologiemi.
- × Fetálně-maternální interakce, které vedou k metabolickým poruchám, mají za následek placentární a endoteliální dysfunkci.
- × Endothelialní dysfunction je zde definována jako alterovaná kapacita endotelu vychytávat a metabolizovat L-arginin, substrát pro syntézu NO via NOS. U GDM a OP je právě tato vlastnost alterována.

FETOPLACENTÁRNÍ JEDNOTKA

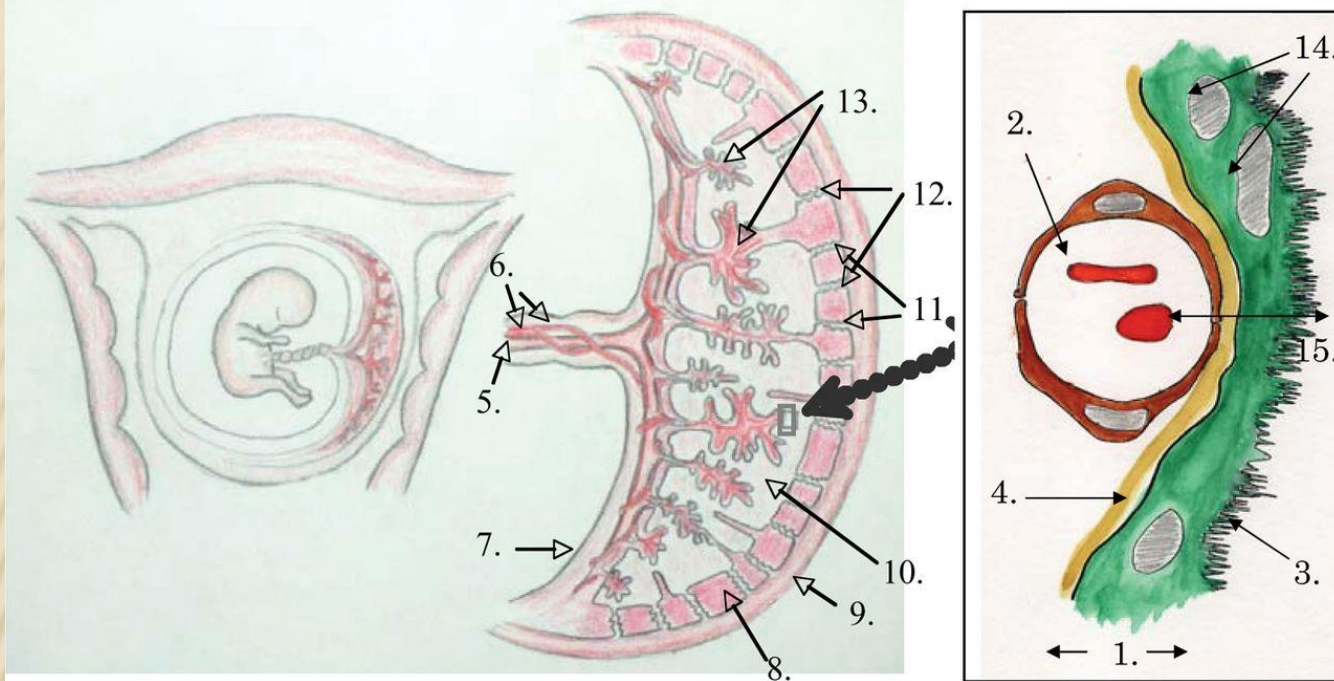
- × Fetoplacentární jednotka se skládá **z placenty, nadledvin plodu a jater plodu**. Jedná se o interaktivní endokrinní entitu.
- × V této jednotce jsou nadledviny fétu primárním zdrojem **dehydroepiandrosteronu**. Ten je dále metabolizován fetálními játry a placentou na široké spektrum **estrogenů**.
- × Existuje několik nemocí, které mohou postihnout fetální i mateřské nadledviny během těhotenství. Nejčastěji se jedná o deficit **steroid 21-hydroxylázy**, což vede k abnormalitám v sexuálním vývoji a může vést až k ohrožení života novorozence.
- × Těhotenství je poznamenáno změnami v několika endokrinních systémech, zejména systému renin-angiotenzin-aldosteron a systému hypothalamus-hypofýza-nadledvina.
- × Maternální abnormality jsou asociovány s markantním rizikem maternální morbidity a mortality. Naštěstí jsou raritní.

FETOPLACENTÁRNÍ JEDNOTKA

- × Těhotenství je poznamenáno změnami v několika endokrinních systémech, zejména systému **renin-angiotenzin-aldosteron** a systému **hypothalamus-hypofýza-nadledvina**.
- × Maternální abnormality jsou asociovány s markantním rizikem maternální morbidity a mortality. Naštěstí jsou raritní.

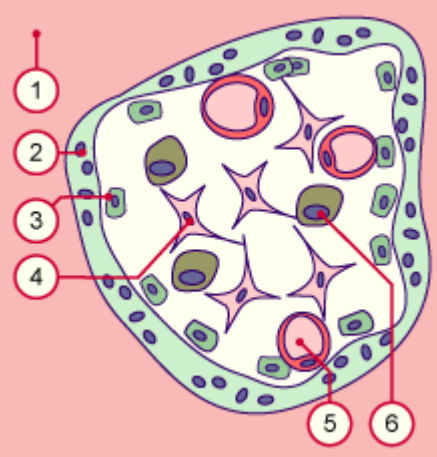


Placenta přijímá fetální odkysličenou krev dvěma umbilikálními arteriemi, které procházejí přes chorda umbilicalis. Při průchodu placentou krev přijímá kyslík. Krev se vrací do fétu umbilikální vénou. Krev dále teče přes fetální játra do pravého srdce. Přes foramen ovale krev teče z pravé síně do levé síně a okysličená krev tak pokračuje do velkého oběhu. Odkysličená krev teče také do pravé síně a pokračuje do pravé komory, ale většinou teče přes ductus arteriosus do dolní poloviny těla, kde se napojuje na umbilikální arterie, které vedou krev do placenty, kde se okysličuje.



- × 1, Syncytiotrophoblast; 2, fetal capillary with erythrocytes; 3, MVM (microvillous plasma membranes); 4, BM; 5, umbilical vein; 6, umbilical arteries; 7, chorion plate; 8, decidua; 9, myometrium; 10, intervillous space with maternal blood; 11, veins; 12, spiral arteries; 13, villus tree; 14, syncytiotrophoblast cell nuclei; 15, diffusion distance between maternal and fetal blood. The insert to the right is a magnification of the placental barrier.

Placental Barrier

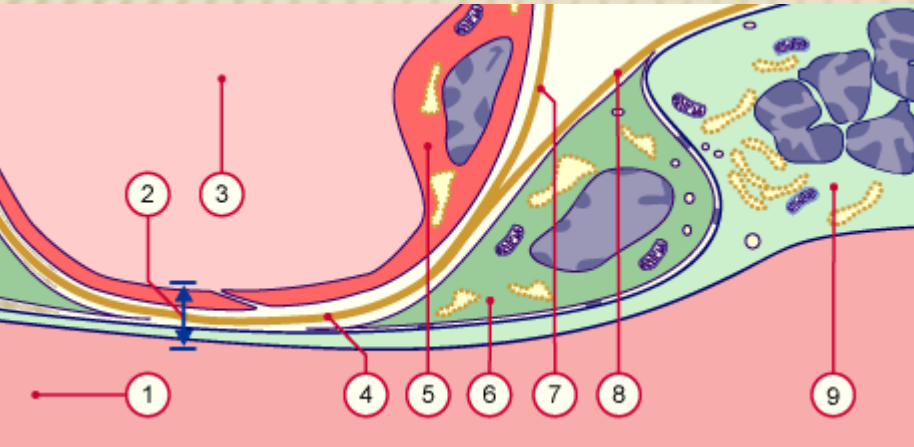


- 1 Intervillous space
- 2 Syncytiotrophoblast
- 3 Cytotrophoblast
- 4 Villus mesenchyma
- 5 Fetal capillaries
- 6 Hofbauer macrophages

First trimester: the villus has an intact syncytio- and cytotrophoblast layer. In the villus interior there are mesenchymal cells with macrophages and fetal capillaries.

