

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Karoliny Jakubiec-Wiśniewskiej

Promotor: prof. dr hab. Hubert Huras

Temat pracy doktorskiej: „Wpływ suplementacji witaminą D na tempo wzrastania płodu z ograniczeniem wzrastania” – monografia

Wstęp:

Ograniczenie wzrastania płodu (ang. fetal growth restriction, FGR) definiowane jest jako wzrastanie poniżej genetycznie oczekiwanego potencjału. FGR możemy podejrzewać gdy dwukrotnie wykonane ultrasonograficzne pomiary płodu wykazują zbyt wolne tempo wzrastania (dynamika wzrastania zbyt wolna w stosunku do wieku ciążowego) i/lub gdy płód nie osiąga potencjalnego, oczekiwanego wzrostu i wielkości tj. gdy masa ciała i/lub długość urodzeniowa dziecka jest mniejsza niż -2D (lub jest poniżej 10 percentyla) w stosunku do wieku ciążowego. Pomimo postępu medycyny organizacje opiniotwórcze w dziedzinie perinatologii przez długi czas nie opracowały jednolitej i jasnej definicji ograniczenia wzrastania płodu. Definicja FGR została wypracowana dopiero w 2016 roku w drodze międzynarodowego konsensusu. Pojęcie to dotyczy płodów z zaburzeniami wzrastania o podłożu łożyskowym, po wykluczeniu wad wrodzonych, infekcji z grupy TORCH oraz aberracji chromosomowych. Ograniczenie wzrastania płodu wiąże się ze zgonami wewnątrzmacicznymi, zgonami noworodków oraz wystąpieniem powikłań w późniejszych okresach życia dziecka czy chorób ujawniających się w wieku dojrzałym.

Uważa się, że FGR jest następstwem zaburzeń hemostazy jednostki płodowo-łożyskowej oraz niewydolności łożyska. Obecnie przyczyny FGR można podzielić na matczyne (m.in.: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca; palenie papierosów, niedowaga, nadwaga), związane z wywiadem położniczym (m.in.: urodzenie małego dziecka w poprzedniej ciąży), związane z przebiegiem obecnej ciąży (m.in.: stan przedrzucawkowy, nadciśnienie indukowane ciążą), a także ojcowskie (masa urodzeniowa ojca poniżej 10 percentyla). Jednak nadal w około 40% przypadkach FGR nie udaje się zidentyfikować jego przyczyny.

Wyróżnia się wczesne i późne ograniczenie wzrastania płodu, które różnią się zarówno etologią jak i przebiegiem oraz strategią postępowania. Przyjęto granicę tych dwóch rodzajów FGR na 32-34 tydzień ciąży. Wczesny FGR (typu I) stanowi do 30% wszystkich przypadków wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania ale jest łatwiejszy do zdiagnozowania, ponieważ związany jest z cięższą niewydolnością łożyska i częściej nieprawidłowymi przepływami naczyniowymi zwłaszcza w tętnicy pępowinowej.

Postuluje się rozpoznawanie ograniczenia wzrastania w przypadku płodu, którego szacowana masa jest poniżej 10 percentyla i stwierdza się u niego nieprawidłowe przepływy dopplerowskie, lub płodu z masą poniżej 10 percentyla wykazującego nieprawidłowy potencjał wzrastania pomimo prawidłowych przepływów naczyniowych albo płodu o skrajnie niskiej masie ciała tj. poniżej 3 percentyla.

Nie istnieją obecnie żadne udowodnione i powszechnie przyjęte skuteczne metody leczenia wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania. Podejmowane są próby stosowania różnych metod terapeutycznych, jednak jedyną skuteczną metodą leczenia jest zakończenie ciąży. Z racji wagi problemu jaki stanowi FGR, poszukiwanie substancji, które mogą być skuteczne w jego terapii jest bardzo istotne, a wręcz konieczne. W ostatnim czasie w czasopiśmie medycznych pojawia się coraz więcej doniesień na temat roli witaminy D w ciąży, w tym ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodu. Badania sugerują, pozytywny wpływ suplementacji witaminą D na wzrastanie płodu. Ale część z nich podaje wyniki niejednoznaczne.

