

Νοσηρότητα και θνησιμότητα νέων ενηλίκων που γεννήθηκαν πρόωρα

Γουβιάς Θεόδωρος, Ανδρονίκου Στυλιανή

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Αλληλογραφία: Θ. Γουβιάς, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Λεωφόρος Σταύρου Νιάρχου, Ιωάννινα, 45500
Τηλ.: 2651099323, E-mail: gouviasteo@yahoo.gr

Περίληψη

Νέοι ενήλικες οι οποίοι είχαν γεννηθεί πρόωρα φαίνεται να έχουν αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας και νοσηρότητας σε σχέση με άτομα αντίστοιχης ηλικίας τα οποία γεννήθηκαν τελειόμηνα. Η νοσηρότητα αφορά νόσους του κυκλοφορικού συστήματος, νόσους του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), ενδοκρινολογικές διαταραχές, διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και βλάβες των αισθητηρίων οργάνων. Φαίνεται επίσης πως η προωρότητα σχετίζεται και με κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες οι οποίες επηρεάζουν αρνητικά το επίπεδο ζωής των ατόμων αυτών. Τα ευρήματα αυτά παρατηρούνται όχι μόνο σε άτομα τα οποία γεννήθηκαν εξαιρετικά πρόωρα αλλά επεκτείνονται σε όλο το εύρος της προωρότητας και επηρεάζουν και τον συνεχώς αυξανόμενο πληθυσμό των όψιμων προώρων, όσον δηλαδή έχουν γεννηθεί σε ηλικία κύησης (ΗΚ) μεταξύ 34 και 36⁺⁶ εβδομάδων.

Λέξεις κλειδιά: προωρότητα, ενήλικες, νοσηρότητα, θνησιμότητα

Εισαγωγή

Η προωρότητα αποτελεί την κυριότερη αιτία περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες. Παρόλο που τα πρώιμα προβλήματα με τα οποία αυτή συσχετίζεται είναι καλά καθορισμένα, λίγα είναι γνωστά για τις απώτερες επιπλοκές της και κυρίως για τις επιπλοκές της κατά την ενήλικη ζωή.

Ο επιπολασμός της προωρότητας έχει αυξηθεί σημαντικά τις τρεις τελευταίες δεκαετίες έχοντας φτάσει στο 12% των γεννήσεων στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και στο 5-6% στην Ευρώπη¹. Στην Ελλάδα το ποσοστό των πρόωρων τοκετών έφτασε στο 9,6% το 2008, διπλάσιο σε σχέση με το αντίστοιχο του 1980 (4,66%)². Παράλληλα με την αύξηση του αριθμού των πρόωρων τοκετών σημειώθηκε σημαντι-

κή πρόοδος στη φροντίδα των νεογνών. Η ευρεία προγεννητική χρήση στεροειδών και η χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα οδήγησαν σε αύξηση της επιβίωσης των προώρων.

Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι πως ένας σημαντικός αριθμός ατόμων που γεννήθηκαν πρόωρα επιβιώνουν και φτάνουν έως την ενηλικίωση. Για το λόγο αυτό είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τις επιπτώσεις της προωρότητας στην ενήλικη ζωή ώστε να είμαστε σε θέση να προλάβουμε, να διαγνώσουμε εγκαίρως και να αντιμετωπίσουμε αποτελεσματικά τις μακροχρόνιες επιπλοκές της.

Βάρος γέννησης ή ηλικία κύησης;

Μέχρι πρόσφατα οι περισσότερες μελέτες ερευνού-

σαν τη σχέση του χαμηλού βάρους γέννησης (ΒΓ) και της μακροχρόνιας νοσηρότητας. Λίγες είναι οι μελέτες που εξετάζουν την ΗΚ κατά τη γέννηση ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για επιπλοκές κατά την ενηλικίωση.