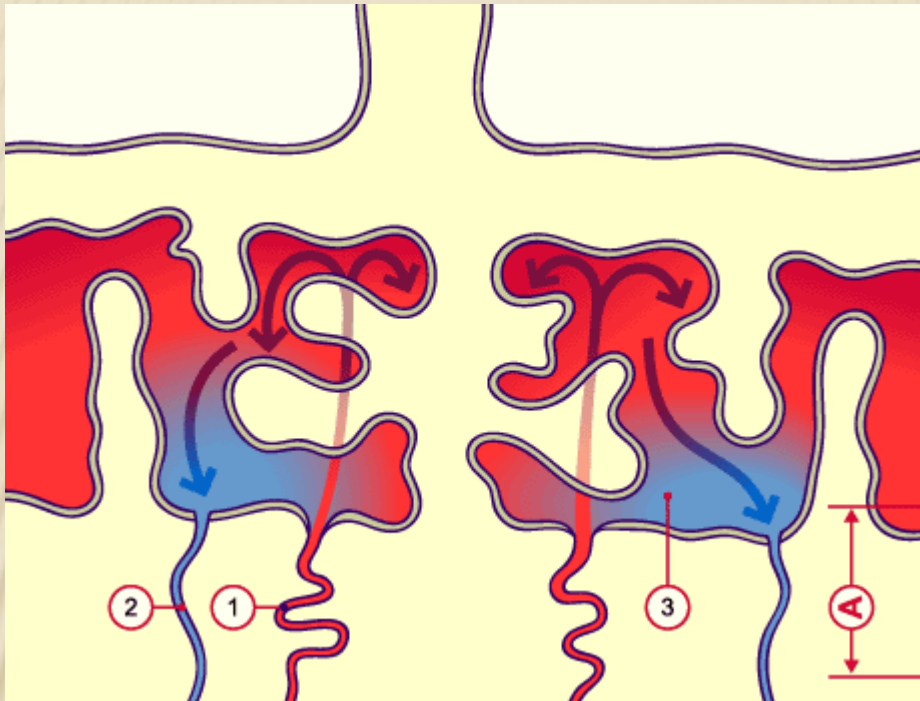
In the **middle third** of the pregnancy the capillaries migrate to the villus surface. The cytotrophoblast layer disappears slowly and the syncytiotrophoblast layer becomes thinner.

During the 6th month the nuclei of the syncytiotrophoblast group together in the so-called proliferation knots. The other zones of the syncytiotrophoblast lack nuclei and are adjacent to the capillaries (exchange zones).



- 1 Intervillous space (with maternal blood)
- 2 Placental barrier of a terminal villus
- 3 Fetal capillaries
- 4 Merged basal membranes of the fetal capillary and of the syncytiotrophoblast
- 5 Endothelial cells
- 6 Rare cytotrophoblast cells
- 7 Basal membrane of the capillaries
- 8 Basal membrane of the trophoblast portion
- 9 Syncytiotrophoblast with proliferation knots (nuclei rich region)

Maternal circulation system



Maternal blood arrives at the intervillous space via arteries that open directly into the intervillous space. At the placental level, it thus finds itself temporarily outside the vessel network.

- 1 Spiral arteries
- 2 Uterine veins
- 3 Intervillous spaces
- A Basal plate

FETÁLNÍ PROGRAMOVÁNÍ

- × Nepříznivé vlivy během fetálního života mohou změnit strukturu a funkci jistých buněk, orgánových systémů a homeostatických cest, což způsobí „programování“ daného jedince na zvýšené riziko nemocí v dospělosti, zejména kardiovaskulárních nemocí a diabetu.
- × Významná je zejména malnutrice matky a redukce uteroplacentárního průtoku.
- × U IUGR („intrauterine growth restriction“) se zvyšuje odpor placentární vaskulatury, což zatěžuje srdce plodu. Zde zřejmě vzniká vazba mezi alterovanou placentární strukturou a fetálním programováním pro kardiovaskulární riziko.

„FETAL PROGRAMMING“

- × Snížená aktivita placentární 11 β -HSD-2 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza, typ 2) může zvýšit expozici plodu mateřskému kortizolu, což programuje fétus pro zvýšené riziko hypertenze a metabolického syndromu.
- × Placenta zřejmě funguje jako **nutriční senzor** a reguluje transport nutrientů dítěti dle možností matky. Musíme počítat také s možností ovlivnit expresi placentárních genů prostřednictvím změny jejich metylačních vzorců s následnou změnou působení oxidačního stresu na placentu, což dále ovlivní její funkci.

STRES A ŽENSKÝ REPRODUKČNÍ SYSTÉM

- × Akce obou systémů jsou obousměrně propojeny.
- × **ACTH** inhibuje sekreci gonadotropin hormone-releasing hormone (**GnRH**) z nucleus arcuatus v hypotalamu.
- × **Glukokortikoidy** inhibují sekreci GnRH a navozují rezistenci na pohlavní hormony ve tkáních, které jsou na ně fyziologicky citlivé.
- × Estrogen-responzivní elementy (jejich polovina: „half“) byly prokázány v promotoru genu pro **CRH**. **Estrogeny** přímo regulují expresi CRH.
- × Další reciproké vztahy jsou mezi osou HPA a reaktivitou imunitního systému. Dysregulovaná odpověď HPA na stresory může u žen podpořit rozvoj autoimunitního fenoménu, jehož výskyt je u žen častější.
- × **Epiteliální buňky lidského endometria** produkují během menstruačního cyklu **CRH**, zatímco stroma potřebuje podstoupit decidualizaci, aby bylo schopno produkovat CRH. CRH-R1 alfa je přítomen na epiteliálních i stromálních buňkách; lidské myometrium obsahuje receptory typu CRH-R1.

MATERNÁLNÍ HPA OSA V TĚHOTENSTVÍ

- × Těhotenství považujeme z imunologického hlediska za „**semiallograft situation**“. V tomto kontextu hraje lokální produkce embryonálního a endometriálního CRH roli jak v aseptickém zánětlivém **procesu implantace**, tak v **antirejekčním procesu**, který chrání fétus před maternálním imunitním systémem.
- × **CRH fetálního a maternálního** původu zřejmě reguluje produkci FasL, čímž ovlivňuje invazivní proces prostřednictvím lokální auto-parakrinní regulační smyčky buněk cytotrofoblastu a tak reguluje jejich vlastní apoptózu.
- × CRH snižuje expresi FasL v embryonálním trofoblastu a maternální decidui a podporuje apoptózu aktivovaných T-lymfocytů.

MATERNÁLNÍ HPA OSA V TĚHOTENSTVÍ

- × Cirkulující imunoreaktivní **CRH** v plasmě matky v průběhu těhotenství exponenciálně roste (1000x) oproti hladinám mimo těhotenství počínaje od 8.-10. týdne. To je dáno **nárůstem produkce CRH placentou, deciduou a fetálními membránami spíše než hypotalamem.**
- × **Placentární sekrece CRH je podpořena kortizolem a suprimována estrogeny.** V placentě nacházíme oba subtypy receptorů pro CRH.
- × U těhotenství dvojčat jsou maternální plazmatické hladiny CRH signifikantně vyšší.

MATERNÁLNÍ HPA OSA V TĚHOTENSTVÍ

- × Koncentrace **CRHbp (vázaný na proteiny)** v plazmě zůstávají v těhotenství podobné jako u netěhotných žen až do 3. trimestru těhotenství. Později klesají na třetinu ve srovnání s předchozími fázemi těhotenství i se stavem netěhotenství. Blíže k termínu porodu obdobně klesají také hladiny CRHbp v amniotických tekutinách.
- × **Nevázaná frakce CRH stimuluje naopak sekreci maternální ACTH. CRH může indukovat vazodilataci uterinních arterií a může regulovat průtok placentou.** Placentární CRH nevykazuje cirkadiální rytmicitu.

MATERNÁLNÍ HPA OSA V TĚHOTENSTVÍ

- × Maternální hypofýza se během těhotenství zvětšuje asi o 1/3 v důsledku hyperplazie laktotrofních buněk. Její funkce však zůstává intaktní.
- × Během těhotenství se udržuje cirkadiánní rytmicita plazmatických hladin ACTH, zřejmě díky sekreci AVP v n. paraventricularis. Zároveň celková sekrece ACTH a plasmatické hladiny ACTH rostou (ale v normálním intervalu), což vede ke zvýšení hladin kortizolu.
- × **Tento nárůst maternálních hladin ACTH je způsoben nárůstem cirkulujícího placentárního na bílkoviny nenavázaného CRH.**
- × ACTH koncentrace v amniotických tekutinách v průběhu těhotenství roste s vrcholem na začátku 3. trimestru, poté pokles.