W ciąży deficyt witaminy D jest powszechny na całym świecie, nawet przy rutynowym stosowaniu witamin prenatalnych, ponieważ dawka tej witaminy w przeciętnych preparatach multi-witaminowych jest zbyt mała aby wystarczająco podnieść jej poziom w surowicy. Zgodnie z Wytycznymi Suplementacji witaminą D dla Europy Środkowej z 2013 roku wszystkim kobietom w ciąży zaleca się suplementację witaminą D w dawce 1500-2000 IU/dobę, którą należy rozpocząć co najmniej od drugiego trymestru ciąży.

Witamina D odgrywa prawdopodobnie istotną rolę we wzroście płodu. W ludzkim łożysku wykazano obecność elementów zaangażowanych w szlaki sygnalizacyjne witaminy D. Jest ona również ważna w metabolizmie glukozy i insuliny, a zatem może odgrywać rolę w dostępności glukozy do transportu przez łożysko i późniejszego jej wykorzystania u płodu. Jako regulator homeostazy i transportu wapnia, kalcytrol może również w sposób bezpośredni wpływać na wzrost płodu, poprzez wpływ na rozwój mięśni szkieletowych i kości. Witamina D może odgrywać rolę także w regulacji przepływów naczyniowych u płodu, poprzez wpływ na naczynia krwionośne w łożysku, a mianowicie na proces angiogenezy. Poszerzenie objętości łożyska naczyniowego w krążeniu maczyno-płodowym ma prawdopodobnie przełożenie na poprawę przepływów obwodowych u płodu.

Cel pracy:

Czy tempo wzrastania płodu oraz poprawa przepływów mózgowych i pępowinowych, u kobiet ciężarnych ze stwierdzonym ograniczeniem wzrastania płodu typu I różni się w zależności od tego czy pacjentka suplementuje witaminę D w zalecanej przez Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników dawce 2000j.m., czy nie suplementuje witaminy D wcale lub przyjmuje witaminę D w dawce występującej w większości preparatów witaminowych dla ciężarnych, tj. poniżej 500j.m.?

Metodologia:

Badanie o charakterze prospektywnym kohortowym było przeprowadzane w Klinice Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie od 10.2017 do 03.2019 roku. Do badania włączono 100 kobiet w ciąży pojedynczej, przed ukończeniem 32 tygodnia ciąży, w wieku 18-45 lat, u których stwierdzono wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu typu I, hospitalizowane lub konsultowane ambulatoryjnie w Klinice Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w czasie od października do marca włącznie, gdyż w tym czasie nie zachodzi synteza skórna witaminy D, która mogłaby wpłynąć na wynik pomiarów. Pacjentki podzielono na 2 podgrupy na podstawie wyniku ankiety, którą wypełniały dotyczącą przyjmowania witaminy D. Pierwszą podgrupę (n=50) stanowiły Pacjentki, które przyjmowały witaminę D w rekomendowanej dawce 2000j.m.. Natomiast drugą grupę (n=50) stanowiły Pacjentki nie przyjmujące witaminy D wcale lub suplementujące witaminę D w niskiej dawce występującej w większości preparatów witaminowych dla ciężarnych, tj. poniżej 500 j.m.. Utworzono także grupę kontrolną, do której włączono pacjentki wybrane w taki sposób, że do każdej kobiety z grupy badanej dobrano po jednej ciężarnej w ciąży fizjologicznej pod względem wieku +/-1 rok, dawki przyjmowanej witaminy D i liczebności ciąży. Grupę kontrolną również podzielono na dwie podgrupy, analogicznie jak w grupie badanej. Pacjentki obserwowane były przez 14 dni. Część kliniczna badania obejmowała wykonanie badań ultrasonograficznych, w których dokonywano standardowego pomiaru biometrii płodu. Poza tym oceniano przepływy w tętnicy pępowinowej i tętnicy środkowej mózgu. U wszystkich pacjentek objętych badaniem została jednokrotnie pobrana krew, celem oceny wyjściowego poziomu witaminy D.

