

¹Oddział Nefrologii Chorzowskiego Centrum Pediatrii i Onkologii²Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii, Śląski Uniwersytet Medyczny

Rola zjawiska programowania płodowego w rozwoju chorób cywilizacyjnych

The impact of prenatal programming on the development of non-communicable diseases

Summary

Non communicable diseases, including obesity, cardiovascular diseases, arterial hypertension, chronic renal failure, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis account for approximately 80% of all deaths. According to the recent studies, the risk of non-communicable diseases depends also on adverse factors affecting individual prenatal development, apart from lifestyle patterns attributed to the civilization development. Prenatal phenotypic modifications caused by adverse environmental conditions and attributed to epigenetic mechanisms (adjusting chromatin packing levels and availability of specific genes for transcription) can later increase the risk of metabolic syndrome and related diseases. It can be concluded from population and experimental studies that the development of the majority of non-communicable diseases can be predicted from the low birth mass caused by adverse environmental conditions influencing on the foetus. In this review paper, results of studies on the processes that can lead to the development of prenatal phenotypic modifications are presented. This processes contribute to the development of arterial hypertension, chronic renal failure, atherosclerosis, type 2 diabetes, and osteoporosis in the adult life.

key words: fetal programming, non-communicable diseases, hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis
Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 2, pages 63–74.

Wstęp

Choroby cywilizacyjne stanowią przyczynę około 80% wszystkich zgonów. Są one również przyczyną coraz większych kosztów społecznych związanych ze zdrowiem, pogorszenia jakości życia oraz skrócenia jego długości.

Do chorób cywilizacyjnych zaliczamy między innymi: otyłość, choroby układu sercowo-naczyniowego (w tym nadciśnienie tętnicze), przewlekłą chorobę nerek, cukrzycę typu drugiego, osteoporozę i alergię.

Za podstawową przyczynę chorób cywilizacyjnych uważa się zmianę stylu życia ludzi spowodowaną rozwojem techniki i urbanizacją oraz przemianami społecznymi zachodzącymi we współczesnym świecie. Nieprawidłowe żywienie, niedostateczna aktywność fizyczna, oraz palenie papierosów stanowią trzy najważniejsze przyczyny rozwoju chorób z kręgu zespołu metabolicznego. Niepodważalną rolę w patogenezie chorób cywilizacyjnych odgrywa również genetycznie uwarunkowana podatność na działanie niekorzystnych czynników środowiskowych.

Ponieważ profilaktyka jest najskuteczniejszym i najtańszym narzędziem walki z chorobami cywilizacyjnymi, zasadne wydaje się poszukiwanie kolejnych modyfikowalnych czynników wpływających na rozwój tych schorzeń.

W latach 80. XX wieku Baker i wsp. w badaniach populacyjnych prowadzonych w Anglii i Walii zauważyli zależność między zwiększoną śmiertelnością okołoporodową w tym rejonie na początku XX wieku a epidemią chorób sercowo-naczyniowych na tym terenie, która wystąpiła 70 lat później. Ponieważ większość zgonów noworodków wiązała się z małą urodzeniową masą ciała, badacze wysunęli hipotezę, że przyczyny prowadzące do zaburzeń rozwoju wewnątrzmacicznego w dalszym okresie rozwoju osob-

Adres do korespondencji: lek. Ewa Gacka
Oddział Nefrologii Chorzowskiego Centrum Pediatrii i Onkologii
ul. Truchana 7, 41–500 Chorzów
tel.: 603–968–380, faks: (032) 241–55–29
e-mail: ewa.gacka@comet.com.pl

 Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428–5851

niczego mogą skutkować rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego [1]. Kolejne badania, między innymi prowadzone przez Wadswortha i wsp. udowodniły rzeczywiście odwrotną zależność między urodzeniową masą ciała a występowaniem nadciśnienia w wieku dojrzałym.

Teoria programowania płodowego zakłada, że niekorzystne warunki środowiskowe, które wystąpią w trakcie kluczowego dla rozwoju osobniczego okresu wewnątrzmacicznego mogą spowodować nieodwracalne zmiany w morfologii, metabolizmie i funkcji narządów. Zmiany te z jednej strony stanowią wyraz adaptacji do stanu niedotlenienia, głodu czy toksemii i warunkują przetrwanie płodu, z drugiej jednak strony mogą powodować nieprawidłową czynność narządów w wieku późniejszym. Skutki przemian wywołanych niekorzystnymi czynnikami środowiskowymi w życiu płodowym nazywane są w literaturze „oszczędnym fenotypem” (*thrifty phenotype*) [2, 3].