MATERNÁLNÍ HPA OSA V TĚHOTENSTVÍ

- × **Zvýšené hladiny estrogenů** během těhotenství vedou až **zdvojnásobení hladin kortikosteroid-binding globulinu (CBG)**, což má za následek nízký katabolismus kortizolu v játrech a zdvojnásobení poločasu kortizolu v plazmě. Navíc během těhotenství maternální nadledviny hypertrofují, protože se zvyšuje produkce kortizolu v zona fasciculata v důsledku zvýšené produkce ACTH. Následně dochází k setrvalému stavu hladin volného i vázaného kortizolu v plazmě s vrcholem během třetího trimestru (2-3 násobek prepregnantních hladin). Tyto vrcholy odpovídají hladinám pozorovaným u Cushingovy nemoci, u závažné deprese, anorexia nervosa a u atletů se silnou zátěží.
- × Čili těhotenství je přechodnou (a fyziologickou) etapou **relativního hyperkortizolismu** u udravé ženy. Cirkadiánní průběh hladin kortizolu je zachován. Hladiny kortizolu v amniotické tekutině odpovídají maternálním plasmatickým hladinám.

Developmental Vitamin D Deficiency

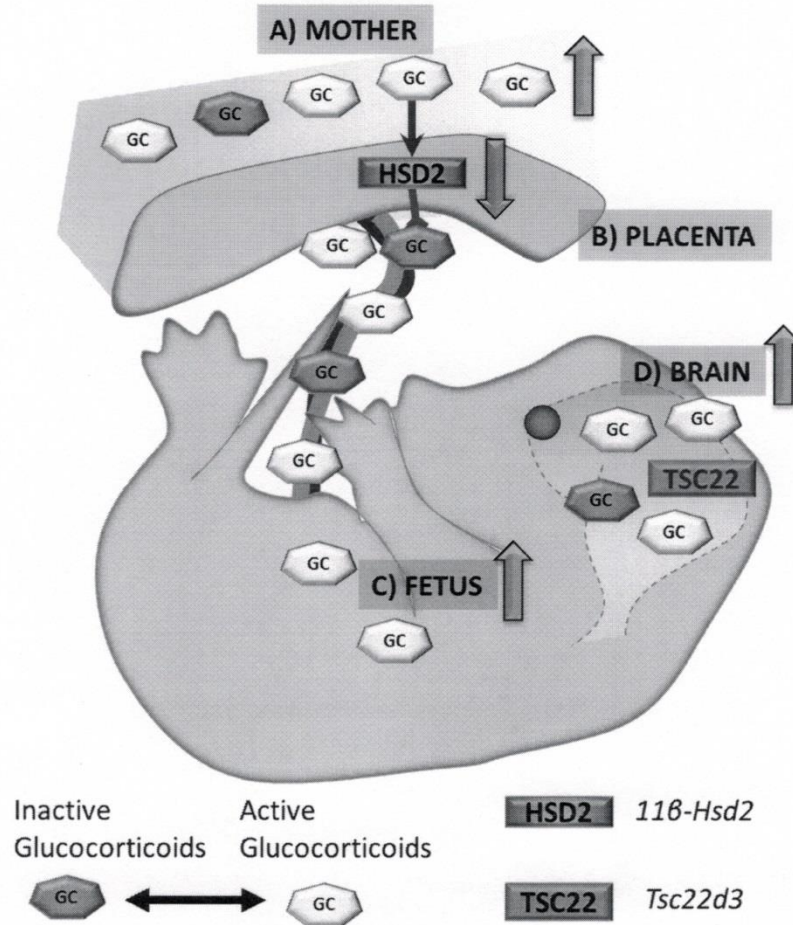
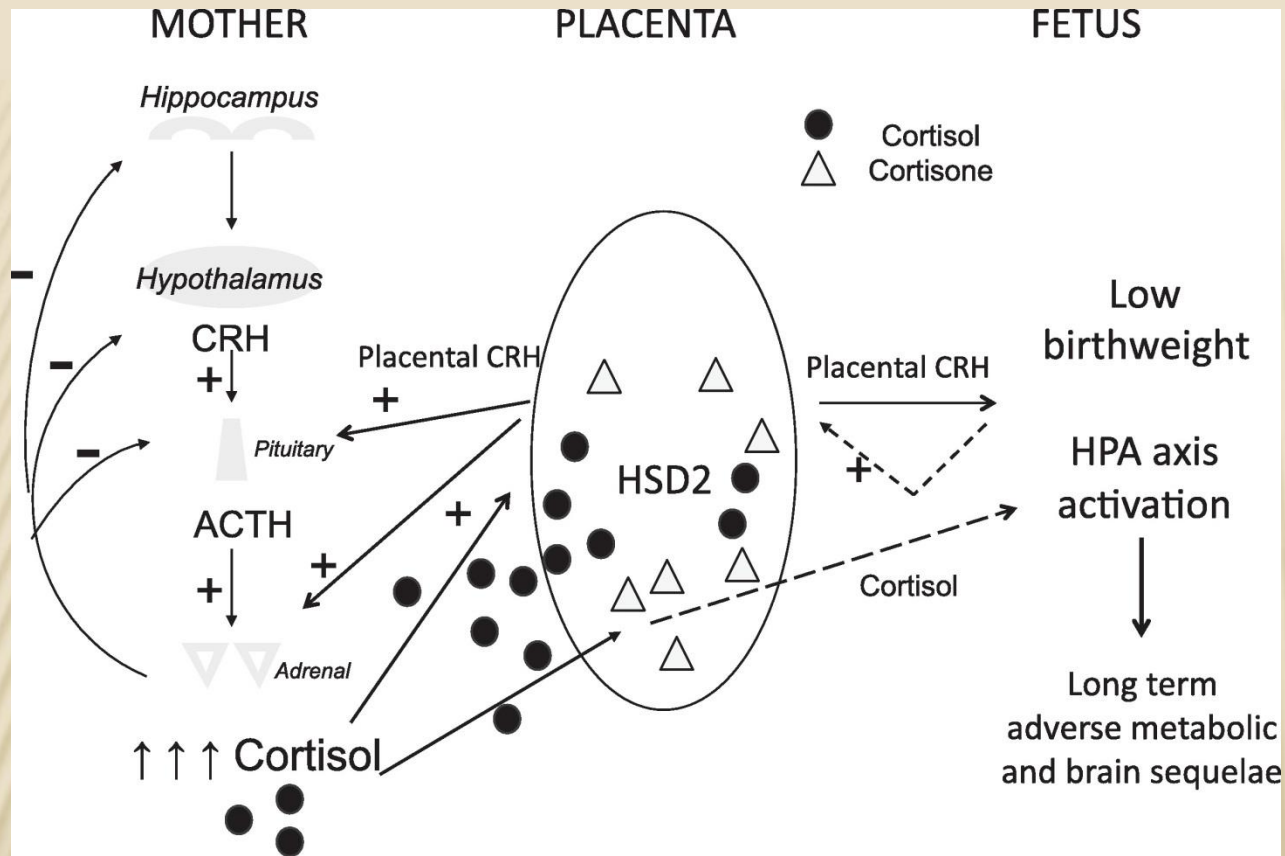


Figure 2. Proposed effects of developmental vitamin D deficiency on glucocorticoid metabolism and levels in the mother and fetus. A) In gestational vitamin D deficiency, maternal circulating active glucocorticoids (GCs) and GC release in response to stress is elevated, likely increasing placental GC exposure and transport. B) In the placenta, 11β -HSD2 (a key enzyme that inactivates GCs), is decreased by vitamin D deficiency, which decreases the conversion of active GCs to inactive forms. C) In the fetus, the combination of increased maternal GC levels and decreased GC inactivation due to vitamin D deficiency leads to increased fetal GC exposure. D) Ultimately, vitamin D deficient fetuses exhibit a likely increase in GC exposure in the brain, as indicated by increases in the GC-responsive gene *Tsc22d3*.

Yates N, Crew RC, Wyrwoll C.

Vitamin D deficiency and impaired placental function: potential regulation by glucocorticoids

Reproduction. 2017 Jan 30. pii: REP-16-0647. doi: 10.1530/REP-16-0647.



Psychoneuroendocrinology
 38 (1), January 2013, Pages 1–11

Glucocorticoid signalling between mother, placenta and fetus. Figure shows interaction between maternal, placental and fetal compartments during pregnancy leading to overexposure of the developing fetus to glucocorticoids. Activation of the maternal HPA axis during pregnancy leads to increased circulating levels of cortisol (filled circles). Placental CRH also directly stimulates the maternal pituitary and adrenal to further increase cortisol levels, while maternal cortisol also stimulates placental CRH production. Maternal cortisol passes through the placenta where it is broken down by the enzyme HSD2 into inactive cortisone (grey triangles). The fetus can also signal to the placenta to increase production of placental CRH when fetal metabolic demands increase. Overexposure of the developing fetus to excess cortisol leads to fetal HPA axis activation which is associated with low birthweight and long term adverse programmed outcomes including metabolic and brain sequelae. CRH – corticotropin releasing hormone, ACTH – adrenocorticotropin hormone, HSD2 – 11 β hydroxysteroid dehydrogenase type 2.

