

# Povezanost niske porođajne težine i zatajivanje srca u odrasloj dobi

---

**Bagadur, Gloria**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:046093>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-29**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Gloria Bagadur**

**POVEZANOST NISKE POROĐAJNE TEŽINE I ZATAJIVANJE SRCA**

**U ODRASLOJ DOBI**

Diplomski rad



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC- a Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Maje Čikeš i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

# **SADRŽAJ**

## **1. SAŽETAK**

## **2. SUMMARY**

<b>3. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>3.1 ZATAJIVANJE SRCA .....</b>	<b>1</b>
<b>3.1.1 DEFINICIJA, PODJELA I ETIOLOGIJA .....</b>	<b>1</b>
<b>3.1.2 EPIDEMIOLOGIJA .....</b>	<b>2</b>
<b>3.1.3 SIMPTOMI, DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE .....</b>	<b>3</b>
<b>3.2 NISKA POROĐAJNA TEŽINA .....</b>	<b>4</b>
<b>3.2.1 DEFINICIJA, PODJELA I ETIOLOGIJA .....</b>	<b>4</b>
<b>3.2.2 PREVALENCIJA .....</b>	<b>4</b>
<b>3.3 POSLJEDICE NISKE POROĐAJNE TEŽINE .....</b>	<b>5</b>
<b>3.4 MOGUĆA POVEZANOST NISKE POROĐAJNE TEŽINE I KARDIOMIOPATIJE.....</b>	<b>8</b>
<b>4. HIPOTEZA .....</b>	<b>10</b>
<b>5. CILJEVI RADA .....</b>	<b>10</b>
<b>6. ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>11</b>
<b>6.1 ISPITANICI .....</b>	<b>11</b>
<b>6.2 METODE .....</b>	<b>12</b>
<b>6.3 STATISTIČKA ANALIZA .....</b>	<b>12</b>
<b>7. REZULTATI .....</b>	<b>13</b>
<b>8. RASPRAVA.....</b>	<b>16</b>
<b>9. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>17</b>
<b>10. ZAHVALE .....</b>	<b>19</b>
<b>11. LITERATURA .....</b>	<b>20</b>
<b>12. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>22</b>

## **1. SAŽETAK**

**Naslov rada:** POVEZANOST NISKE POROĐAJNE TEŽINE I ZATAJIVANJE SRCA U ODRASLOJ DOBI

**Autor:** Gloria Bagadur

Povezanost između niske porođajne težine (LBW, prema eng. Low Birth Weight) i kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi jedna je od novijih intrigantnijih epidemioloških spoznaja. Hipertenzija, ateroskleroza, ishemijska bolest srca, pretilost i šećerna bolest djelomice su posljedica štetnih čimbenika prisutnih već u najranijem djetinjstvu. Podležeci mehanizam takve povezanosti još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, no postoje brojne hipoteze, a dosada su istraživanjima potkrijepljene one o razvojnom programiranju i upali kao temeljnim patofiziološkim mehanizmima. Cilj ovog istraživanja bio je uspostaviti povezanost između LBW i razvitka jedne od kardiomiopatija (CMP, prema eng. Cardiomyopathy) u odrasloj dobi koje vode zatajivanju srca, s naglaskom na nastanak dilatacijske CMP.

Istraživanjem smo obuhvatili 7764 hospitaliziranih bolesnika u razdoblju od 2011. do 2013. godine, od kojih je izdvojeno 368 s dijagnozom jedne od CMP. Telefonskim intervjuom i uvidom u medicinsku dokumentaciju prikupili smo podatke o porođajnoj težini za 144 bolesnika. Prevalencija LBW u čitavoj skupini ispitanika podudara se s onom u općoj populaciji (8,3%) no valja istaknuti veći udio bolesnika s LBW unutar skupina kardiomiopatija sa sklonošću dilataciji lijeve klijetke (20% u skupini bolesnika s miokarditisom). Nadalje, bolesnici s preboljelim miokarditisom imali su u prosjeku najmanje porođajne težine ( $3144,1 \pm 734,2$  grama kod postmiokarditične skupine i  $3604,1 \pm 835,6$  grama u dilatacijske CMP,  $P=0.05$ ).

Navedene rezultate moguće je povezati s teorijom remodeliranja srca u fetalnoj dobi koja navodi razvoj globularnih (dilatiranih) klijetki u fetusa s intrauterinim zaostajanjem u rastu i LBW. Prema našim rezultatima, posebno se ističe podskupina bolesnika s preboljelim miokarditisom koji imaju veći udio LBW i nižu prosječnu porođajnu težinu od ostalih CMP. Pretpostavljamo da ovi rezultati dijelom proizlaze i iz činjenice da bolesnici rođeni s LBW imaju i u odrasloj dobi sistemski upalni odgovor niskog stupnja koji predisponira nastanku miokarditisa. Ova studija pruža uvid u moguću povezanost LBW i pojedinih oblika kardiomiopatija te bi trebala biti osnova i poticaj za daljnja istraživanja na ovom području.

**Ključne riječi:** zatajivanje srca, niska porođajna težina, kardiomiopatija, miokarditis

## **2. SUMMARY**

**Title:** ASSOCIATION BETWEEN LOW BIRTH WEIGHT AND HEART FAILURE IN ADULTHOOD

**Author:** Gloria Bagadur

Association between low birth weight (LBW) and cardiovascular diseases in adulthood is one of the more intriguing recent epidemiological discoveries. Hypertension, atherosclerosis, ischemic heart disease, obesity and diabetes are all partially due to harmful factors present from early childhood. The underlying pathophysiological mechanism remains unclear, although there are several hypothesis from which two of them have been confirmed; developmental programming and the inflammation theory. The aim of this research was to establish connection between LBW and development of cardiomyopathy (CMP) in adulthood which consequently leads to heart failure, with an emphasis on dilative CMP.

Our study included 7764 patients hospitalized during the period from 2011 to 2013, out of which 368 diagnosed with one of the cardiomyopathies have been extracted. Birth weight data for 144 patients was collected through telephone interview and medical documentation. The prevalence of LBW in the studied group (8,3%) was similar to the one in the general population, but there were more LBW patients in the group of CMP with a tendency to left ventricular dilation (20% in the group of patients with myocarditis). Furthermore, the patients with history of myocarditis had on average lowest birth weights ( $3144,1 \pm 734,2$  grams in the postmyocarditis group and  $3604,1 \pm 835,6$  grams in the dilative CMP one,  $P=0.05$ ).

The mentioned results might possibly be associated with the theory of heart remodeling during the fetal period, which suggests the development of globular (dilated) ventricles in fetuses with intrauterine growth restriction and LBW. According to our results, the group of patients with a history of myocarditis had a greater prevalence of LBW and lower average birth weight than the other CMP. We assume that these results are partially due to the fact that patients born with LBW have systemic low grade inflammation in adulthood which has a tendency to cause myocarditis.

This study points out a possible association between LBW and particular form of cardiomyopathy in adulthood and it should serve as a basis for further investigations.