Okres wewnątrzmaciczny — kluczowy etap rozwoju osobniczego

Okres od zapłodnienia do urodzenia stanowi kluczowy etap w rozwoju osobniczym człowieka. Czas rozwoju wewnątrzmacicznego możemy podzielić na trzy fazy.

Pierwsze 2 tygodnie od zapłodnienia to faza jaja płodowego. W tym okresie zarodek przechodzi intensywne podziały komórkowe, zwieńczone różnicowaniem się listków zarodkowych. W 2 tygodniu życia powstaje ekto- i endoderma, zarodek zagnieżdża się w doczesnej. Następuje faza zarodkowa, która trwa do końca 7 tygodnia życia. W tym okresie powstaje mezoderma, potem wyodrębniają się somity, a następnie zawiązki większości narządów. Pod koniec 7. tygodnia życia zarodek ma około 3 cm długości i waży 10 g.

Od 8. tygodnia życia dziecko wchodzi w fazę płodową. Faza ta trwa do 38.–42. tygodnia, a więc do momentu porodu. Charakteryzuje się szybkim, nieosiągalnym już w innych okresach życia tempem wzrastania. Od 12. do 28. tygodnia życia płód 40-krotnie zwiększa swoją masę.

Na wewnątrzmaciczny wzrost płodu, obok czynników genetycznych oddziałują także czynniki środowiskowe. W tworzeniu i wzroście poszczególnych narządów uczestniczy wiele działających miejscowo, jak i ogólnoustrojowo czynników wzrostowych. Ważnym płodowym czynnikiem wzrostu jest insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*), który uważany jest za regulator tempa wzrastania płodu w zależności od warunków środowiskowych. Udowodniono, że niedożywienie

matki zmniejsza ekspresję mRNA dla syntezy IGF-1 w wątrobie płodu [4]. Przewlekłe niedotlenienie płodu powoduje natomiast wzrost w jego wątrobie i sercu ekspresji IGF BP-1 białka będącego najsilniejszym inhibitorem IGF-1 [5]. Palenie papierosów przez ciężarną kobietę powoduje zmiany stężenia hormonu wzrostu, IGF oraz leptyny w krwi pępowinowej [6, 7]. Niekorzystne czynniki matczyne lub łożyskowe działające na płód we wczesnym okresie życia wewnątrzmacicznego wywołują symetryczną hipotrofię, która charakteryzuje się proporcjonalnym zmniejszeniem wymiarów wszystkich części ciała i narządów, w tym mózgu. Niekorzystny wpływ środowiska w trzecim trymestrze ciąży powoduje tak zwaną hipotrofię asymetryczną charakteryzującą się zmniejszeniem masy ciała przy prawidłowym obwodzie głowy. Przykładem zmian tempa rozwoju płodu wywołanym przez czynniki środowiskowe (np. stres niedotlenieniowy w trzecim trymestrze ciąży) jest przyspieszone dojrzewanie płuc dziecka po podaniu kortykosteroidów. Lista czynników mogących niekorzystnie oddziaływać na płód w trakcie rozwoju wewnątrzmacicznego jest bardzo długa. Do tej pory zbadano i udokumentowano dopiero kilka z takich oddziaływań. Zestawienie zbadanych do tej pory czynników środowiskowych zmniejszających liczbę nefronów w nerkach płodu, wraz z tekstami źródłowymi, podano w tabeli I.