MATERNÁLNÍ HPA OSA BĚHEM PORODU

- × Během normálního porodu se objevuje přechodný nárůst plasmatických hladin CRH, ACTH a kortizolu. Tyto hladiny se vracejí k předporodním hodnotám během 1-4 dní.
- × Je zajímavé, že během porodu nejsou žádné korelace mezi maternální hladinou ACTH a kortisolem, ani mezi maternálním ACTH a paritou, hmotností novorozence, a trváním porodu.
- × Primipary s nekomplikovaným těhotenstvím mají při spontánním vaginálním porodu vyšší hladiny ACTH, pokud se porod uspokojivě nerozvíjí.

MATERNÁLNÍ HPA OSA BĚHEM PORODU

- × Osa HPA funguje během těhotenství jako biologické hodiny, které “odpočítávají” od časných fází gestace. V tomto modelu funguje **placentární CRH jako startér**, který determinuje průběh těhotenství a podle toho kulminuje během porodu v předtermínu, termínu nebo po termínu.
- × **CRH-R 1 is zřejmě upregulován v čase porodu v lidském myometriu a ve fetálních obalech.** V hodinách těsně před narozením přesáhne fetální produkce kortizolu v nadledvině vazebnou kapacitu CBG, což vede k náhlému nárůstu koncentrace volného fetálního kortizolu v plazmě. Kortizol kompetuje s akcí progesteronu v regulaci placentárního CRH na konci gestace. Kortizol může také působit jako endogenní inhibitor akce progesteronu na enzymy inaktivující prostaglandiny, což dále působí na načasování porodu.
- × **Fetální nadledviny (na úrovni tzv. fetální zóny)** odpovídají na hypotalamický ACTH a na placentární CRH produkcí **DHEAS**. Ten je na úrovni placenty aromatázou změněn na **estrogeny**. **Nárůst lokální koncentrace estrogenu (v amniotické tekutině) nebo nárůst poměru estrogen/ progesteron zvyšuje myometriální kontraktilitu.**

MATERNÁLNÍ HPA OSA PO PORODU

- × Po porodu se maternální hladiny plazmatického kortizolu vracejí k normálním hodnotám stejně jako celá osa HPA. Hned **po porodu je maternální HPA v lehké supresi** (3-6 týdnů); k normální dynamické rovnováze se vrací cca po 12 týdnech po porodu.
- × ACTH po porodu snížena, ale hladiny kortizolu jsou v normálních hodnotách, asi díky zvýšeným koncentracím CBG a hypertrofii maternálních nadledvin, které udržují během těhotenství maternální hypereaktivitu osy HPA.

MATERNÁLNÍ HPA OSA PO PORODU

- ✘ Zdravé laktující ženy mají sníženou odpověď osy HPA na fyzický stres (nižší hladiny plasmatického ACTH a kortizolu při cvičení na trenažéru). U těchto žen byly zaznamenány **nižší hladiny estrogenů a vyšší hladiny prolaktinu ve srovnání s nelaktujícími ženami**. Mechanismus zatím nevysvětlen, můžeme spekulovat o vztahu estrogenů a CRH.
- ✘ Osa HPA ovlivňuje psychiku matky a rozvíjející se vztah matka-dítě. U primipar jsou vyšší hladiny kortizolu u matek, které snáze rozpoznávají vůni dítěte a lépe se o ně starají oproti matkám s nízkou hladinou kortizolu.

MATERNÁLNÍ HPA OSA PO PORODU: PATOFYZIOLOGICKÁ OČEKÁVÁNÍ

- × Osa HPA se účastní také v odpovědi matky na psychosociální stres; také proto vyšší hladiny ACTH a kortizolu u těhotných žen.
- × Prenatální maternální stres ovšem asociován s předčasným porodem. Předčasný porod asociován také se zvýšeným maternálním plazmatickým CRH. **Zvýšení hladiny kortikosteroidů** (jako důsledek fyzického nebo emočního stresu) **může podpořit placentární sekreci CRH a spustit předčasný porod.**

MATERNÁLNÍ HPA OSA PO PORODU: PATOFYZIOLOGICKÁ OČEKÁVÁNÍ

- × Téměř u poloviny žen se po porodu objevuje krátkodobé onemocnění “**postpartum blues**”; opravdová **poporodní deprese** se objevuje až u 18% žen po porodu.
- × Nemoci s poruchou nálady mohou trvat až rok. Ženy s postpartum blues nebo depresí mají oslabenou reakci ACTH na vaječný CRH stimulační test než eutymické ženy po porodu.
- × **Vysoké dávky estrogenů** po porodu jsou jako antidepressivum velmi účinné.

MATERNÁLNÍ HPA OSA PO PORODU: PATOFYZIOLOGICKÁ OČEKÁVÁNÍ

- × Během těhotenství dochází k **supresi buněčné imunity** a produkci Th1 cytokinů (IL-12, interferonu gama); B-imunita a Th2 cytokinová produkce (IL-4, IL-10) jsou podpořeny. Vše se po porodu vrací k předtěhotenským hodnotám.
- × Th2 převaha je tedy pro těhotenskou a poporodní periodu typická. Změny v produkci kortizolu, progesteronu a estrogenů tuto nerovnováhu modulují.
- × RA se během těhotenství zlepšuje, po porodu se příznaky vrací. Prevalence tyreoiditidy po porodu je 5–7%.

FETÁLNÍ-NOVOROZENECKÁ OSA HPA

- × Fetální hypofýza zraje časně, už v polovině gestace. Fetální hypotalamický a placentární CRH vede k sekreci ACTH. ACTH řídí rozvoj nadledviny včetně angiogeneze a steroidogeneze.
- × Fetální nadledvina je charakteristická přítomností tzv. **fetální zóny**, což je principiální místo pro rozvoj syntézy **DHEAS**, substrátu pro placentální syntézu estrogenů. Ve fetální zóně dochází také k syntéze **mineralokortikoidů**, zatímco **přechodná zóna** syntetizuje po 28 týdnu těhotenství **fetální kortizol** *de novo*.
- × Asi třetina variability hladin fetálního kortizolu je podmíněna maternálními hladinami, **většina fetální stresové odpovědi je ale na maternálních odpovědích nezávislá.**

FETÁLNÍ-NOVOROZENECKÁ OSA HPA

- × Narození je pro novorozence velmi stresová záležitost. **Adekvátní adrenokortikální sekrece steroidů (zejména kortizolu) umožňuje adaptaci na extrauterinní život.** Ačkoliv postnatálně dochází k intenzivní přestavbě fetální zóny nadledvin novorozence, u novorozenců v termínu narozených nedochází k adrenokortikální insuficienci.
- × **Děti narozené před termínem a děti s nízkou porodní hmotností mají adekvátní funkci hypofýzy; mají ale snížené bazální hladiny kortizolu a nízkou adrenokortikální rezervu po stimulaci ACTH.** U těchto novorozenců nacházíme vysoké hladiny prekurzorů kortizolu, což svědčí pro **redukovanou aktivitu steroidogenních enzymů** v důsledku nezralosti nadledvin. Tyto děti mají sníženou schopnost „rozpoznat“ stresory nebo jejich hypotalamus není schopen na stresory reagovat adekvátní produkcí CRH.

FETÁLNÍ-NOVOROZENECKÁ OSA HPA

- × Expozice kortikoidům prenatálně nebo postnatálně (např. k podpoře zrání plic) způsobuje pouze dočasnou supresi osy HPA, která se upraví za několik týdnů.
- × **Redukce porodní váhy, hyperglykémie a hyperinsulinémie** jsou vedlejšími efekty prenatální léčby glukokortikoidy. Je proto otázkou, jaký bude vliv této expozice na aspekty epigenetické (=fetální programování).

ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE

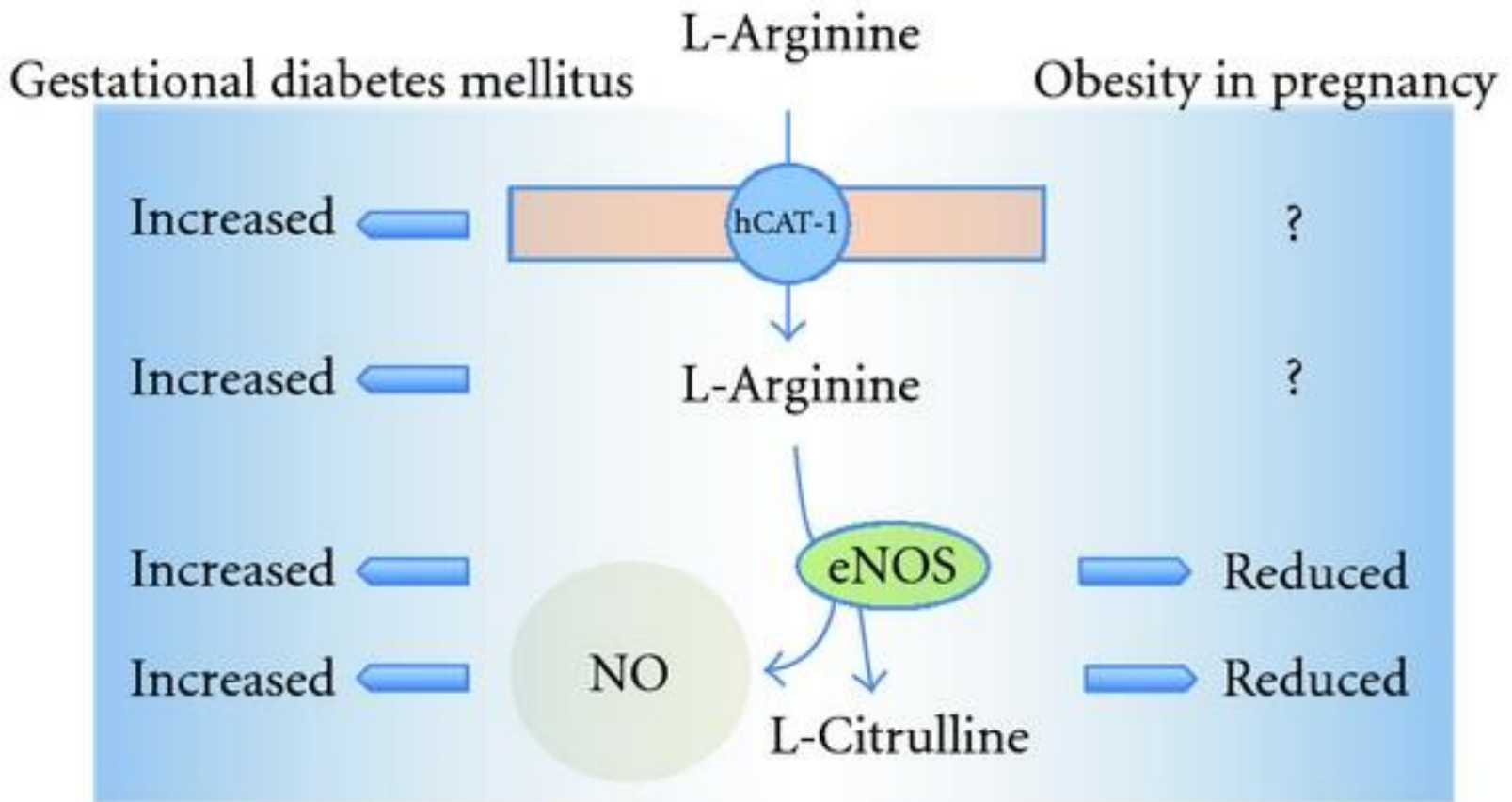
- × U patologických těhotenství (GDM , intrauterinní restrikce růstu (IUGR) nebo preeklampsie vede alterace produkce NO ke **změnám v průtoku krve placentou**, což limituje růst a vývoj plodu.
- × NO difunduje přes endotel do buněk hladké svaloviny, což vede k (cGMP)-dependentní vazodilataci. V cévách bez inervace (placenta, distální segment pupeční šňůry) je tonus cév regulován právě **syntézou vazokonstričních a vazodilatačních látek endotelem**. Redukovaná schopnost endotelu dostatečně stimulovat NO-modulovanou vazodilataci definujeme jako endoteliální dysfunkci.
- × Exprese a aktivita **eNOS** je velmi účinně regulována ve fetoplacentárním endotelu, ale různě v mikro a makrovaskulatuře; zvýšené riziko chronických nemocí u dítěte v dospělosti pak záleží na tom, které část cirkulace byla dotčena.

GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS (GDM)

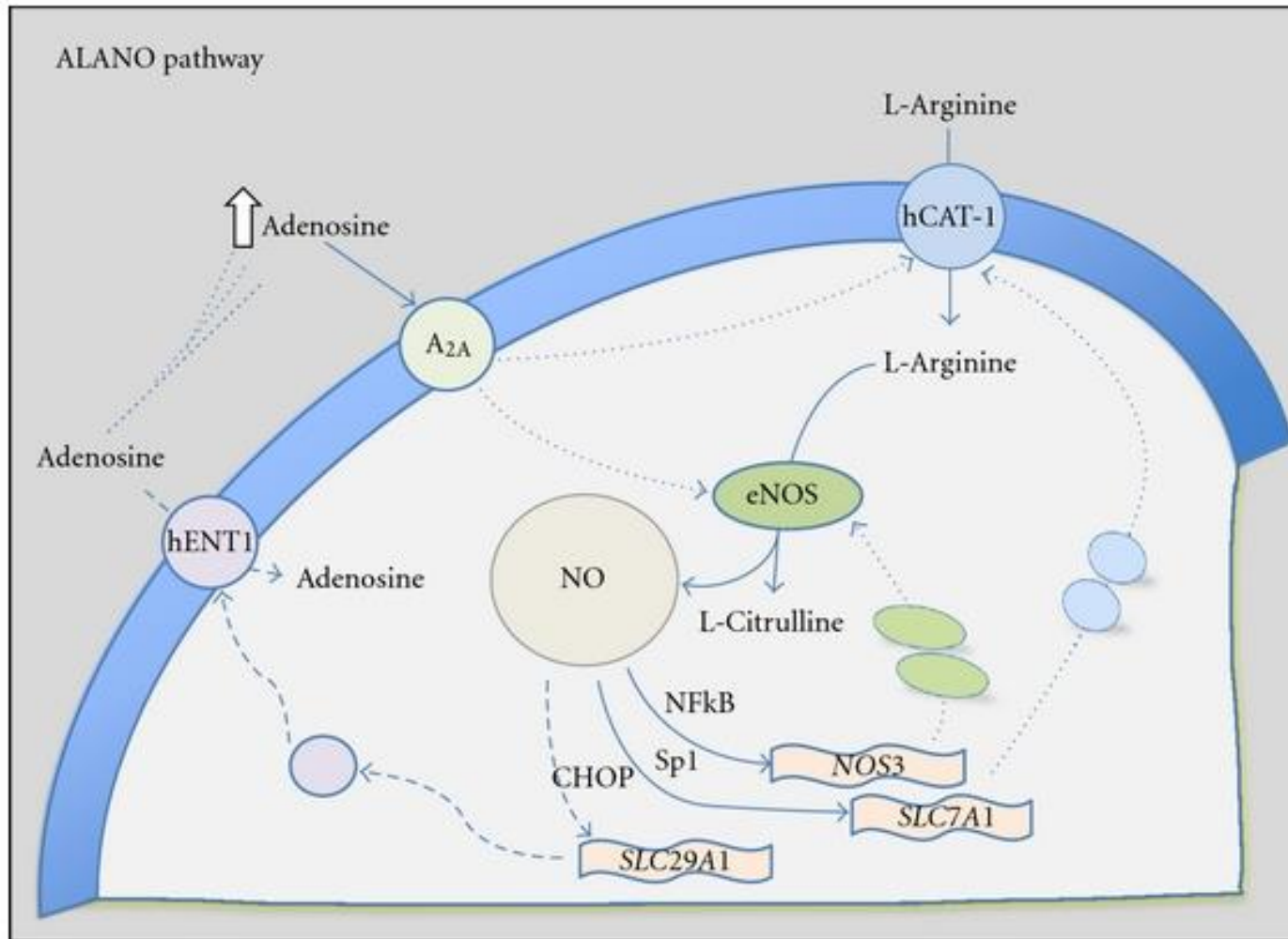
- × **Gestační diabetes mellitus (GDM)** je syndrom vycházející z metabolického kompromisu mezi matkou a dítětem.
- × Dochází k poškození endotelu, redukovanému metabolismu **adenozinu** jako vazodilatátoru a k **fetální hyperinzulinémii**. Tento fenotyp vede také k **endoteliální dysfunkci fetoplacentární jednotky**.
- × Fetální endoteliální dysfunkce tak zahrnuje funkční linku mezi adenozeinem a inzulinem v podmínkách GDM.

GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS

- × GDM je syndrom charakterizovaný **intolerancí glukózy**, což vede k **maternální hyperglykémii**, která se objevila až v těhotenství.
- × GDM je asociován s abnormálním vývojem plodu a perinatálními komplikacemi, jako je **makrosomie a novorozenecká hypoglykémie**.
- × Tyto alterace jsou dány změnou nabídky D-glukózy fétu v důsledku patologického stavu placenty (zvýšený transplacentární transport D-glukózy) nebo endokrinní dysfunkce (porucha signalizace inzulinu).