Φαίνεται ωστόσο πως το ΒΓ δεν αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό παράγοντα για την κατάσταση της υγείας των ατόμων κατά την ενήλικη ζωή. Αντίθετα η ΗΚ κατά τη γέννηση φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο³. Για το λόγο αυτό στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες οι οποίες επιχειρούν να συσχετίσουν την ΗΚ, και όχι το ΒΓ, με τη θνησιμότητα και την νοσηρότητα στην ενήλικη ζωή.

Θνησιμότητα νέων ενηλίκων που γεννήθηκαν πρόωρα

Σε μία μελέτη κοόρτης¹ στην οποία συμπεριλήφθηκαν 674.820 άτομα που γεννήθηκαν στη Σουηδία μεταξύ 1973 και 1979, στα οποία περιλαμβάνονται 27.979 άτομα που γεννήθηκαν πρόωρα και παρακολούθηθηκαν έως το 2008 (ηλικίες 29-36 ετών), παρατηρήθηκε ισχυρή αντίστροφη σχέση ανάμεσα στην ΗΚ κατά τη γέννηση και τη θνησιμότητα κατά τα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής.

Συγκεκριμένα, τα ποσοστά θνησιμότητας (ανά 100 άτομα σε ένα έτος) ήταν 0,94 για ΗΚ κατά τη γέννηση 22 έως 27 εβδομάδες, 0,86 για 28 έως 33 εβδομάδες, 0,65 για 34 έως 36 εβδομάδες, 0,46 για 37 έως 42 εβδομάδες και 0,54 για 43 ή περισσότερες εβδομάδες. Η προωρότητα φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα ακόμη και σε νέους που γεννήθηκαν σε ΗΚ 34 -36 εβδομάδες σε σχέση με άτομα που γεννήθηκαν τελειόμηνα (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος: 1.31, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1.13-1.50, $p < 0.001$).

Επίσης διαπιστώθηκε ότι η ΗΚ έχει ισχυρή αντίστροφη σχέση με τη θνησιμότητα κατά τις ηλικίες 18-36 ετών από συγγενείς ανωμαλίες, νόσους του αναπνευστικού, ενδοκρινολογικές διαταραχές και καρδιαγγειακά νοσήματα ενώ δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση με θνησιμότητα από νευρολογικά νοσήματα, καρκίνο και τραυματισμούς.

Νοσηρότητα νέων ενηλίκων που γεννήθηκαν πρόωρα

Σακχαρώδης διαβήτης

Στον ίδιο πληθυσμό ατόμων παρατηρήθηκε συχνότερη χρήση οποιουδήποτε αντιδιαβητικού φαρμάκου ή μόνο ινσουλίνης σε όσους γεννήθηκαν πρόωρα σε σύγκριση με τους τελειόμηνους. Συγκεκριμένα, σε όσους είχαν γεννηθεί πρόωρα, κατά τις ηλικίες 25,5-37 ετών, ο λόγος αναλογιών για συνταγογράφηση οποιουδήποτε αντιδιαβητικού φαρμάκου είναι 1,13 ενώ για συνταγογράφηση μόνο ινσουλίνης 1,22. Τα ευρήματα αυτά είναι ανεξάρτητα από την εμβρυϊκή αύξηση και παρατηρούνται και στα μεγαλύτερα πρόωρα με ΗΚ 35 -36 εβδομάδες⁴.

Αρκετές μελέτες⁵⁻⁷ διαπίστωσαν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη στους νέους ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα ενώ οι Willemssen και συν.⁸ δεν διαπίστωσαν παρόμοια συσχέτιση.

Αρτηριακή υπέρταση

Οι νέοι ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα φαίνεται να έχουν αυξημένο σχετικό κίνδυνο να εμφανίσουν αρτηριακή υπέρταση^{9,10} και να τους συνταγογραφηθούν αντιυπερτασικά φάρμακα, κίνδυνος ο οποίος είναι αντιστρόφως ανάλογος με την ΗΚ κατά τη γέννηση. Παρατηρείται επίσης πως όσο μικρότερη είναι η ΗΚ τόσο αυξάνει ο σχετικός κίνδυνος συνταγογράφησης περισσότερων του ενός αντιυπερτασικών φαρμάκων. Τα ευρήματα αυτά ισχύουν και για την ομάδα των μεγάλων προώρων¹¹.