Zmiany w fenotypie płodu, zależne od oddziaływań środowiskowych, są najprawdopodobniej wynikiem mechanizmów epigenetycznych. Nasza wiedza o tych mechanizmach jest jeszcze bardzo niepełna. Przykład bliźniąt jednojajowych pokazuje, że przy jednakowym genomie mogą występować znaczne różnice fenotypowe. Różnice te w dużej mierze zależą od różnic w ekspresji poszczególnych genów. Aktywność genów, ich dostępność dla procesu transkrypcji regulowana jest przez białka histonowe, a także przez indukowane enzymatycznie unieczynianie fragmentów DNA, przez metylację cytozyny. Określone warunki zewnętrzne, jak na przykład obfitość związków zawierających grupy metylowe (witamina B12, kwas foliowy, cholina czy betaina) mogą sprzyjać zmianom DNA powodującym przejście poszczególnych jego fragmentów w heterochromatynę. Zapisana w tych fragmentach informacja genetyczna przestaje być wtedy dostępna dla procesu transkrypcji. Białka histonowe odpowiadające za organizację chromatyny ulegają tak zwanym modyfikacjom potranslacyjnym polegających na metylacji, acetylacji, fosforylacji lub przyłączeniu ubikwityny. Zmiana struktury tych białek powoduje heterochromatyzację jednych fragmentów DNA, a rozluźnienie chromatyny w innych miejscach chromosomu.

Tabela I. Matczyne przyczyny zmniejszonej liczby kłębuszków u płodu
Table I. Maternal causes of reduction in the number of nephrons in fetus

Przyczyna	Badanie eksperymentalne (piśmiennictwo)
Małe spożycie białka w diecie	Woods L.L., Ingelfinger J.R., Nyengaard J.R., Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. <i>Pediatr Res.</i> 2001; 49 (4): 460–7
Zmniejszona perfuzja macicy	Wlodek M.E., Westcott K., Siebel A.L., Julie A., Owens J.A., Moritz K.M. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. <i>Kidney Int.</i> 2008; 74: 187–195
Hiperglikemia	Amri K., Freund N., Vilar J., Merlet-Benichou C., Lelievre-Pegorier M. Adverse effects of hyperglycemia on kidney development in rats: in vivo and in vitro studies. <i>Diabetes</i> 1999; 48:2240–2245
Hiperinsulinemia	Bursztyn M., Gross M.L., Goltser-Dubner T. i wsp. Adult Hypertension in Intrauterine Growth-Restricted Offspring of Hyperinsulinemic Rats. <i>Hypertension</i> 2006; 48: 717–723
Duże lub małe spożycie sodu w diecie	Balbi A.P., Costa R.S., Coimbra T.M. Postnatal renal development of rats from mothers that received increased sodium intake. <i>Pediatr. Nephrol.</i> 2004; 19: 1212–1218
Kolaganowa N., Piecha G., Ritz E. i wsp.	Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring. <i>Am. J. Physiol. Renal. Physiol.</i> 2011; 301 (2): F344–354
Kortykosteroidy	Woods L.L. Maternal glucocorticoids and prenatal programming of hypertension. <i>Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.</i> 2006; 291: R1069–R1075
Spożywanie etanolu	Gray S.P., Denton K.M., Cullen-McEwen L., Bertram J.F., Moritz K.M. Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny. <i>J. Am. Soc. Nephrol.</i> 2010; 21 (11): 1891–1902
Palenie papierosów	Zarzecki M., Adamczak M., Wystrychowski A., Gross M.L., Ritz E., Więcek A. Exposure of pregnant rats to cigarette smoke condensate causes glomerular abnormalities in the offspring. <i>Kidney Blood Press. Res. Przyjęte do druku</i>
Cyklosporyna A	Adamczak M., Kolagenowa N., Nyegaard J.R., Ritz E., Więcek A., Stabiak-Błaż N. Effect of cyclosporine A administration in pregnant rats on blood pressure and glomeruli number in their offspring. <i>Nephrol. Dial. Transplant</i> 2012; 27 (supl. 2): ii517

Zmiany epigenetyczne są bardzo trwałe i przekazywane są nie tylko potomnym komórkom poszczególnych linii, ale czasem także potomstwu [2, 8]. Innymi procesami podejrzanymi o udział w programowaniu płodowym są uszkodzenia i procesy naprawcze w zakresie telomerów [2]. Spektakularnym przykładem programowania płodowego przez warunki środowiskowe jest rozwój embryonów aligatora amerykańskiego. Jeżeli jaja tego gada są inkubowane w temperaturze 30 stopni Celsjusza, wykluwają się z nich samice, przy inkubacji jaj w temperaturze 33 stopni na świat przychodzą samce. W temperaturach pośrednich rodzi się zmienna liczba samców i samic. Zjawisko to tłumaczone jest przez hipotezę, w której podstawowa, zaprogramowana genetycznie płęć żeńska zmieniana jest w wyższej temperaturze przez mechanizmy epigenetyczne (unieczynienie części genomu) w płęć męską.