Endothelial L-arginine/NO signalling pathway in gestational diabetes mellitus and obesity in pregnancy. In human endothelial cells L-arginine is taken up via cationic amino acid transporters 1 (hCAT-1) accumulating this amino acid in the intracellular ...



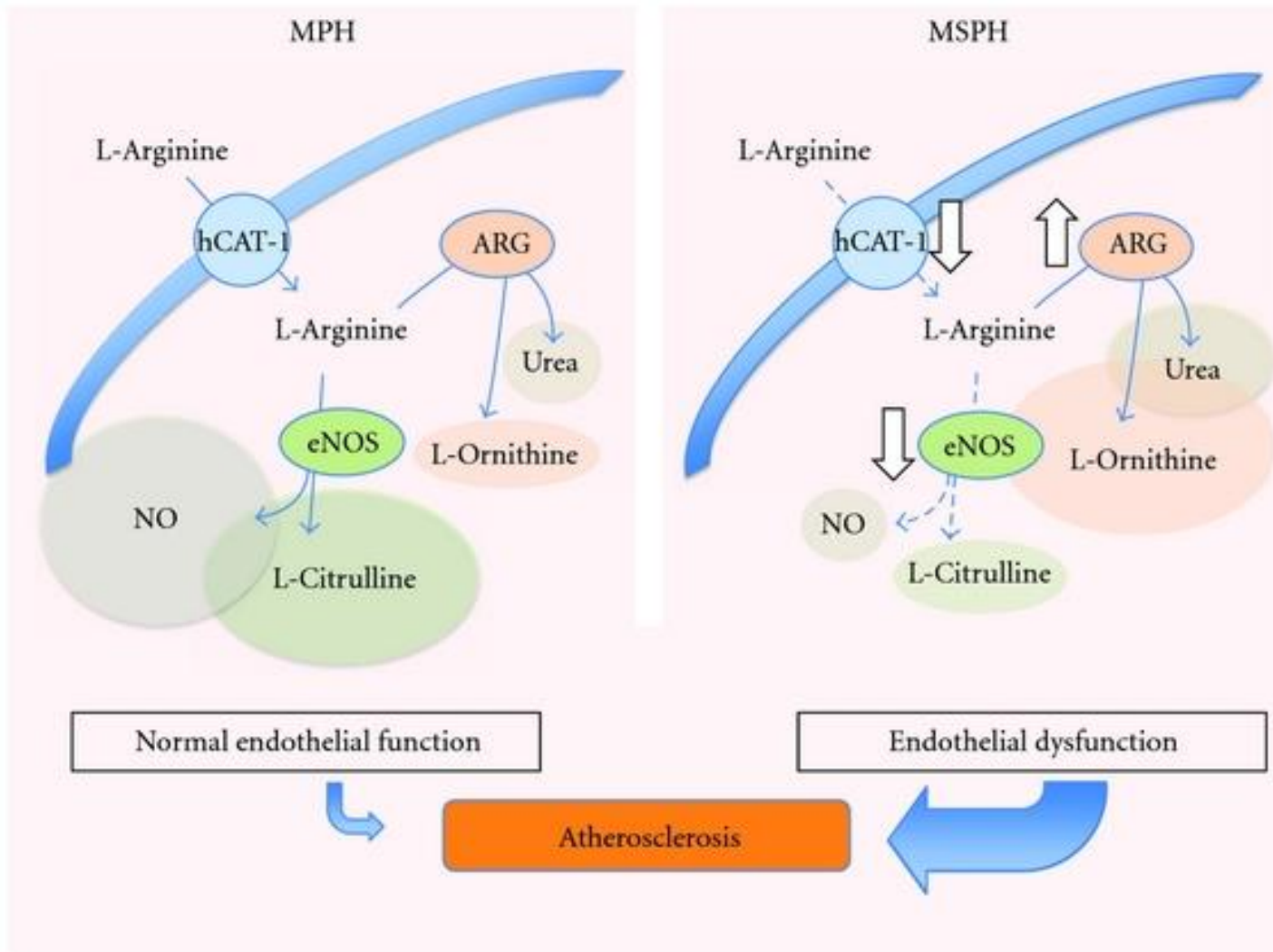
Adenosine/L-arginine/nitric oxide (ALANO) signalling pathway in gestational diabetes mellitus. Human umbilical vein (macrovasculature) and placental microvascular endothelial cells exhibit increased (solid light-blue arrows) L-arginine transport.

GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS (GDM) A OBEZITA V TĚHOTENSTVÍ (OP)

- × Jsou oba patologické stavy spojené s **placentární vaskulární dysfunkcí a s metabolickými změnami fetoplacentárního endotelu v mikrocirkulaci i v makrocirkulaci.**
- × GDM a OP zřejmě uvádějí placentární endotel do “alterovaného metabolického stavu”, což vede ke změnám ve fetálním programování. Tento fenomén je asociován s rozvojem chronických onemocnění, jako jsou **kardiovaskulární nemoci, obezita, diabetes mellitus** (včetně gestačního) and **metabolický syndrom.**

DYSLIPIDÉMIE BĚHEM GDM

- × **Maternální dyslipidémie** přímo ovlivňuje vývoj a růst fétu.
- × Dyslipidémie jako častý fenotyp u GDM je zde definována jako **zvýšení hladiny triglyceridů, celkového cholesterolu, zvýšení hladiny LDL a snížené hladiny HDL (=proaterogenní profil)**.
- × To podmiňuje vysoké **kardiovaskulárních nemocí a metabolického syndromu** v dospělosti (=fetální programování).



L-Arginine metabolism in hypercholesterolaemia. In human endothelial cells, L-arginine is taken up via cationic amino acid transporter 1 (hCAT-1) which is then metabolized by either the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) into L-citrulline and nitric oxide.

HYPERTRIGLYCERIDÉMIE V TĚHOTENSTVÍ

- × Progresivní na gestaci závislý nárůst triglyceridů (100-200%) v krvi matky pozorujeme fyziologicky. Smysl je v akumulaci zásob tuku v časném a středním těhotenství, které mají být k dispozici v pozdním těhotenství.
- × Podpora produkce VLDL v játrech a snížené odstraňování VLDL z krve v důsledku hormonálních změn, včetně inzulínové rezistence a zvýšených estrogenů.
- × Vztah k **makrosomii fétu** u GDM matky.

HYPERCHOLESTEROLÉMIE V TĚHOTENSTVÍ

- × Maternální cholesterol roste během těhotenství o 40%–50%. Rozlišujeme **maternální fyziologickou hypercholesterolémii** v těhotenství (MPH), která je považována za adaptivní reakci matky k zajištění stoupajících nároků rostoucího plodu. U části žen ale dochází k maladaptivní regulaci a rozvíjí se **maternální suprafyziologická hypercholesterolémie v těhotenství (MSPH)**.
- × Fétus tvoří vlastní cholesterol, další část dodává matka transplacentárně. Existuje korelace mezi mateřskou a fetální hladinou cholesterolu v prvním a druhém trimestru těhotenství.

ENDOTHELIÁLNÍ DYSFUNKCE U OBEZITY V TĚHOTENSTVÍ

- × U obézních matek byly prokázány vysoké plazmatické hladiny IL-6 a tumour necrosis factor α (TNF α)(zdroj: adipocyty).
- × Endotel je nejbližší buněčná linie, které je jim exponována, což vede k poruše tvorby NO v důsledku snížené exprese eNOS.
- × Placenta matek s OP má prozánětlivý profil se zvýšenou expresí IL-1, IL-8 a „chemoattractant protein 1“ oproti štíhlým matkám. Dokumentován je nárůst hladin IL-6 a TNF α v placentární cirkulaci a **vyšší heterogenní makrofágová infiltrace placenty** u obézních těhotných.

ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE U OBEZITY V TĚHOTENSTVÍ

- × Hyperleptinémie
- × Inzulinová rezistence

POSTNATÁLNÍ VÝVOJ U POTOMSTVA V DŮSLEDKU OBEZITY V TĚHOTENSTVÍ (OP) MATKY

- × Vyšší hmotnost matky před těhotenstvím je asociována s vyšší adipozitou u potomků a zvýšenými rizikovými faktory **kardiovaskulárních onemocnění u potomků.**
- × OP zvyšuje riziko **metabolického syndromu u dětí.** OP je už u novorozenců asociována s **redukcí inzulínové senzitivity a zvýšenými prozánětlivými markery v krvi.**

MECHANISMY NEPŘÍZNIVÉHO POSTNATÁLNÍHO VÝVOJE

- × Během normálního těhotenství mateřský insulin nepřestupuje placentu, zatímco mateřská D-glukóza je fétu aktivně transferována. Vyvíjející se fetální pankreas zvyšuje v odpovědi na mateřskou D-glukózu syntézu a uvolňování vlastního inzulinu, který funguje jako fetální růstový hormon.
- × Mateřská „overnutrice“ vede k hyperlykémii, což vede ke zvýšené produkci fetálního insulinu podobně jako u GDM. Tato **sekundární fetální hyperinsulinémie** je považována za **intrauterinní programování obezity a diabetu**.