Παθολογία αρτηριών

Οι Skilton και συν.¹² διαπίστωσαν μεγαλύτερη αύξηση του πάχους του έσω και μέσου χιτώνα της καρωτίδας αρτηρίας και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αρτηριών σε ενήλικες ηλικίας 24-45 ετών που γεννήθηκαν πρόωρα και ταυτόχρονα εμφάνιζαν περιορισμό της ενδομήτριας αύξησης σε σχέση με όσους γεννήθηκαν τελειόμηνοι. Τα ευρήματα αυτά δεν παρατηρήθηκαν σε άτομα που γεννήθηκαν πρόωρα αλλά με ΒΓ κανονικό για την ΗΚ.

Αναπνευστική λειτουργία

Οι Crump και συν.¹³ διαπίστωσαν αύξηση του κινδύνου κατά 2,4 φορές για συνταγογράφηση φαρμάκων

κατά του άσθματος σε νέους που γεννήθηκαν εξαιρετικά πρόωροι (ΗΚ: 23-27 εβδομάδες) σε σχέση με νέους αντίστοιχης ηλικίας που γεννήθηκαν τελειόμηνοι. Δεν διαπιστώθηκε σχέση μεταξύ μεγαλύτερων ηλικιών κύησης και χρήσης φαρμάκων έναντι του άσθματος.

Επιληψία

Ο σχετικός κίνδυνος νοσηλείας λόγω επιληψίας φαίνεται να είναι σημαντικά αυξημένος σε πρόωρα άτομα ηλικίας 25 έως 37 ετών σε σχέση με τα αντίστοιχα τελειόμηνα. Συγκεκριμένα, οι σχετικοί κίνδυνοι για εμφάνιση επιληψίας είναι 4,98 για όσους γεννήθηκαν μεταξύ 23 και 31 εβδομάδων, 1,98 για όσους γεννήθηκαν μεταξύ 32 και 34 εβδομάδων και 1,76 για όσους γεννήθηκαν μεταξύ 35 και 36 εβδομάδων, σε σχέση με όσους γεννήθηκαν τελειόμηνοι. Παρόμοια, αν και λιγότερο ισχυρή, συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ προωρότητας και συνταγογράφησης αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Τα ευρήματα αυτά είναι ανεξάρτητα από την εμβρυϊκή αύξηση και άλλες νόσους όπως η εγκεφαλική παράλυση, οι λοιμώξεις του ΚΝΣ, οι όγκοι του εγκεφάλου και η αγγειακή εγκεφαλική νόσος¹⁴.

Διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας

Η προωρότητα φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συνταγογράφησης θυρεοειδικών ορμονών σε νέους ηλικίας 25,5 έως 37 ετών. Η συσχέτιση αυτή είναι ισχυρότερη στους δίδυμους στους οποίους και επεκτείνεται σε όλο το εύρος της προωρότητας ενώ στους μονήρεις παρατηρείται μόνο σε ηλικίες κύησης από 23 έως 31 εβδομάδες. Επίσης φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την εμβρυϊκή αύξηση¹⁵.

Αναπαραγωγή

Όσον αφορά την αναπαραγωγή, μόνο το 25% των γυναικών που γεννήθηκαν σε ΗΚ μεταξύ 22 και 27 εβδομάδων απέκτησαν απογόνους, σε αντίθεση με το 68% όσων γεννήθηκαν τελειόμηνες. Παρόμοια ευρήματα παρατηρούνται και στους άντρες όπου τα ποσοστά απόκτησης απογόνου είναι 13,9% για όσους γεννήθηκαν μεταξύ 22 και 27 εβδομάδων κύησης και 50,4% για τους τελειόμηνους. Οι πρόωρες γυναίκες φαίνεται να έχουν επιπλέον και αυξημένο κίνδυνο να γεννήσουν πρόωρα. Συγκρινόμενο με το 6,4% των τελειόμηνων γυναικών το ποσοστό πρό-

ωρου τοκετού είναι 14% σε όσες είχαν ΗΚ 22 και 27 εβδομάδων, 9,2% σε όσες είχαν ΗΚ μεταξύ 28 και 32 εβδομάδων και 8,8% σε όσες γεννήθηκαν μεταξύ 33 και 36 εβδομάδων κύησης.