Pourodzeniowy skok wzrostowy dzieci z małą masą urodzeniową (LBW) i jego znaczenie prognostyczne

U dzieci urodzonych z małą masą ciała obserwuje się po urodzeniu zwiększone tempo wzrastania prowadzące w ciągu kilku pierwszych lat życia do wyrównania długości i wagi ciała z rówieśnikami o prawidłowej masie urodzeniowej.

Pourodzeniowy skok wzrostowy u dzieci z małą masą urodzeniową (LBW, *low birth weight*) uważany był dotąd za zjawisko bardzo korzystne. Okazuje się jednak, że u dorosłych którzy urodzili się z małą masą i „dogonili” później swoich rówieśników wzrasta ryzyko zespołu metabolicznego i choroby wieńcowej. Badania populacyjne potwierdzone są przez badania eksperymentalne na zwierzętach. U szczurów z LBW pourodzeniowy skok wzrostowy skutkuje otyłością i opornością na insulinę w wieku późniejszym [9]. Myszy po przebyciu skoku pourodzeniowego żyją krócej [10].

Jedna z teorii tłumaczących niekorzystny wpływ skoku wzrostowego na metabolizm w wieku późniejszym mówi, że ustrój, który *in utero* rozwija się w sposób „jakościowy”, rozwijając w procesie organogenezy poszczególne narządy, po urodzeniu może rozwijać się już tylko „ilościowo”, zwiększając masę poszczególnych narządów i tkanek. Najłatwiej oczywiście zwiększa się masa tkanki tłuszczowej.

Inna teoria zakłada rolę mechanizmów wewnątrzkomórkowych w upośledzaniu funkcji naprawczych komórek osób z LBW. Chromosomy ludzkie zakończone są strukturami białkowo-nukleinowymi noszącymi nazwę telomerów. Struktury te stabilizują chromosom w czasie jego podziału i umożliwiają replikację materiału genetycznego w całości. W trakcie każdego podziału komórkowego telomery ulegają skróceniu, stanowiąc specyficzny

licznik podziałów komórkowych. Skracanie telomerów zapobiega niekontrolowanej replikacji, a co za tym idzie — nowotworzeniu, ale jednocześnie przekłada się na proces starzenia komórek. Teoria telomerowego mechanizmu programowania płodowego zakłada, że w czasie pourodzeniowego skoku wzrostowego komórki macierzyste poszczególnych tkanek, gubiąc duże fragmenty telomerów, wykorzystują swój potencjał proliferacyjny i tracą zdolność naprawiania struktur uszkodzonych przez niekorzystne czynniki działające w późniejszych okresach życia [11, 12]. W badaniu przeprowadzonym przez Akkada i wsp. telomery limfocytów mierzone u brytyjskich dzieci z prawidłową i małą masą urodzeniową nie różniły się istotnie między sobą [11]. Długość telomerów komórek układu immunologicznego mierzona w populacji 5-latków z Bangaldeszu wykazywała natomiast znamienne różnice na korzyść dzieci urodzonych z prawidłową masą ciała w porównaniu z tymi z LBW [11, 13].