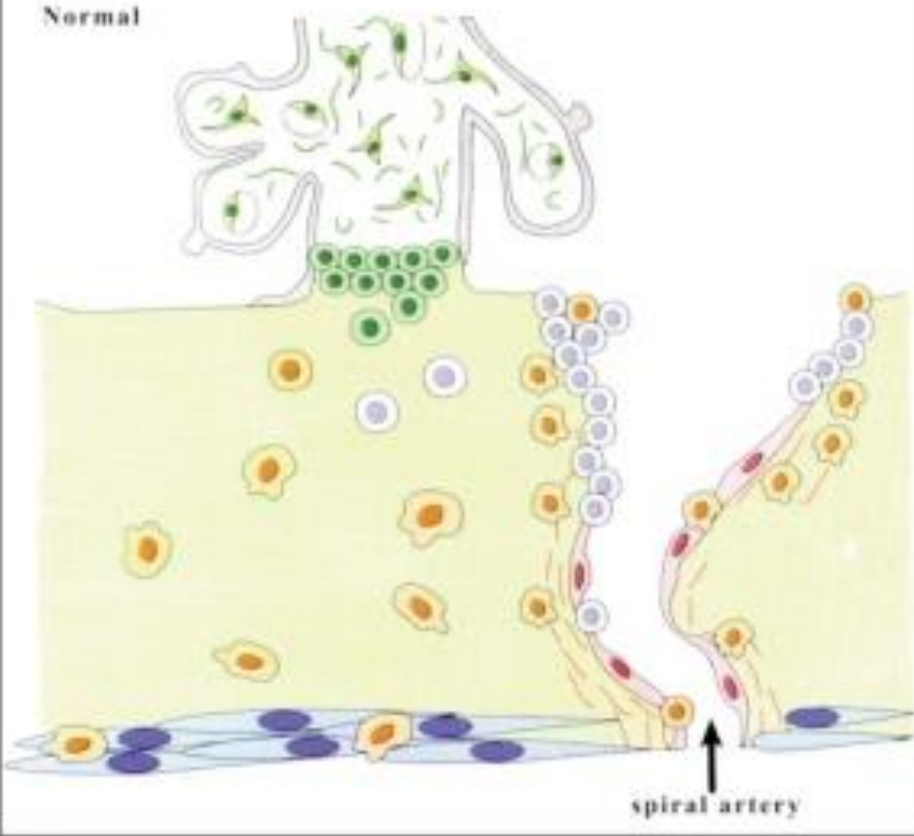
MECHANISMY NEPŘÍZNIVÉHO POSTNATÁLNÍHO VÝVOJE

- × V programování obezity se účastní také leptin.
- × Jeho hladiny jsou zvýšeny u matek s OP a GDM; redukovány jsou u dětí s intrauterinní restrikcí růstu.
- × Hladiny leptinu v umbilikální krvi jsou považovány za marker novorozenecké adipozity.

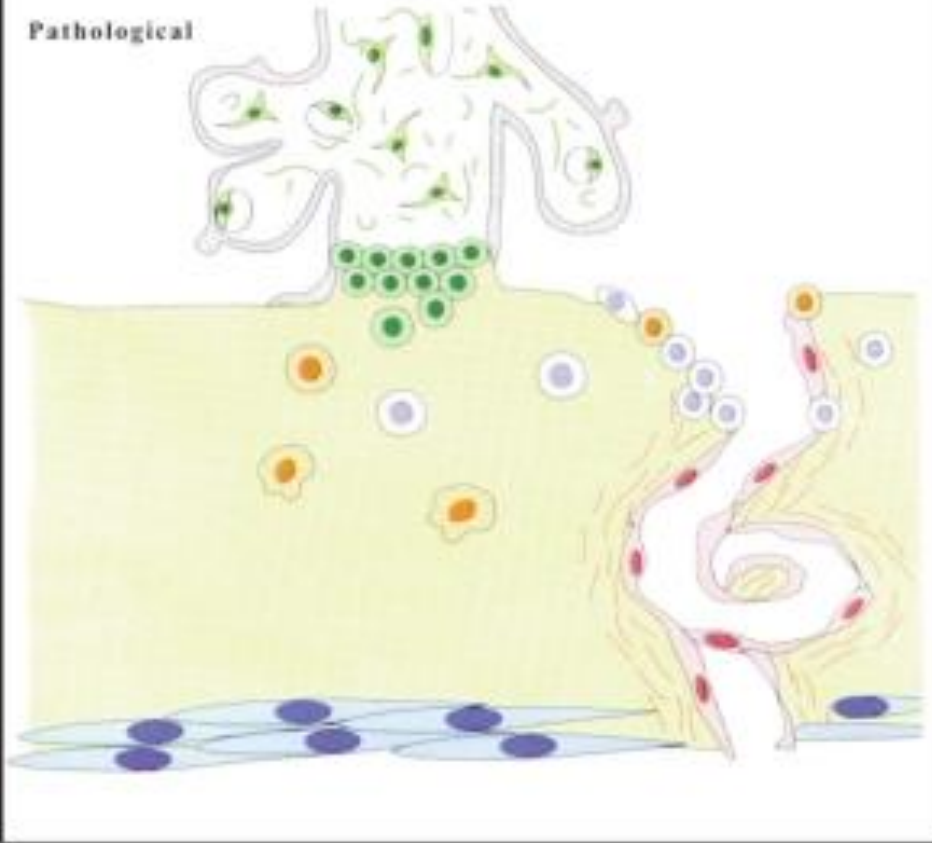
PREECLAMPSIE

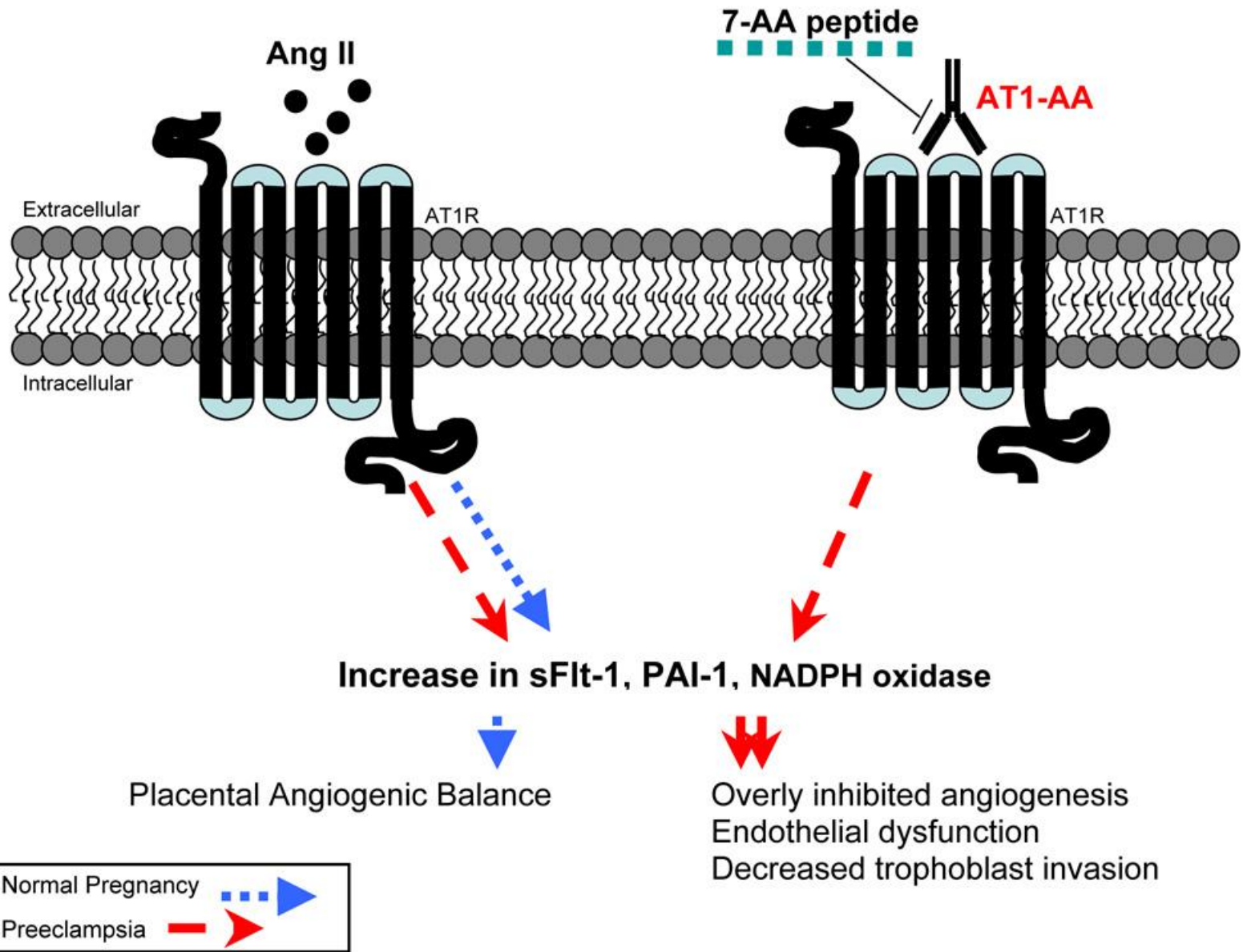
- × Je syndrom se zvýšeným krevním tlakem matky a proteinurií.
- × Hlavní příčina maternální morbidity a mortality a **metabolických defektů plodu**.
- × Fetální komplikace dány **nižším průtokem krve placentou**.
- × U preeklampsie vyšší hladiny adenosinu v umbilikální véně ve srovnání s normálním těhotenstvím. Adenosin zřejmě moduluje vaskulární tonus přes K⁺ kanály, kromě toho stimuluje angiogenezu.