**Key words:** heart failure, low birth weight, cardiomyopathy, myocarditis

### **3. UVOD**

#### **3.1. ZATAJIVANJE SRCA**

##### **3.1.1. DEFINICIJA, PODJELA I ETIOLOGIJA**

Zatajivanje ili dekompenzacija srca (ZS), klinički je sindrom koji nastaje kao posljedica poremećaja srčane strukture i funkcije uslijed kojeg dolazi do nedovoljne opskrbe tkiva kisikom. Klinički se očituje tipičnim simptomima (zaduha, oticanje gležnjeva, umor) i znakovima (tahikardija, galopni ritam, zastoj na plućima, povišen venski tlak...) (1).

U zbrinjavanju bolesnika sa ZS, izuzetno je važno na početku klasificirati podležeću patologiju koja je dovela do simptoma. Razlikujemo nekoliko oblika zatajivanja srca: ZS sa smanjenom ejskijskom frakcijom (EF) lijeve klijetke (LK), ZS s očuvanom EF LK i desnostrano ZS. EF izračunava se najčešće pomoću ehokardiografije kao omjer udarnog volumena LK (razlika teledijastoličkog i telesistoličkog volumena LK) i teledijastoličkog volumena LK (1).

Ukoliko je posrijedi smanjena sistolička funkcija LK ( $EF < 50\%$ ), što većinom podrazumijeva i oslabljenu kontraktilnost LK, udarni volumen održava se povećanjem teledijastoličkog volumena LK, a klijetka izbacuje manju frakciju većeg volumena. Kako se kontraktilnost miokarda pogoršava, tako s vremenom dolazi do pada EF i porasta telesistoličkog i teledijastoličkog volumena, te posljedično dolazi do dilatacije klijetki (1).

Zatajivanje srca s očuvanom sistoličkom funkcijom LK obuhvaća «sivu zonu» vrijednosti EF koja je u ovih bolesnika normalna ili blago reducirana, tj. najčešće između 35 i 50%. Osim toga, ovaj oblik zatajivanja uključuje dilataciju lijeve pretklijetke te hipertrofiju LK, bez razvijene dilatacije LK. Većina bolesnika ima znakove tzv. dijastoličke disfunkcije koja se ujedno i smatra temeljnim razlogom ZS u ove skupine bolesnika (1).

Etiologija ZS varira ovisno o geografskom području, ali barem 50% bolesnika boluje od ZS s reduciranom EF LK, što se očituje jednom od kardiomiopatija (CMP). U toj skupini koronarna bolest srca uzrokom je sindroma u dvije trećine bolesnika, a dijabetes i hipertenzija dodatni su faktori rizika. Postoje još mnoga druga stanja koja mogu dovesti do oštećenja sistoličke funkcije miokarda kao što su prethodni miokarditis, kemoterapija (posebno doksorubicin i trastuzumab), alkohol te naposljetku postoji i idiopatska dilatacijska CMP (iako postoje nedavni dokazi da određeni postotak ima genetsku podlogu) (Tablica 1). Bolesnici s dijagnozom ZS uz očuvanu EF imaju ponešto drukčije uzročne mehanizme.

Obično se radi o starijim pretilim bolesnicama s hipertenzijom i fibrilacijom atrija (1). Desnostrano ZS najčešće je posljedica lijevostranog ZS, a neki od drugih uzroka su još i plućna hipertenzija, kronična opstruktivna plućna bolest, plućna embolija ili stenoza plućne arterije (Tablica 1) (2).

Tablica 1. Patofiziološki mehanizmi i uzroci zatajivanja srca

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZAM	UZROK
Zatajivanje srca sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koronarna bolest</li> <li>• Idiopatska kardiomiopatija</li> <li>• Bolesti srčanih zalistaka</li> <li>• Aritmije</li> <li>• Miokarditis</li> <li>• Peripartalna kardiomiopatija</li> <li>• Kongenitalne srčane mane</li> <li>• Šećerna bolest</li> <li>• Arterijska hipertenzija</li> </ul>
Zatajivanje srca s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterijska hipertenzija</li> <li>• Šećerna bolest</li> <li>• Bolesti srčanih zalistaka</li> <li>• Hipertrofična kardiomiopatija</li> <li>• Restriktivna kardiomiopatija (amiloidoza)</li> <li>• Koronarna bolest</li> </ul>
Desnostrano zatajivanje srca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zatajivanje lijevog srca</li> <li>• Plućna hipertenzija</li> <li>• Stenoza plućne arterije</li> <li>• Plućna embolija</li> <li>• Koronarna bolest</li> </ul>

### 3.1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Unatoč značajnom napretku u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti, incidencija i prevalencija kroničnog ZS u stalnom su porastu. 1-2 % odrasle populacije u Europi pati od ZS, s prevalencijom čak >10% kod osoba starijih od 70 godina (2). U



Hrvatskoj od kroničnog ZS boluje 43.000 do 80.000 osoba, a incidencija u starijih raste na 10/1.000 osoba godišnje (2).

### 3.1.3. SIMPTOMI, DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE

Postavljanje dijagnoze ZS može biti otežano i stoga odgođeno, osobito u ranijim stadijima. Naime, simptomi su često nespecifični i lako se mogu zamjeniti s nekom drugom nekardijalnom patologijom. Tipični simptomi uključuju dispneju, ortopneju, paroksizmalu noćnu dispneju, nepodnošenje napora, slabost, umor i otekline gležnjeva. Nešto manje specifični simptomi su noćni kašalj, porast na težini više od dva kilograma u dva tjedna, sinkope i palpitacije. Nadalje, znakovi koji će nas uputiti na dijagnozu ZS su distenzija jugularnih vena, hepatojugularni refluks, galopni ritam S3, srčani šum, periferni edemi, krepitacije na bazama pluća, te u uznapredvalim stadijima hepatomegalija, ascites i kaheksija (1).

Nužni dijagnostički testovi su transtorakalna ehokardiografija (radi određivanja strukturnih i funkcijskih abnormalnosti srca, mjerenje EF), 12-kanalni EKG, biokemijski testovi krvi (natrij, kalij, kalcij, ureja, kreatinin, glomerularna filtracija, jetreni enzimi, bilirubin, feritin i TIBC), mjerenje natriuretskih peptida kao jednih od bitnih markera ZS (BNP, NT-proBNP), te sve rjeđe radiogram srca i pluća (1). Navedene dijagnostičke metode bitne su ne samo u postavljanju dijagnoze, već i u otkrivanju mogućih reverzibilnih uzroka ZS (teška anemija, hipokalcemija, kronična opstruktivna plućna bolest) te u određivanju načina liječenja i prognoze (1).

Liječenje se razlikuje ovisno o vrsti ZS. Za pacijente s reduciranom EF optimalni su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE – inhibitori) u kombinaciji s beta blokatorima (blokatori beta adrenergičkih receptora) i diureticima. Ukoliko se uz navedenu terapiju stanje nastavlja pogoršavati, uvode se antagonisti receptora aldosterona. Za pacijente s normalnom EF do sada nema dokazane specifične terapije. Često su u uporabi razne vrste diuretika za olakšavanje simptoma kongestije, a od izuzetne važnosti je kontrola krvnoga tlaka i srčanog ritma kod fibrilacije atrijske. Koriste se ACE – inhibitori, blokatori kalcijevih kanala i beta blokatori.