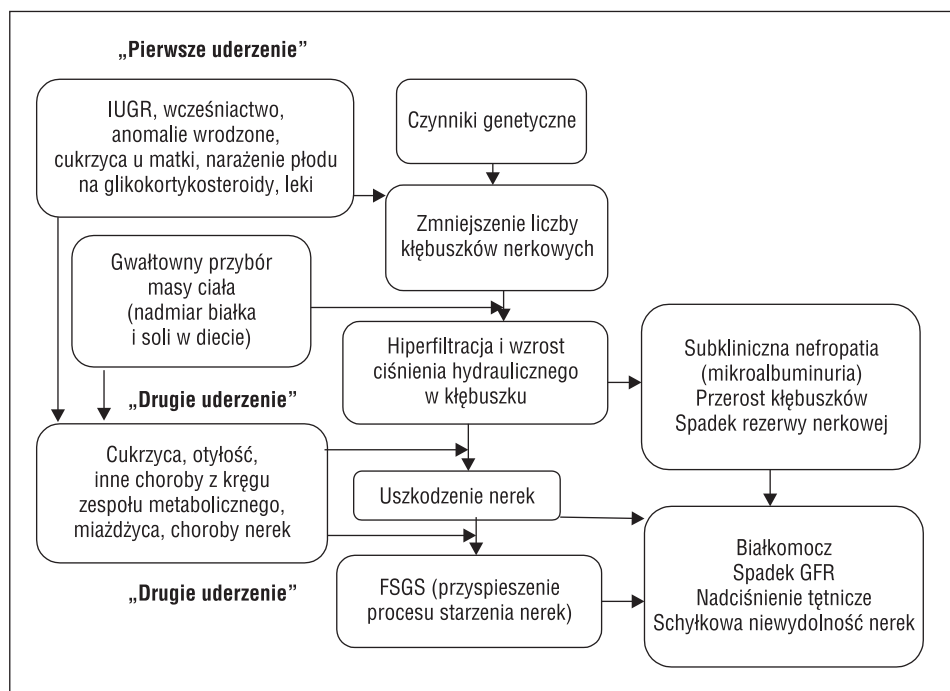
Oprócz skracania telomerów uznanym markerem starzenia się organizmu jest coraz większa ekspresja na powierzchni komórek serca, naczyń krwionośnych, nerek, a także na powierzchni leukocytów molekuly p16. Kanadyjscy naukowcy badali ekspresję tego białka w sercu i nerkach szczurów z prawidłową i małą masą urodzeniową. Eksperyment wykazał brak różnic w ilości p16 w narządach badanych zwierząt

tuż po urodzeniu, ale zwiększoną ekspresję molekuly u szczurów z LBW po przebyciu skoku wzrostowego i w późniejszych miesiącach [14].

Niektórzy naukowcy twierdzą wręcz, że samo programowanie płodowe, polegające na wygenerowaniu „oszczędnego fenotypu” jest niewystarczające do wywołania chorób cywilizacyjnych w dalszym rozwoju osobniczym. Hipoteza „multi-hits” zakłada, że zmiany fenotypowe wywołane przez niekorzystne warunki środowiskowe w okresie prenatalnym są dopiero podstawą, na którą nakładają się kolejne „uderzenia” w postaci wyrównawczego skoku wzrostowego i nieprawidłowej diety w trakcie dalszego rozwoju [15]. Na rycinie 1 przedstawiono zależności prowadzące do chorób z kręgu zespołu metabolicznego według hipotezy „multi-hits”.

Płodowe mechanizmy patofizjologiczne leżące u podłoża rozwoju nadciśnienia tętniczego

W 2003 roku Hughson i wsp. wykazali wprost proporcjonalną zależność między wielkością nerek i liczbą kłębuszków nerkowych w nerce a urodzeniową masą ciała [16]. W tym samym roku Keller i wsp. stwierdzili w preparatach autopsyjnych nerki pochodzących od osób chorujących na nadciśnienie



Rycina 1. Mała masa urodzeniowa a choroby cywilizacyjne. Hipoteza „multi-hits” (wg *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 501). IUGR, *intrauterine growth retardation*, opóźnienie wzrastania wewnątrzmacicznego; FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*, ogniskowe stwardnienie kłębuszków nerkowych; GFR, *glomerular filtration rate*, współczynnik przesączania kłębuszkowego

Figure 1. Low birth weight and non-communicable diseases. Multi-hits hypothesis (according to *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 501)