Normal



Pathological

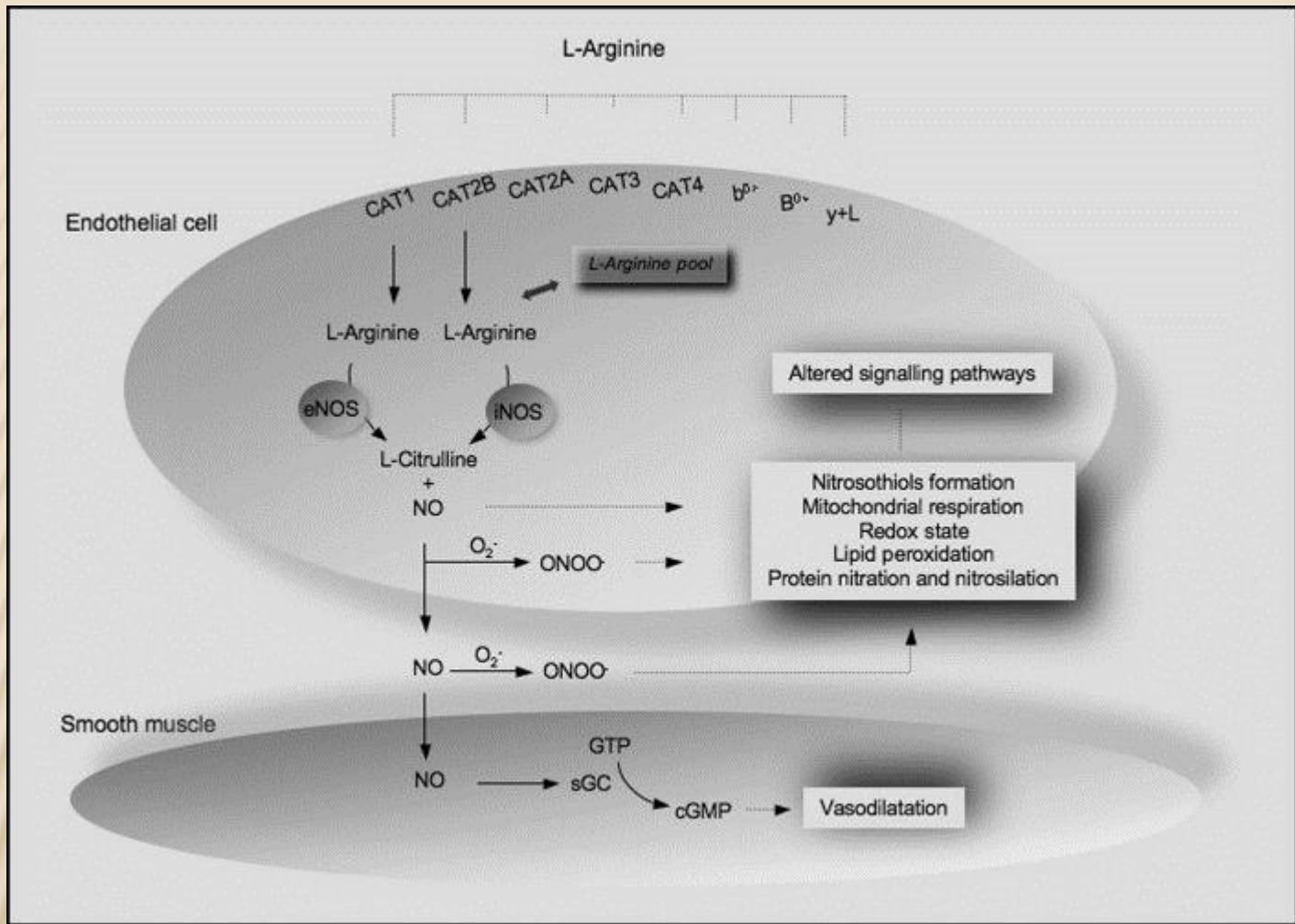




RAS A PREEKLAMPSIE

ANGIOTENSIN II TYPE I RECEPTOR AGONISTIC AUTOANTIBODY

- × **AT₁-AA interact with AT₁ receptors on trophoblasts which synergistically act with ANG II to impair placentation**
- × Normal RAS function and AT₁ receptor activation is imperative for normal placental development. AT₁-AA, found in the serum of preeclamptic women, function as ANG II by activating AT₁ receptors to increase production of sFlt-1, PAI-1 and NADPH oxidase in trophoblast cells. The 7-AA peptide corresponds to a sequence on the second extracellular loop of the AT₁ receptor. AT₁-AA-mediated effects can be neutralized by 7-AA. AT₁-AA: Angiotensin II type I receptor agonistic autoantibody (AT1-AA). This autoantibody can induce many key features of the disorder and upregulate molecules involved in the pathogenesis of preeclampsia.



L-ARGININE/NO SIGNALLING PATHWAY IN ENDOTHELIAL CELLS (TO THE PREVIOUS PICTURE).

- ✘ Endothelial cells take up l-arginine from the extracellular space via at least eight different membrane transport proteins located at the plasma membrane (CAT1, CAT2B, CAT2A, CAT3, CAT4, $b^{0,+}$, $B^{0,+}$, y^{+L}). l-Arginine is either use to build up an intracellular pool (*l-Arginine pool*) from where it is sorted out to different metabolic pathways within the cell. One of the metabolic pathways is the catabolism of l-arginine by the endothelial (eNOS) or inducible (iNOS) nitric oxide synthases to synthesize the amino acid l-citrulline and nitric oxide (NO). eNOS and iNOS could be metabolically linked with CAT1 and CAT2B, respectively . NO diffuses within the endothelial cell to modulate different metabolic pathways. When NO synthesis or bioavailability is abnormal several cell-signalling mechanisms are affected. This could result from a **direct metabolic action of NO, such as increased formation of nitrosothiols or nitration/nitrosilation of proteins, and altered redox state and mitochondrial respiration occurring both in the endothelium and the smooth muscle cells.** However, since NO is highly reactive with the superoxide anion (O_2^-), resulting peroxynitrite anion ($ONOO^-$) is also involved in the generation of these types of metabolic endothelial disorders. NO diffuses to the extracellular space where could be degraded by free radicals (mainly by O_2^-). The remaining NO enters the underlying smooth muscle cell layer where activation of soluble guanylyl cyclase (sCG) is the predominant mechanism leading to formation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) from guanosine triphosphate (GTP). cGMP leads then to relaxation of smooth muscle with the subsequent vasodilatation .

MEMBRANE TRANSPORT OF L-ARGININE IN THE FETO-PLACENTAL MICRO AND MACROVASCULATURE IN PREECLAMPSIA

- × Low levels of the cationic amino acid l-arginine is reported in the fetal and maternal blood in preeclampsia. This effect of preeclampsia is associated with increased (thick arrow) l-arginine transport via the system y^+ , possibly through the cationic amino acid transport type 1 (system y^+ /CAT-1) (CAT1), in the basal membrane of the syncytiotrophoblast and the placental microvascular endothelial cells (hPMEC).
- × l-Arginine is then preferentially metabolised to l-citrulline and nitric oxide (NO) via the endothelial NO synthase (eNOS).

DÍKY ZA POZORNOST