## 3.2. NISKA POROĐAJNA TEŽINA

### 3.2.1. DEFINICIJA, PODJELA I ETIOLOGIJA

Niska porođajna težina (LBW, od engl. *Low Birth Weight*) je porođajna težina novorođenčeta manja od 2500 grama neovisno o gestacijskoj dobi (uključivo sa 2499 grama). Jako niska porođajna težina je ona ispod 1500 grama (uključivo sa 1499 grama). Ekstremno niska porođajna težina iznosi manje od 1000 grama (uključivo sa 999 grama) (3).

Postoje dvije kategorije niske porođajne težine: jedna nastaje kao rezultat rođenja prije termina, a druga vrsta odnosi se na intrauterino zaostajanje u rastu pri čemu se dijete rađa u terminu.

Rođenje prije termina označuje rođenje djeteta prije 37. tjedna gestacije. Godišnje se prije termina rađa oko 15 milijuna djece, što je više od 1 na 10 novorođenčadi i ta brojka je u stalnom porastu. Najčešći uzroci uključuju multiple trudnoće, infekcije i kronične bolesti majke kao što su dijabetes, hipertenzija, razne autoimune bolesti, a spominje se i genetska podloga. Međutim, često se ne može pronaći jasan uzrok rođenju prije termina (7).

Intrauterino zaostajanje u rastu (IUGR, od engl. *Intrauterine growth restriction*) je težina fetusa ispod 10 percentile za gestacijsku dob što se određuje pomoću fetalnoga ultrazvuka. Za isto stanje koriste se i izrazi fetus premalen za gestacijsku dob i fetalna restrikcija u rastu. Trudnoće povećanog rizika za IUGR smatraju se onima s majkom u stanju malnutricije, majke koja puši, konzumira alkohol, boluje od kroničnih bolesti i gestacijskog dijabetesa, te u slučaju oligohidramniona, kromosomskih abnormalnosti fetusa, abnormalnosti placente i u multiplih trudnoća. Naravno, jedan dio IUGR nema definiran uzrok (4).

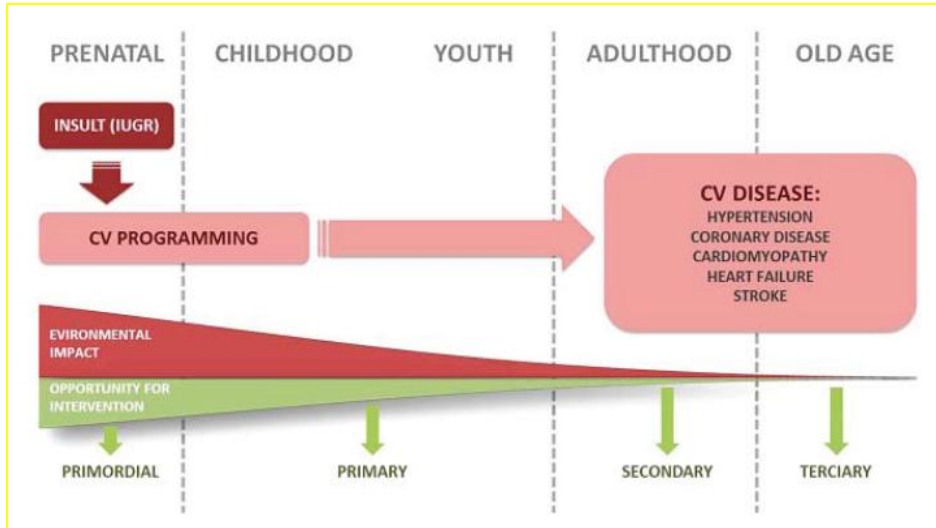
### 3.2.2. PREVALENCIJA I GEOGRAFSKE VARIJACIJE

Niska porođajna težina je konačna posljedica rođenja prije termina kao i IUGR-a. Globalna prevalencija iznosi 15,5% što upućuje na 20 milijuna novorođenčadi godišnje rođenih s LBW, od čega je 96,5% u zemljama u razvoju. Postotak LBW u zemljama u razvoju (16,5%) je gotovo dvostruk negoli u razvijenim regijama svijeta (7%), što dijelom doprinosi i značajnoj varijaciji u geografskoj raspodjeli. Najviša incidencija nalazi se u Južnoj Aziji sa 27% i u subsaharskoj Africi sa 13-15% novorođenih. Izuzetno niski udio nalazi se u Kini sa svega 6%, ali obzirom na veliku populaciju i ta niska brojka značajno doprinosi ukupnoj prevalenciji. U razvijenim zemljama situacija je značajno drukčija: u Sjevernoj Americi

nalazimo udio LBW od 8%, a u Europi samo 6% (3). U Hrvatskoj prevalencija LBW iznosi 5,10% (25).

### 3.3. POSLJEDICE NISKE POROĐAJNE TEŽINE

Niska porođajna težina doprinosi 60-80% smrtnih slučajeva neonatusa. Osim većeg rizika za preranu smrt, postoje još mnoge posljedice LBW. Neke su kratkoročne i prisutne samo u dječjoj dobi, a druge ostavljaju dugoročne tragove. Od akutnih komplikacija LBW značajne su sindrom respiratornog distresa, nerazvijeni srčano-krvožilni sustav kao i njegove deformacije, anemije, sklonost infekcijama itd. Ukoliko novorođenče izbjegne odnosno preživi tu ranu, kritičnu fazu svoga života, veliki broj njih dočekaju kasne posljedice. Naime, LBW je povezana sa sklonošću za razvoj ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi, kao što su koronarna bolest, hipertenzija te vaskularna bolest bubrega (Slika 1). Osim toga, neke studije govore i o povezanosti sa razvojem inzulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2 u odrasloj dobi (8, 9, 10, 11).



Slika 1: Posljedice intrauterine restrikcije u rastu. Prema: Demicheva & Crispi (2014), uz dopuštenje Fetal Diagnosis and Therapy Journal (5) .

Pretpostavljena povezanost LBW i navedenih bolesti u početku je bila samo hipotetska, ali s vremenom je proveden veliki broj istraživanja koja su uistinu dokazala takvu povezanost i naznačila neovisnost korelacije LBW i, primjerice, srčanožilnih bolesti, o utjecaju navika kao što su pušenje, debljina i socijalni status (17, 18). No koji je podležeci mehanizam takvih asocijacija? Kao odgovor na to pitanje ponuđeno je mnogo hipoteza, ali uzročno-posljedična povezanost još uvijek nije jasno utvrđena. Predstaviti ćemo nekoliko hipoteza temeljenih na epidemiološkim i eksperimentalnim istraživanjima, koje su pokušale objasniti taj patofiziološki mehanizam.

#### A) Teorija razvojnog programiranja

Barkerov postulat, dokazan velikim brojem eksperimentalnih i epidemioloških studija, navodi da je IUGR povezana s povišenim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti, a osobito ishemijske bolesti srca. Takva tvrdnja proizlazi iz „razvojnog programiranja“ koje predstavlja hipotezu da intrauterini okoliš određuje predispoziciju za razvoj bolesti u kasnijem životu (16, 19).