Wyniki:

U pacjentek przyjmujących witaminę D w dawce 2000 j.m. w porównaniu z pacjentkami przyjmującymi witaminę D w dawce poniżej 500 j.m. obserwowano wyższe wagi płodów w momencie włączenia do badania, po tygodniu i po 2 tygodniach obserwacji. Ponad to przyrosty wag płodów w tej podgrupie były wyższe o 59 g po tygodniu i 141 g po dwóch tygodniach obserwacji. Im wyższy był poziom witaminy D tym większe przyrosty wag, zarówno po tygodniu jak i po 2 tygodniach obserwacji.

Poziom witaminy D w grupie pacjentek z ciążą powikłaną FGR był istotnie niższy niż u kobiet z ciążą fizjologiczną 27.59 ng/ml vs 31.10 ng/ml, częściej też występował deficyt witaminy D. Zarówno w grupie ciąż powikłanych FGR jak i ciąż fizjologicznych wyższy poziom witaminy D w surowicy występował w przypadku jej przyjmowania w dawce 2000 j.m. oraz jej bardziej regularnego suplementowania.

Wśród pacjentek suplementujących witaminę D w dawce poniżej 500 j.m. UA PI był wyższy zarówno w 7 jak i 14 dniu obserwacji i znamienne częściej był on nieprawidłowy w porównaniu do podgrupy pacjentek przyjmujących ją w dawce 2000 j.m.. Zaobserwowano również różnice w dynamice zmian UA PI w zależności od przyjmowanej dawki. U pacjentek suplementujących 2000 j.m. witaminy D stwierdzono obniżanie się UA PI w czasie obserwacji. Natomiast u pacjentek przyjmujących witaminę D w dawce poniżej 500 j.m. obserwowano wzrost UA PI.

W momencie włączenia do badania 24% pacjentek miało nieprawidłowy CPR, pomimo że nieprawidłowy UA PI i MCA PI występował odpowiednio tylko u 10% i 14% ciężarnych. Nieprawidłowy wskaźnik mózgowo-pępowinowy występował znamienne częściej w każdym momencie obserwacji u pacjentek przyjmujących niskie dawki witaminy D – 36 vs 12% w momencie włączenia do badania, 40 vs 12% po tygodniu i 47.62 vs 8% po dwóch tygodniach obserwacji. Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej stwierdzono, że CPR był wyższy w miarę wyższych stężeń witaminy D w surowicy.

CPR u płodów pacjentek przyjmujących witaminę D dawce 2000 j.m. był istotnie wyższy. Po dwóch tygodniach obserwacji mediana percentyli CPR wynosiła odpowiednio 69.00 vs 5.00. Zaobserwowano również różnice w dynamice zmian CPR w zależności od suplementowanej dawki, u płodów pacjentek przyjmujących witaminę D dawce 2000 j.m. CPR wzrósł nieznacznie natomiast w przypadku suplementacji witaminą D w niskich dawkach doszło do jego istotnego obniżenia.

Wnioski:

1. Stwierdza się niższe wartości witaminy D w grupie kobiet w ciąży powikłanej FGR w porównaniu do grupy kobiet w ciąży fizjologicznej.
2. Obserwuje się większy przyrost masy ciała płodu w grupie kobiet w ciąży powikłanej FGR, które stosują suplementację witaminą D w dawce 2000 j.m., w porównaniu z grupą kobiet w ciąży powikłanej FGR suplementujących poniżej 500 j.m. witaminy D.
3. Suplementacja witaminą D w dawce 2000 j.m. może mieć wpływ na obniżenie Indeksu Pulsacji w tętnicy pępowinowej, a tym samym na poprawę przepływów obwodowych u płodu z FGR.
4. Suplementacja witaminą D w dawce 2000 j.m. może mieć wpływ na wzrost wskaźnika mózgowo-pępowinowego, a tym samym na poprawę przepływów obwodowych u płodu z FGR.