Παρόμοιο μοτίβο παρατηρείται και στη γέννηση θνησιγενών νεογνών και στη βρεφική θνησιμότητα μεταξύ των απογόνων των γυναικών που γεννήθηκαν πρόωρα. Η γέννηση θνησιγενών νεογνών από τελειόμηνες γυναίκες εμφανίζει ένα ποσοστό 7,6 ανά 1000 γεννήσεις ενώ το αντίστοιχο ποσοστό είναι 20,8 για όσες γεννήθηκαν σε ηλικίες κύησης μεταξύ 22 και 27 εβδομάδων, 14,8 για όσες γεννήθηκαν μεταξύ 28 και 32 εβδομάδων και 8,9 για όσες γεννήθηκαν μεταξύ 33 και 36 εβδομάδων. Ωστόσο στατιστικά σημαντική αύξηση της γέννησης θνησιγενών νεογνών παρατηρείται μόνο στην ομάδα των γυναικών που έχουν γεννηθεί σε ΗΚ μεταξύ 28 και 32 εβδομάδων. Η επίπτωση της βρεφικής θνησιμότητας επίσης αυξάνεται με την ηλικία κύησης κατά την οποία γεννήθηκε η μητέρα. Και σε αυτή την περίπτωση όμως στατιστικά σημαντική αύξηση της θνησιμότητας παρατηρείται μόνο μεταξύ των βρεφών των γυναικών που είχαν γεννηθεί μεταξύ 28 και 32 εβδομάδων κύησης¹⁶.

Άλλα ιατρικά προβλήματα – Κοινωνικές επιπτώσεις

Οι Moster και συν.¹⁷, σε μία μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν 903.402 άτομα τα οποία γεννήθηκαν στη Νορβηγία μεταξύ των ετών 1967 και 1983 (19-35 ετών), ανάμεσά τους 44.996 που είχαν γεννηθεί πρόωρα, διαπίστωσαν πως η προωρότητα συνδέεται με αυξημένα ποσοστά εγκεφαλικής παράλυσης, νοητικής υστέρησης, αυτισμού, διαταραχών συμπεριφοράς και συναισθήματος, έκπτωσης της οπτικής οξύτητας, τύφλωσης και κώφωσης.

Φαίνεται επίσης πως σχετίζεται και με σημαντικές κοινωνικές συνέπειες, όπως χαμηλότερο επίπεδο μόρφωσης, χαμηλότερο εισόδημα, συχνότερη λήψη κοινωνικών επιδομάτων και μικρότερη πιθανότητα δημιουργίας σχέσεων και οικογένειας. Αντίθετα, δε φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένα ποσοστά ανεργίας και εγκληματικής δραστηριότητας.

Φαίνεται, λοιπόν, πως η προωρότητα εκτός από τις πρώιμες και μεσοπρόθεσμες επιπλοκές της είναι και ένας ανεξάρτητος παράγοντας που σχετίζεται με αυ-

ξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα κατά την ενήλικη ζωή. Τα ευρήματα αυτά παρατηρούνται όχι μόνο σε άτομα τα οποία γεννήθηκαν εξαιρετικά πρόωρα αλλά επεκτείνονται σε όλο το εύρος της προωρότητας και επηρεάζουν και τον συνεχώς αυξανόμενο πληθυσμό των όψιμων προώρων, όσον δηλαδή έχουν γεννηθεί σε ΗΚ μεταξύ 34 και 36⁺⁶ εβδομάδων. Συνυπολογίζοντας τη μεγάλη αύξηση του συνολικού αριθμού των πρόωρων τοκετών αλλά και το συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό των πρόωρων ατόμων που επιβιώνουν και φτάνουν στην ενηλικίωση, γίνεται αντιληπτή η μεγάλη σημασία που αποκτά η μελέτη, η κατανόηση και η έγκαιρη αντιμετώπιση αυτών των επιπλοκών.