Razvojno programiranje označuje pokušaj fetusa, koji je u stanju malnutricije i hipoksije (IUGR), da se unaprijed pripremi za isti takav okoliš koji ga potencijalno dočekuje nakon rođenja. Takva „ishitrena“ priprema fetusa za loše stanje u budućnosti, imala bi smisla kada bi takvi uvjeti bili prisutni nakon rođenja. Međutim, često se događa upravo obrnuto te novorođenčad niske porođajne težine bude izložena uvjetima ekcesivnog kaloričnog unosa. Naposljetku, kompenzacija za LBW i IUGR, čini se nije poželjna (16, 19).

#### B) Upalna teorija

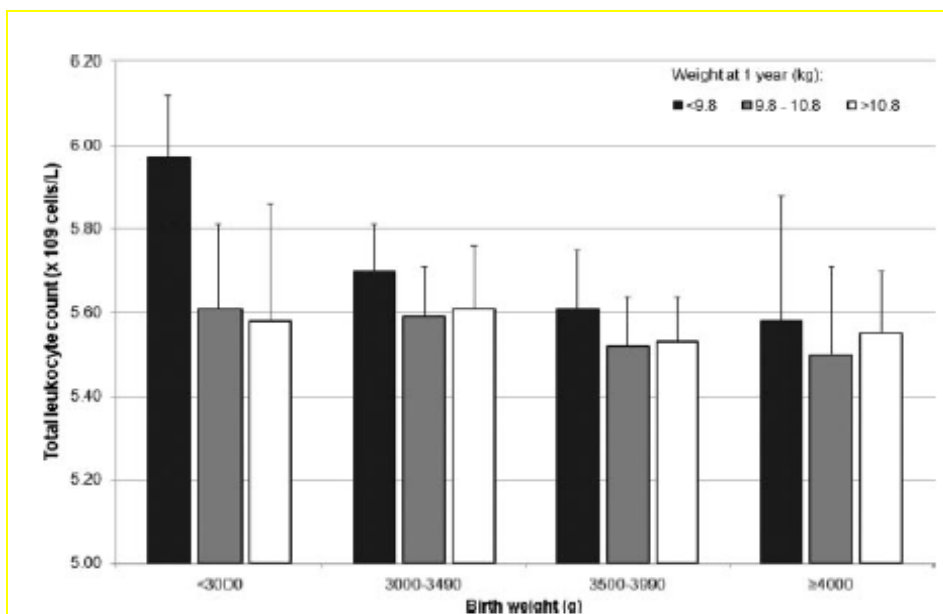
Poznato je kako povišeni upalni markeri, poput cirkulirajućih leukocita, koreliraju s povećanim rizikom za koronarnu bolest, ateroskleroza i dijabetes. Smatra se da podležeci mehanizam predstavljaju kronično povišeni hidrolitički enzimi i citokini leukocita, koji pridonose oštećenju endotela i formiranju lezija endotela (14).

Djeca rođena s LBW u dobi do dvije godine imaju smanjenu imunokompetentnost zbog smanjenog broja leukocita (Slika 2), osobito T limfocita i slabe funkcije neutrofila. No sa rastom djeteta dolazi do varijacija. U dobi od dvije godine djeca niske porođajne težine još uvijek imaju niži broj leukocita u odnosu na djecu koja su bila normalne porođajne težine, ali s navršene četiri godine registrira se viši broj neutrofila kao i veći omjer neutrofila prema limfocitima, što je indikator sistemske upale niskog stupnja. Takvi povišeni udjeli pojedinih

upalnih stanica nastavljaju se i u dobi od 6 godina. Daljnja mjerenja odnosila su se na ukupni broj leukocita u krvi ispitanika te je utvrđeno u dobi od 14 i 31 godinu kako djeca s LBW imaju veći broj leukocita nego djeca normalne porođajne težine.

Navedene činjenice upućuju kako bi se veza između upalnih procesa i LBW mogla pojačavati sa dobi te da je LBW povezana sa sistemskim upalnim odgovorom niskog stupnja u odrasloj dobi i sukladno tome dovodi do gore navedenih kroničnih bolesti (14).

U osnovi takvog patofiziološkog supstrata leži nepovoljan intrauterini okoliš (hipoksija) koji zahtjeva funkcijsku prilagodbu fetusa u tom razdoblju, a takve promjene ostavljaju dugoročne posljedice.



Slika 2: Obrnuto proporcionalni omjer porođajne težine i broja leukocita. Prema: Canoy D et al (2009), uz dopuštenje Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (14).

### 3.4. MOGUĆA POVEZANOST NISKE POROĐAJNE TEŽINE I KARDIOMIOPATIJE U ODRASLOJ DOBI

Dilatacijska kardiomiopatija (DCM) je progresivna bolest miokarda obilježena proširenjem i kontraktilnom disfunkcijom LK uz većinom normalnu (ili stanjenu) debljinu mišićne stijenke. Bolest može zahvatiti i desnu klijetku. DCM je po učestalosti 3. uzrok zatajenju srca i najčešći uzrok transplantacije srca (13). Posljednjih godina prepoznata je genetska osnova u pojedinim skupinama bolesnika s DCM, no dijagnoza ove kardiomiopatije najčešće se postavlja isključivanjem ostalih mogućih etioloških čimbenika bolesti srčanog mišića, a nerjetko je i posljedica neprepoznatog miokarditisa (13).

Miokarditis je bolest srčanog mišića najčešće uzrokovana virusima. Često je stanje koje prolazi bez posljedica, no ponekad može dovesti do teškog oštećenja miokarda i akutnog ZS. Nadalje, može se pretvoriti u progresivni sindrom i dovesti do kroničnog ZS. Podležeci mehanizam oštećenja srčanog mišića može biti imunosni (neovisan o virusu, uzrokovan vlastitim stanicama imunskog sustava) i neimunosni (uzrokovan samim virusnim agensom) (12). Miokarditis je česti uzrok DCM koja je u razvijenim zemljama uzrok 45 % transplantacija srca. Povezanost između infekcije i kroničnog ZS bila je uspostavljena još davne 1806. godine, kada je Corvisart utvrdio da oštećenje srčane funkcije postoji i nakon što su svi znakovi infekcije nestali (12).