Summary

Introduction: Fetal Growth Restriction (FGR) can be defined as fetal growth below the gestational age. FGR can be suspected when two ultrasound scans show that fetal growth velocity is too slow (the rate of fetal growth is too slow for gestational age) and/or when fetus does not achieve its anticipated growth potential and weight i.e. when birth weight and/or birth length is less than - 2D (or below the 10th percentile) for gestational age. Despite medical advances, one and clear definition of fetal growth restriction was not provided for a long time. Only in 2016 was the definition founded as a result of international consensus. The term applies to fetuses with growth abnormalities after congenital defects, TORCH infections and chromosome aberrations have been ruled out. Fetal growth restriction increases the risk of intrauterine fetal death, infant death as well as complications in childhood and diseases that appear in adulthood. It is believed that FGR is a result of disorders in hemostasis in a fetoplacental unit and placental insufficiency. The causes of FGR can be divided into maternal (e.g. hypertension, diabetes, smoking, underweight, overweight), linked with obstetric history (e.g. a small newborn in previous pregnancies), connected with current pregnancy (e.g. preeclampsia, hypertension induced by pregnancy) but also paternal (father's birth weight below 10th percentile). However, in about 40% of cases it is still hard to identify the cause.

Early-onset and late-onset FGR can be distinguished. They differ in etiology, its course, and how they are managed. Early-onset FGR occurs up to 32nd -34th week of pregnancy while late onset FGR after that time. Early FGR (Type I) constitutes up to 30% of all cases of growth restriction but is easier to diagnose as it is connected with more severe placental insufficiency and more frequently impaired vascular flow to the placenta, especially in the umbilical artery.

FGR can be assumed when fetal weight is below 10th percentile and abnormal Doppler flows can be observed or when fetal weight is below 10th percentile and inadequate growth potential can be observed despite normal fetoplacental circulation or when fetus weight is extremely low i.e. below 3rd percentile.

There is no specific and proven, effective treatment of FGR. Despite numerous attempts to manage FGR the only solution is delivery. As FGR is a serious pregnancy complication finding the right substance that could be beneficial in treating FGR is crucial and necessary. Recently, medical studies have stressed the importance of vitamin D during pregnancy as well as pregnancies with intrauterine growth restriction. Medical research shows there may be positive influence of vitamin D supplementation on fetal growth, however the results are not always conclusive.

Vitamin D deficiency during pregnancy is common worldwide even if patient supplements with prenatal vitamins as the dosage found in most vitamin supplements for pregnant women is too low to raise the level of vitamin D in the blood. According to Practice Guidelines for the supplementation of vitamin D for Central Europe 2013 all pregnant women should supplement with vitamin D in the dosage of 1500-2000 IU per day, at least from the second trimester.

Vitamin D is likely to have effects on fetal growth. It has been shown that in the human placenta there are vitamin D response elements which take part in vitamin D signalling. It is also important in glucose and insulin metabolism, therefore it may play a part in glucose availability to be circulated to placenta and its later use by fetus. Calcitriol, pivotal for calcium homeostasis, may also indirectly influence fetal growth by affecting bone mineralization and skeletal muscle. Vitamin D may affect fetal vascular flow by affecting blood vessels in the placenta i.e. the process of angiogenesis. The process of expanding the placental vasculature most probably impacts fetoplacental vascular circulation.

The aim of the study was to check:

If the rate of fetal growth and improvement of cerebral and umbilical circulation in pregnant women with FGR (Type I) differs depending on whether the patient supplemented with vitamin D in the recommended dose of 2000 IU, not supplemented at all or supplemented with vitamin D in low doses found in most vitamin supplements for pregnant women, i.e. below 500 IU.