Morbidity and mortality in young adults who were born prematurely

Gouvias T., Andronikou S.

Neonatal Intensive Care Unit, University Hospital of Ioannina

Correspondence: T. Gouvias, Neonatal Intensive Care Unit, University Hospital of Ioannina, Stavros Niarchos Ave., Ioannina, 45500
Tel: +302651099323
E-mail: gouviateo@yahoo.gr

Summary

Young adults who were born prematurely seem to have higher incidence of mortality and morbidity, compared with individuals of the same age who were born full term. Morbidity concerns cardiovascular and central nervous system diseases, endocrinal disorders, disorders of the reproductive system and lesions of the sensory organs. It also seems that prematurity is correlated with socioeconomic outcomes which affect adversely these individuals' quality of life. These observations do not only concern individuals born extremely premature, but they seem to expand across the full range of preterm gestational age, also affecting the constantly rising population of the late preterms (34-36⁺⁶ weeks of gestation).

Key words: prematurity, adults, morbidity, mortality

Βιβλιογραφία

- 1) Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA*. 2011 Sep 21;306(11):1233-1240.
- 2) Baroutis G, Mousiolis A, Mesogitis S, Costalos C, Antsaklis A.

- Preterm birth trends in Greece, 1980-2008: a rising concern. *Obstet Gynecol Scand*. 2013 May;92(5):575-582.
- 3) Wilcox AJ. On the importance--and the unimportance--of birthweight. *J Epidemiol*. 2001 Dec;30(6):1233-1241.
- 4) Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Risk of diabetes among young adults born preterm in Sweden. *Diabetes Care*. 2011 May;34(5):1109-1113.
- 5) Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM et al. Premature birth and later insulin resistance. *Engl J Med*. 2004 Nov 18;351(21):2179-2186.
- 6) Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal Ha. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):313-321.
- 7) Kajantie E, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Preterm birth--a risk factor for type 2 diabetes? The Helsinki birth cohort study. *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2623-2625.
- 8) Willemsen RH, Leunissen RW, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prematurity is not associated with reduced insulin sensitivity in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1695-1700.
- 9) Keijzer-Veen MG, Finken MJ, Nauta J, Dekker FW, Hille ET, Frölich M, Wit JM et al. Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth? A prospective follow-up study in The Netherlands. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):725-731.
- 10) Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*. 2005 Nov 29;112(22):3430-3436
- 11) Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636,000 births. *Am J Epidemiol*. 2011 Apr 1;173(7):797-803.
- 12) Skilton MR, Viikari JS, Juonala M, Laitinen T, Lehtimäki T, Taittonen L et al. Fetal growth and preterm birth influence cardiovascular risk factors and arterial health in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Dec;31(12):2975-2981.
- 13) Crump C, Winkleby MA, Sundquist J, Sundquist K. Risk of asthma in young adults who were born preterm: a Swedish national cohort study. *Pediatrics*. 2011 Apr;127(4):e913-20. doi: 10.1542/peds.2010-2603.
- 14) Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Preterm birth and risk of epilepsy in Swedish adults. *Neurology*. 2011 Oct 4;77(14):1376-1382.
- 15) Crump C, Winkleby MA, Sundquist J, Sundquist K. Preterm birth and risk of medically treated hypothyroidism in young adulthood. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Aug;75(2):255-260.
- 16) Swamy GK, Ostbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA*. 2008 Mar 26;299(12):1429-1436.
- 17) Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. 2008 Jul 17;359(3):262-273.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα

ΗΚ: Ηλικία κύησης

ΒΓ: Βάρος γέννησης