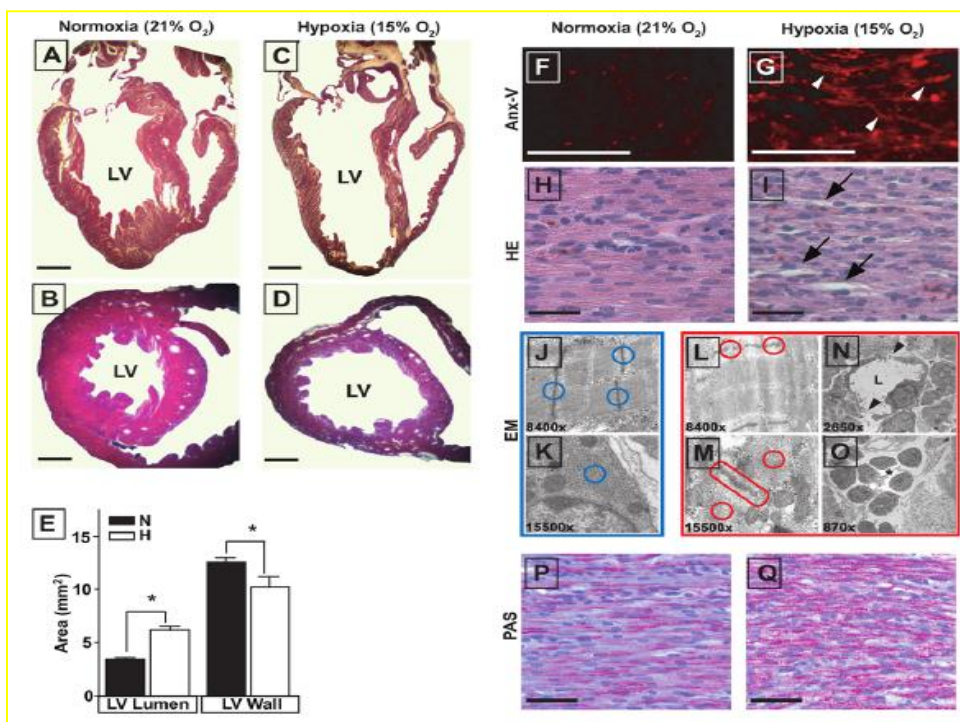
Osim prethodno navedenih povezanosti LBW s bolestima odrasle dobi, istražili smo i moguću povezanost s razvitkom DCM.

#### Teorija remodeliranih srca

Intrauterino zaostajanje u rastu inducira promjene u morfologiji srca fetusa koje bi mogle objasniti sklonost za razvoj kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi. Naime, djeca rođena sa LBW imaju oblik srca koji odstupa od uobičajenog. Istraživanja fetalnom ehokardiografijom dokazala su povećanje poprečnog promjera srca te smanjenu izduženost takvih srca – dakle, izraženije globularne klijetke. Navedene činjenice pokazuju kako postoji očita dilatacija srčanih klijetki (15). Uzrok tome je povećani stres na miokardna mišićna vlakna tijekom intrauterinog razvoja koji potječe od kombiniranog tlačnog i mogućeg volumnog preopterećenja srca kao posljedica povišenog placentalnog vaskularnog otpora u takvih fetusa uslijed hipoksije, oštećenja placentne, opstrukcije umbilikalne arterije i sl. Takav povišeni stres na stijenku klijetki djeluje kao okidač za remodeliranje mišićnih vlakana – mehanizam koji osigurava da miokard ne zataji u uvjetima preopterećenja srca (15).

U normalnim uvjetima, stečeno blago preopterećenje miokarda vodi hipertrofiji u regiji miokarda na koju djeluje najviši stres na stijenku. No, kod srca u razvitku koje je pod uvjetima hipoksije i malnutricije, miokard ne može razviti očekivane hipertrofične promjene. Posljedično, povećano opterećenje na miokardna vlakna može jedino biti kompenzirano dilatacijom i povišenjem poprečnih promjera srca (15).

Slijedom navedenih saznanja, pretpostavljen je mogući razvitak DCM iz takvih globularnih miokarda osoba s LBW. Takvu pretpostavku potvrdilo je još jedno eksperimentalno istraživanje u kojem su embriji pilića izloženi hipoksičnim uvjetima razvili dilatirane LK sa stanjenim miokardom i oslabljenom sistoličkom funkcijom. Takvo oštećenje srčanog mišića povezano je s povišenom razinom VEGF (od engl. Vascular Endothelial Growth Factor) koja je bila prisutna u hipoksičnim ebrija, a kasnije i u odraslih pilića (Slika 3) (6).



Slika 3: Razvoj miokarda u hipoksičnim embrija pilića. Prema: Tintu et al (2009), PLoS One 4:e5155 (6).

#### **4. HIPOTEZA**

Hipoteza ovog istraživanja je da su osobe s niskom porođajnom težinom sklone razvoju zatajivanja srca u odrasloj dobi te da postoji povezanost niske porođajne težine i specifičnih oblika kardiomiopatija, poput dilatacijske kardiomiopatije.

#### **5. CILJEVI RADA**

Cilj ovog istraživanja bio je istražiti učestalost niske porođajne težine unutar bolničke populacije odraslih bolesnika s dijagnozom zatajivanja srca te usporediti prosječne porođajne težine i udio niske porođajne težine između različitih etioloških skupina kardiomiopatija koje dovode do zatajivanja srca. Nadalje, htjeli smo istražiti postoji li povezanost između niske porođajne težine i razvitka dilatacijske kardiomiopatije.



## **6. ISPITANICI I METODE**

### **6.1. ISPITANICI**

Ova retrospektivna studija provedena je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Korištena je baza podataka bolesnika (osnovana u sklopu ovog studentskog znanstvenog rada) kojima je postavljena dijagnoza jedne od kardiomiopatija u razdoblju od 2011.-2013. godine.

Kriterij za uključivanje bolesnika u istraživanje bila je dijagnoza jedne od CMP (dilatacijska, ishemijska, restriktivna, hipertrofična, neodređena). Svi bolesnici iz baze podataka su zadovoljili kriterije za uključivanje u studiju te nitko nije naknadno izuzet.

Uz pomoć Bolničkog informatičkog sustava (BIS) izdvojili smo ukupno 7764 bolesnika hospitaliziranih na Kliniku u razdoblju od 2011 - 2013. g. , od kojih je 368 s dijagnozom jedne od CMP uključeno u istraživanje. Od te skupine, prikupili smo podatke o porođajnim težinama za 144 bolesnika, a za preostalih 224 bolesnika porođajna težina je ostala nepoznata. Istraživana skupina (144 bolesnika) sastojala se od 95 muškaraca i 49 žena prosječne dobi  $50,2 \pm 13,3$  godina.

Temeljem medicinske dokumentacije bolesnici su svrstani u skupine s obzirom na vrstu podležeće CMP. U tablici 2. nalazi se sažeti prikaz podjele bolesnika po skupinama. Bolesnici s koronarnom bolešću svrstani su u skupinu ishemijske CMP (39 bolesnika), oni sa dilatacijskom CMP nepoznatog uzroka u skupinu dilatacijske CMP (43 bolesnika), pacijenti sa preboljelim miokarditisom u postmiokarditičnu skupinu (15 bolesnika). Nadalje, na temelju etioloških čimbenika prepoznato je 19 bolesnika sa sekundarnom CMP među kojima se nalaze oni s valvularnom (5 bolesnika), toksičnom (6 bolesnika), peripartalnom (3 bolesnika) i hipertenzivnom CMP (5 bolesnika). Istraživane su još nekompakcijska kardiomiopatija lijeve klijetke (7 bolesnika), hipertrofična (5 bolesnika) i restriktivna (2 bolesnika) kardiomiopatija te bolesnici s aritmogenom displazijom desne klijetke (5 bolesnika). Devet bolesnika nije svrstano u navedene specifične uzroke zatajivanja srca (takutsubo kardiomiopatija, miastenija gravis...).