Methodology:

Prospective cohort study. The study was conducted at Obstetrics and Perinatology Clinic of the University Hospital in Krakow from 10.2017 to 03.2019. The participants of the study were women with singleton pregnancies before the end of the 32nd week of pregnancy aged 18-45 who were diagnosed with Intrauterine Growth Restriction (Type I), hospitalized or medically examined at Obstetrics and Perinatology Clinic of the University Hospital from October to March included, as this is when vitamin D is not synthesized in the skin, which could affect the results.

The participants were divided into 2 groups based on medical history of vitamin D intake survey results. The first group (n=50) were Participants who took vitamin D in the recommended dosage of 2000 IU. The other group were Participants who did not take vitamin D at all or in low doses found in most vitamin supplements for pregnant women, i.e. below 500 IU. A control group was also formed by matching a patient from the study group with a healthy pregnant woman of similar age (+/- 1 year), similar dosage of vitamin D intake and number of pregnancies. The control group was also divided into two subgroups, just like in the study group. Patients were observed for 14 days. The clinical part of the study involved performing ultrasound scans with standard fetal biometry. Also, blood flow in umbilical artery and middle cerebral artery was assessed. All participants had a blood test made once to check the initial level of vitamin D.

Results:

It has been observed that fetal weight was higher at the beginning of the study, then after one and after two weeks with participants who supplemented with vitamin D 2000 IU compared with patients supplementing with vitamin D 500 IU. Moreover, fetal weight gain in this subgroup was higher by 59 grams after one week and by 141 grams after two weeks. The higher vitamin D level the higher was fetal weight gain, both after one as well as after two weeks. The level of vitamin D with FGR patients was significantly lower than with healthy pregnant women 27.59 ng/ml vs 31.10 ng/ml. Vitamin D deficiency could also be observed within the first group. The higher blood level of vitamin D, both with patients with FGR as well as women with healthy pregnancies, occurred only when vitamin D was supplemented in the dose of 2000 IU and more regularly.

Amongst patients supplementing with vitamin D below 500 IU UA PI was higher both in the 7th and 14th day of observation and significantly more often it was inadequate compared to the subgroup of women supplementing with vitamin D 2000 IU. UA PI indices were also different depending on the vitamin D dosage. It has been observed that with patients supplementing with vitamin D 2000 IU the UA PI decreased during the observation. However, with patients who supplemented with vitamin D below 500 IU the UA PI increased.

At the beginning of the study, 24% of patients had inadequate CPR despite the fact that inadequate UA PI and MCA PI occurred only in 10% and 14% respectively.

Inadequate cerebroplacental ratio occurred significantly more frequently at any moment of observation with patients intaking low doses of vitamin D-36 vs 12% at the beginning of the study, 40 vs 12% after one week and 47.62 vs 8% after two weeks of observation. Both in the study group

as well as the control group it has been observed that CPR was higher if vitamin D blood level was higher.

Fetal CPR with patients intaking vitamin D 2000 IU was significantly higher. After two weeks of observation, CPR percentile median was 69.00 vs 5.00 respectively.

Also, CPR ranges differed depending on vitamin D supplementation: fetal CPR increased slightly with patients supplementing with vitamin D in the dosage of 2000 IU, however it decreased significantly with patients intaking vitamin D in low dosage.

Conclusions:

1. Lower levels of vitamin D have been observed in women with FGR compared to women with healthy pregnancies.
2. Greater fetal weight gain can be observed in women with FGR who intake vitamin D in the recommended dose of 2000 IU compared to women with FGR with vitamin D intake in the dosage lower than 500 IU.
3. Vitamin D supplementation in the dosage of 2000 IU may have an effect on the decrease of the pulsatility index value in umbilical artery, therefore better fetal umbilical and cerebral circulation in fetuses with FGR.
4. Vitamin D supplementation in the dosage of 2000 IU may have an effect on the increase of cerebroplacental ratio, therefore better fetal umbilical and cerebral circulation in fetuses with FGR.