zmniejszoną w stosunku do populacji osób zdrowych liczbę kłębuszków nerkowych [17]. Wyniki obu badań prowadzą do wniosku, że mechanizmy powodujące zaburzenia wzrostu wewnątrzmacicznego mogą skutkować zmniejszeniem liczby kłębuszków nerkowych, a w rezultacie stanowić czynnik ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego. Wyniki tych badań klinicznych potwierdzone zostały licznymi badaniami eksperymentalnymi prowadzonymi na zwierzętach. W badaniach tych stwierdzono między innymi, że głodzenie, dieta niskobiałkowa ale także hiperglikemia, podaż alkoholu, nikotyny czy niektórych leków u ciężarnych szczurów i owiec warunkuje LBW ich potomstwa, które w ciągu dalszego życia statystycznie częściej rozwija nadciśnienie tętnicze [18–28]. Naukowcy z Uniwersytetu w Missisipi, ograniczając perfuzję łożyskową u ciężarnych szczurów, uzyskali redukcję masy urodzeniowej o 12% u ich potomstwa. Potomstwo obu płci po 4 tygodniach od urodzenia miało wyższe od grupy kontrolnej średnie ciśnienie tętnicze, natomiast w 12. tygodniu życia podwyższone ciśnienie tętnicze notowano wyłącznie u szczurów płci męskiej [29]. Wyniki tego badania świadczą o złożonym, wieloczynnikowym charakterze zjawiska programowania płodowego. Niekorzystny wpływ środowiska w życiu płodowym, podobnie jak oddziaływania zewnętrzne w innych okresach życia, aby wywołać określone skutki muszą natrafić na genetycznie uwarunkowaną podatność osobniczą, czasem zależną od płci, czasem od różnic hormonalnych czy enzymatycznych. Kluczowy jest również czas działania bodźca i jego natężenie. Langley i wsp., stosując dietę ubogobiałkową u ciężarnych samic szczura, uzyskali u ich potomstwa wzrost ciśnienia tętniczego wprost proporcjonalny do stopnia restrykcji [30]. Ograniczenie podaży białka w pokarmie u ciężarnych samic szczura w pierwszym okresie ciąży nie powodowało zmian w morfologii nerek ani rozwoju nadciśnienia tętniczego u potomstwa, natomiast dieta ubogobiałkowa w III tryestrze ciąży, a więc w okresie nefrogenyzy, prowadziła do powstania mniejszej liczby kłębuszków w nerkach płodów, a następnie do wyższych wartości ciśnienia tętniczego [20, 31–33]. Pokarm ubogobiałkowy z suplementacją glicyny chronił potomstwo ciężarnych szczurów przed zmniejszeniem liczby kłębuszków i rozwojem nadciśnienia [34, 35]. Jak wykazały badania eksperymentalne, nieprawidłowości hormonalne u matek mogą skutkować zaburzoną nefrogenezą u ich potomstwa [36]. Ortiz i wsp. podawali ciężarnym samicom szczura deksametazon. Preparat steroidowy podawany był różnym zwierzętom przez 48 godzin od 11. do 21. dnia po zapłodnieniu. Mniejszą liczbę kłębuszków nerkowych

stwierdzono tylko w nerkach potomstwa samic, które dostawały lek w 15.–16. i 17.–18. dniu ciąży. Wynik tego badania świadczy o tym, że nawet niewielki bodziec, działający w kluczowym dla danego elementu struktury nerek okresie może wywołać brzemienne w skutki zmiany [37–39]. Koleganova i wsp. badali wpływ zawartości soli w pokarmie ciężarnych samic szczurów na budowę i funkcję nerek u ich potomstwa. Okazało się, że zarówno niedobór sodu, jak i jego nadmiar w diecie zaburzają nefrogenezę. Młode szczury, których matki otrzymywały nadmiar soli w pokarmie, miały nerki z obniżoną liczbą kłębuszków nerkowych, a w kolejnych tygodniach życia obserwowano u nich hiperfiltrację, albuminurię i nadciśnienie tętnicze. Potomstwo szczurów pozostających w czasie ciąży na diecie z niedoborem sodu, również rozwijało „oszczędny fenotyp” z liczbą kłębuszków nerkowych mniejszą nawet niż u potomstwa szczurów z nadmierną ilością soli w diecie. Po urodzeniu u zwierząt tych występował jednak gwałtowny przyrost liczby kłębuszków i w konsekwencji ostateczna funkcja nerek nie była u nich tak upośledzona, jak u szczurów z pierwszej grupy [40, 41].

Zmniejszenie liczby kłębuszków nerkowych nie jest jedynym mechanizmem prowadzącym do rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób z LBW. Liczne badania populacyjne wskazują na dysfunkcję śródbłonna u dzieci i młodych dorosłych z LBW [42–45].