Tablica 2: Raspodjela bolesnika u podskupinama kardiomiopatija

KARDIOMIOPATIJA	BROJ BOLESNIKA	POSTOTAK BOLESNIKA
<b>Dilatacijska</b>	43	29,9 %
<b>Ishemijska</b>	39	27,1 %
<b>Sekundarna</b>	19	13,2 %
<b>Postmiokarditična</b>	15	10,4 %
<b>Ostalo</b>	9	6,25 %
<b>Nekompakcijska</b>	7	4,9 %
<b>Hipertrofijska</b>	5	3,5 %
<b>Aritmogena displazija desne klijetke</b>	5	3,5 %
<b>Restriktivna</b>	2	1,4 %

## 6.2. METODE

Za ovaj rad korištena je baza podataka izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb. U tu bazu uvršteni su bolesnici sa dijagnozom jedne od prethodno navedenih kardiomiopatija. Baza prvenstveno sadrži opće podatke o bolesnicima uz brigu o zaštiti privatnosti bolesnika. Temeljem dostupnih općih podataka bolesnika izvršeni su telefonski intervjui i pretraga medicinske dokumentacije. Za prikupljanje bolesnika uključenih u studiju i bazu podataka korišten je BIS. Podaci o porođajnoj težini prikupljeni su pomoću telefonskog intervjua za 113 bolesnika te korištenjem medicinske dokumentacije Državnog arhiva i bolnica u nekoliko gradova Republike Hrvatske (Zagreb, Virovitica, Osijek, Split, Karlovac..) za 31 bolesnika.

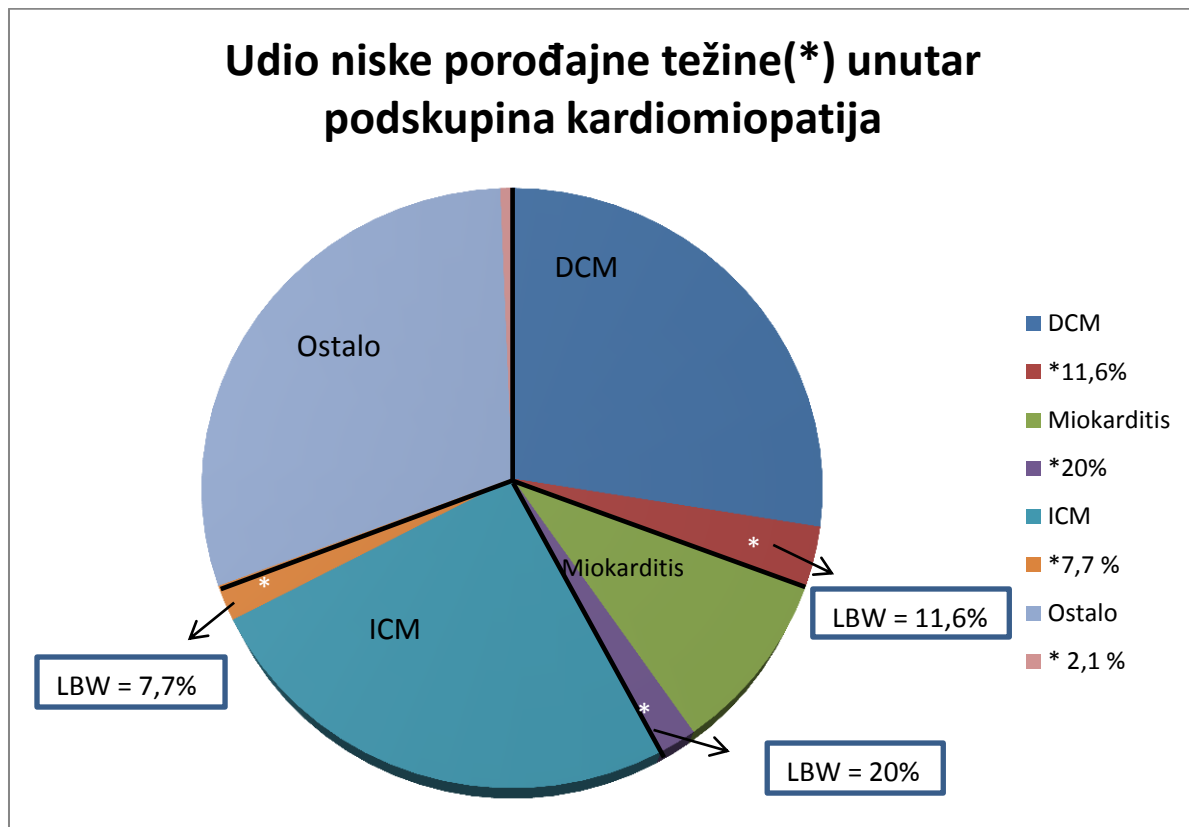
## 6.3. STATISTIČKA ANALIZA

Analiza i sva obrada podataka provedena je koristeći osobno računalo i softverski program Microsoft Excel 2007 (Microsoft office 2007, SAD). Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Za statističku analizu korišten je Studentov T-test. Kategorijske varijable su izražene kao postotak, a statistička važnost razlika između tih varijabli izračunata je pomoću Fisherovog testa. Statistički značajnom se smatrala vrijednost  $p \leq 0,05$ .

## 7. REZULTATI

U istraživanoj skupini bolesnika s postavljenom dijagnozom jedne od kardiomiopatija i poznatom porođajnom težinom, pronađeno je ukupno 8,3% (12/144) bolesnika s niskom porođajnom težinom.

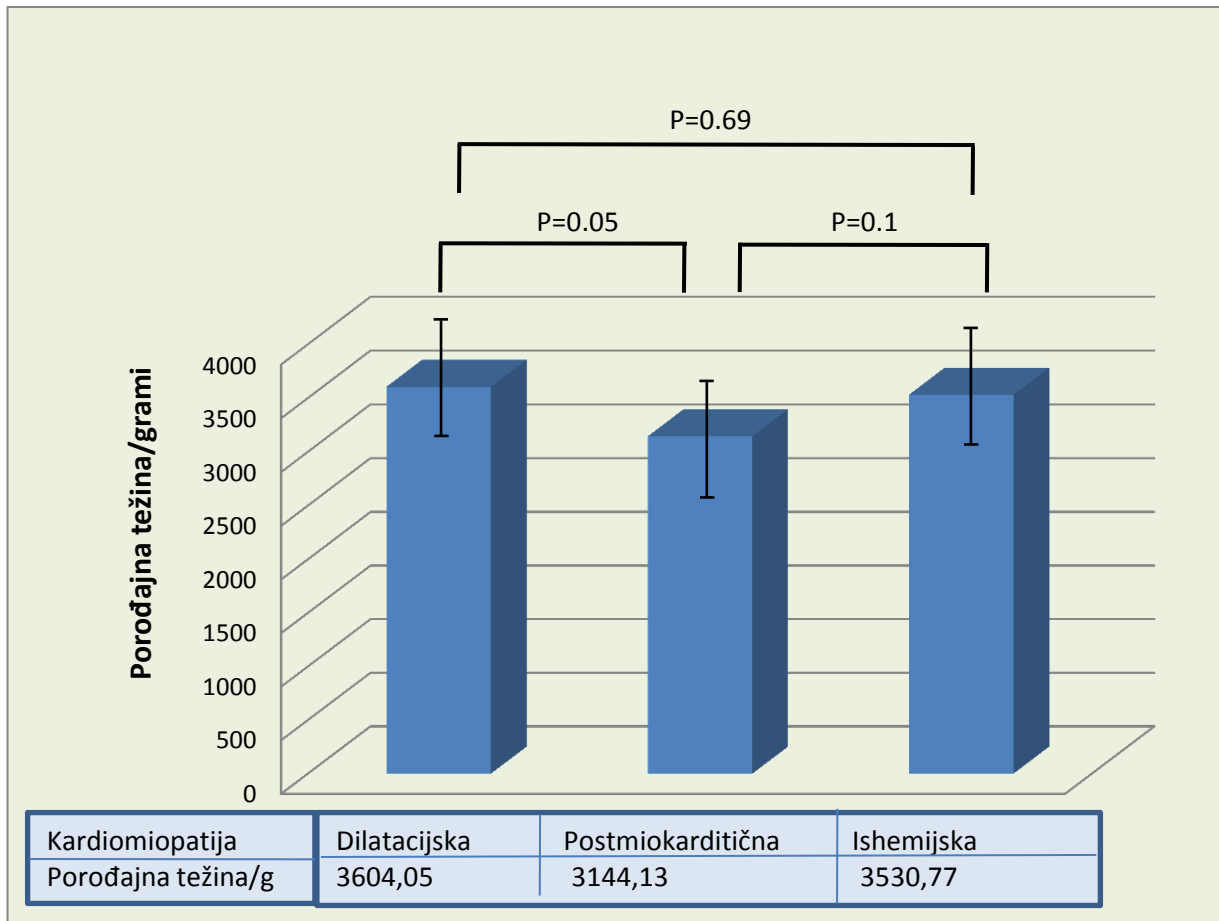
Udio bolesnika s LBW razlikuje se između pojedinih podskupina CMP. Najveći udio bolesnika s LBW zabilježen je u postmiokarditičnoj grupi (20% , tj. 3/15 bolesnika), zatim unutar podskupine nekompakcijske kardiomiopatije LK udio iznosi 14,3% (1/7), a kod bolesnika s dilatacijskom CMP je 11,6% (5/43). Podskupina ishemijske CMP sadrži 7,7% bolesnika (3/39) s niskom porođajnom težinom (Slika 4). Unutar ostalih podskupina kardiomiopatija nisu pronađeni bolesnici niske porođajne težine.



Slika 4. Raspodjela udjela bolesnika s niskom porođajnom težinom (\*) unutar podskupina kardiomiopatija. DCM – dilatacijska kardiomiopatija, ICM – ishemijska kardiomiopatija

Utvdili smo i prosječne porođajne težine unutar pojedinih podskupina CMP (Tablica 3). Najmanja prosječna porođajna težina zabilježena kod bolesnika sa preboljelim miokarditisom ( $3144,13 \pm 734,16$  g), u grupi nekompakcijske kardiomiopatije LK vrijednost porođajne težine iznosila je  $3184,29 \pm 738,78$  g, kod ishemijske CMP  $3530,77 \pm 801,98$  g, a kod bolesnika s dilatacijskom CMP zabilježena je težina od  $3604,05 \pm 835,58$  g (Slika 5). Porođajne težine u skupini bolesnika s postmiokarditičnom CMP bile su značajno niže no u bolesnika s ostalim oblicima kardiomiopatija ( $P = 0.05$  u usporedbi s bolesnicima s dilatacijskom kardiomiopatijom) (Slika 5).

Konačno, utvdili smo da postoji više muških nego ženskih bolesnika sa ZS unutar naše istraživane skupine. Od ukupno 144 bolesnika, čak 95 (66%) bilo je muških.



Slika 5. Prosječne porođajne težine unutar podskupina kardiomiopatija i rezultati studentovog T-testa izraženi kao P vrijednost (objašnjeno u tekstu). Prosječne porođajne težine ostalih podskupina kardiomiopatija navedene su u tablici 3.

Tablica 3. Prosječne porođajne težine bolesnika unutar podskupina kardiomiopatija i njihove standardne devijacije.

Kardiomiopatija	Prosječna porođajna težina (g) ± standardna devijacija
<b>Postmiokarditična</b>	3144,13 ± 734,16
<b>Nekompakcijska</b>	3184,29 ± 738,78
<b>Ishemijska</b>	3530,77 ± 801,28
<b>Dilatacijska</b>	3604,05 ± 835,58
<b>Sekundarna</b>	3611,05 ± 607,58
<b>Aritmogena displazija desne klijetke</b>	3664,00 ± 314,93
<b>Restriktivna</b>	3700,00 ± 282,84
<b>Hipertrofijska</b>	3930,00 ± 876,70

## **8. RASPRAVA**

Kardiovaskularne bolesti danas su vodeći uzrok smrti u svijetu. Većina čimbenika koji će dovesti do kroničnih kardiovaskularnih bolesti, prisutni su već u djetinjstvu (21,22). Epidemiološke studije povezale su LBW i povišeni mortalitet od kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi (23), no patofiziološki mehanizam takve korelacije još uvijek nije u potpunosti poznat. Pretpostavlja se da je jedan od uzroka fetalno razvojno programiranje, proces koji se zbiva intrauterino u svrhu zaštite od potencijalnog budućeg nepovoljnog okoliša, a naposljetku može dovesti do pretilosti, dijabetesa i hipertenzije (10). Važnost niske porođajne težine stoga ne leži samo u visokom mortalitetu novorođenčadi i dojenčadi, već ostavlja i posljedice koje se očituju u odrasloj dobi, a jedna od njih potencijalno je i razvoj kardiomiopatije te mogućeg ZS.

Cilj ovog rada bio je istražiti učestalost LBW u bolesnika s dijagnozom jedne od CMP koja u tijeku bolesti dovodi do zatajivanja srca te utvrditi postoji li povezanost između LBW i ZS u odrasloj dobi.

Naše istraživanje pokazalo je da u promatranoj populaciji hospitaliziranih bolesnika s različitim oblicima kardiomiopatijama, učestalost niske porođajne težine ne odstupa znatno od one opisane u općoj populaciji. Međutim, rezultatima dominiraju očite razlike u učestalosti pojavljivanja LBW u pojedinim podskupinama CMP - najveći udio bolesnika niske porođajne težine nalazi se među bolesnicima sa preboljelim miokarditisom. Nadalje, prosječne porođajne težine također se razlikuju između podskupina kardiomiopatija pri čemu su najniže također među bolesnicima sa preboljelim miokarditisom, i to statistički značajno niže u usporedbi sa skupinom bolesnika koji boluju od dilatacijske CMP. Moguće objašnjenje navedenih rezultata proizlazi iz činjenice da bolesnici rođeni sa LBW imaju i u odrasloj dobi sistemski upalni odgovor niskog stupnja koji predisponira razvoju miokarditisa te kasnijem nastanku dilatacijske CMP.

Nadalje, viša učestalost LBW od opisane u prosječnoj populaciji zabilježena je i u bolesnika s nekompakcijskom i dilatacijskom kardiomiopatijom što je moguće povezati s teorijom remodeliranja. Naime, istraživanja fetalnom ehokardiografijom dokazala su postojanje globularnih klijetki, tj. dilataciju srca u fetusa s intrauterinim zaostajanjem u rastu i LBW. Smatra se da ta globularnost klijetki koja nastaje u samom početku života kao odgovor na nepovoljni intrauterini okoliš, pridonosi kasnijem razvitku nepravilne morfologije, a posljedično i nepravilne funkcije miokarda.

Poznato je kako muški spol ima višu incidenciju zatajivanja srca, iako je ukupna prevalencija podjednaka u oba spola budući da žene dulje poživje nakon nastupa bolesti (24). Unutar naše skupine utvrdili smo da postoji više muških nego ženskih bolesnika s dijagnozom jedne od kardiomiopatija i posljedičnim višim rizikom od ZS.

Konačno, rezultate dobivene ovom studijom treba interpretirati s oprezom zbog relativno malog uzorka bolesnika. Nadalje, treba uzeti u obzir da je dio podataka o porođajnim težinama dobiven putem intervjua. Također, nije bila poznata gestacijska dob bolesnika niske porođajne težine. Valja naglasiti da ova korelacijska epidemiološka studija ne može uspostaviti uzročno-posljedičnu povezanost između niske porođajne težine i razvoja kardiomiopatije ili zatajivanja srca u odrasloj dobi, no čini osnovu za buduća istraživanja na ovom području.

## **9. ZAKLJUČAK**

Povezanost između niske porođajne težine i kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi jedna je od intrigantnijih i kontroverznijih epidemioloških spoznaja s implikacijama na područje kliničke kardiovaskularne medicine kao i javnog zdravstva, osobito obzirom na stalni porast incidencije i prevalencije ova dva entiteta (2,3). Takva korelacija daje dobru predodžbu o činjenici da određena nepovoljna izloženost u fetalnom životu, kao što su hipoksija i malnutricija, ostavljaju trajne posljedice na rast i funkciju kardiovaskularnog sustava. Podležeci mehanizam takve povezanosti još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, ali svakako uključuje genetske i čimbenike okoliša (20). Postoje brojne hipoteze, a dosada su istraživanjima potkrijepljene one o razvojnom programiranju i upali kao temeljnim patofiziološkim mehanizmima.

Cilj našeg istraživanja nije obuhvaćao potvrđivanje već poznatih i provjerenih posljedica niske porođajne težine, već smo krenuli korak dalje i željeli istražiti povezanost LBW i ZS temeljem prethodnih istraživanja o remodeliranim srcima u bolesnika s niskom porođajnom težinom (15).

Dobiveni rezultati dokazali su uobičajenu prevalenciju LBW u bolesnika s dijagnozom različitih kardiomiopatija, no valja istaknuti uistinu veći udio bolesnika LBW unutar podskupina kardiomiopatija sa sklonošću dilataciji lijeve klijetke o čemu u literaturi do sada ne postoje podatci. Nadalje, među tim kardiomiopatijama posebno se ističe podskupina

bolesnika s preboljelim miokarditisom koji imaju veći udio niske porođajne težine i nižu prosječnu porođajnu težinu od ostalih kardiomiopatija s dilatacijom klijetki kao i od svih ostalih oblika kardiomiopatija u našoj skupini bolesnika.

Ova studija pruža uvid u moguću povezanost niske porođajne težine i pojedinih oblika kardiomiopatija te očekujemo da će biti osnova i poticaj za daljnja istraživanja u području etiologije kardiomiopatija i zatajivanja srca.



## **10. ZAHVALE**

Prije svega, zahvale mojoj mentorici doc.dr.sc. Maji Čikeš na strpljenju, trudu i uloženom vremenu. Također prijateljima i obitelji na bezuvjetnoj podršci.

## **11. LITERATURA**

1. McMurray JVJ et al (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 33: 1787–184
2. Ljubas – Maček J (2014) Zatajivanje srca u Hrvatskoj. *Cardiol Croat* 9(11-12):539-542
3. OECD (2011) Infant health: Low Birth weight. *Health At a Glance 2011: OECD Indicators*, OECD Publishing. [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2011-11-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-11-en). Accessed June 2015
4. <http://emedicine.medscape.com/article/261226-overview>. Accessed June 2015
5. Demicheva E, Crispi F (2014) Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: cardiovascular disorders. *Fetal Diagn Ther* 36:143-53.
6. Tintu et al (2009) Hypoxia induces dilated cardiomyopathy in the chick embryo: mechanism, intervention, and long-term consequences. *PloS One* 4:e5155
7. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>. Accessed June 2015
8. Kaijser M et al.(2008) Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation* 117:405-10.
9. Skilton MR (2008) Intrauterine Risk Factors for Precocious Atherosclerosis. *Pediatrics* 121:570
10. Simmons RA (2009) Developmental Origins of Adult Disease. *Pediatr Clin North Am* 56(3): 449
11. Ojeda NB et al (2008) Intrauterine Growth Restriction: Fetal Programming of hypertension and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 15(2): 101-106
12. Kearney MT et al (2001) Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Postgrad Med J* 77:4-10.
13. <http://emedicine.medscape.com/article/152696-overview>. Accessed June 2015
14. Canoy D et al (2009) Weight at birth and infancy in relation to adult leukocyte count: a population-based study of 5619 men and women followed from the fetal period to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1916–22
15. Crispi F et al (2010) Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 121:2427-36
16. Barker DJ et al (1989) Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 2:577–580

17. Frankel S et al (1996) Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet* 348:1478–80
18. Rich-Edwards JW et al (1997) Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 315:396–400
19. Palinski W, Napoli C (2008) Impaired Fetal Growth, Cardiovascular Disease, and the Need to Move on. *Circulation* 117:341-343
20. Geelhoed JJM, Jaddoe VWV (2010) Early influences on cardiovascular and renal development. *Eur J Epidemiol* 25:677-692
21. Berenson GS (2002) Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease: the Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* 90:3L–7L.
22. Zieske AW et al (2002) Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 21:213–237
23. Barker DJ et al (1989) Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 298:564–567
24. Strömberg A, Mårtensson J (2003) Gender differences in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2(1):7-18

## **12. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 14.10.1990. u Zagrebu gdje sam završila osnovnu školu i IV. Gimnaziju. S obzirom da sam pohađala jezičnu gimnaziju, dobila sam priliku putovati na studentsku razmjenu na Floridu te tamo pohađati njihovu školu te položiti njemačku jezičnu diplomu (DSD – Deutsches Sprachdiplom). Medicinski fakultet upisujem 2009. godine u Zagrebu. Dobitnica sam Dekanove nagrade za odličan uspjeh na 1.godini studija. 2012. godine s nekolicinom kolega osnivam Studentsku kardiološku sekciju koju aktivno vodimo sve do danas. Iste godine postajem redovni stipendist Grada Zagreba. 2013. Odlazim na studentsku praksu u Sveučilišnu bolnicu u Hamburg. U toku studija bila sam demonstrator iz kolegija Imunologija, Fiziologija, Anatomija i Klinička propedeutika. Aktivna sam članica EMSE (European Medical Student Assosiation) i SSHZL-a (Studentska sekcija Hrvatskog Lječničkog zbora). Sudjelujem u znanstvenim istraživanjima na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb. Ovo ljeto dobila sam praksu u Sveučilišnoj bolnici u Dresdenu.