Badania eksperymentalne wykazały, że u potomstwa samic szczurów poddanych głodzeniu lub ograniczeniu perfuzji łożyskowej występuje upośledzenie zależnej od śródbłonna, regulowanej przez tlenek azotu relaksacji naczyń [29, 46]. Upośledzeniu ulegają wtedy również ekspresja i funkcja syntazy tlenu azotu [47]. Suplementacja L-argininy przywraca prawidłową relaksację naczyń [48]. Xiao i wsp., badając 5-miesięczne szczury będące potomstwem matek, którym w trakcie ciąży podawano nikotynę, zaobserwowali u nich skłonność do zależnego od angiotensyny skurczu naczyń tętniczych, a także upośledzoną zależną od tlenu azotu relaksację naczyń [49, 50].

Programowanie płodowe nadciśnienia tętniczego dotyczy również funkcji cewkowych transporterów sodowych. Bertram i wsp., badając potomstwo samic szczura otrzymujących pożywienie ubogobiałkowe, zauważyli u niego wzrost ekspresji mRNA dla zależnej od ATP pompy sodowo-potasowej [18]. Z kolei Manning i wsp. w modelu płodowego programowania nadciśnienia tętniczego stwierdzili zwiększenie ekspresji wrażliwego na bumetanid kotransportera $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ i tiazydowrażliwego kotransportera $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ jeszcze przed rozwojem nadciśnienia [51]. W badaniach tych nie stwierdzono jednak zwiększonej reabsorpcji sodu u potomstwa zwierząt

poddanych głodzeniu. Być może zwiększenie liczby transporterów sodowych u płodów z LBW stanowi mechanizm kompensacyjny dla hiperfiltracji wywołanej zmniejszeniem ilości nefronów [37]. Rola mechanizmów cewkowych w programowaniu płodowym naciśnienia wymaga więc dalszych badań.

Układ renina–angiotensyna–aldosteron, kluczowy dla regulacji ciśnienia tętniczego u dorosłych, pełni funkcję czynnika wzrostowego w procesie nefrogenyzy. W okresie płodowym przeważają receptory AT1, których blokada prowadzi do zmniejszenia liczby nefronów w powstającej nerce. U ciężarnych samic szczura otrzymujących pożywienie z niedoborem białka potomstwo charakteryzowało się zmniejszoną ekspresją receptorów AT1 przy urodzeniu [23]. Dieta ubogobiałkowa u ciężarnych szczurów powodowała spadek mRNA dla reniny oraz zmniejszała tkankowe stężenie angiotensyny II w nerce płodu [52]. Aktywność reninowa osocza u zwierząt z LBW pozostawała niższa przed pojawieniem się naciśnienia i ulegała znacznemu podwyższeniu w trakcie wzrostu ciśnienia tętniczego [53]. Wewnątrzmaciczna ekspozycja na nikotynę powodowała u młodych szczurów zwiększoną reaktywność naczyń wynikającą ze zmiany proporcji w liczbie receptorów AT1 i AT2 [49, 54, 55]. U owiec z LBW wczesne podanie enalaprilu, kaptoprilu lub leku blokującego receptor AT1 zapobiegło rozwojowi naciśnienia tętniczego [56–58].

Steroidy jako hormony o bardzo szerokim wachlarzu działań tkankowych i komórkowych są naturalnymi uczestnikami programowania płodowego. Łożysko, zarówno ludzkie, jak i szczurze zawiera dehydrogenazę 11beta-dehydroksysteroidową, która rozkładając kortyzol (w przypadku szczura — kortykosteron) do nieczynnych metabolitów chroni płód przed narażeniem na wysokie stężenia matczyne steroidów. Mimo tego mechanizmu ochronnego, podawanie egzogennych steroidów ciężarnym samicom szczura powoduje zmniejszenie liczby kłębuszków nerkowych [39, 59], a także rozwój naciśnienia tętniczego u ich potomstwa [60–63]. Dieta ubogobiałkowa u szczurzych matek przyczynia się do zmniejszenia ekspresji dehydrogenazy 11beta-dehydroksysteroidowej w łożysku i zwiększenia stężenia glikokortykoidów w tkankach płodu [18, 64]. Istnieją badania sugerujące, że podobnie działają stres matki i niedotlenienie [65, 66].

Współczulna część autonomicznego układu nerwowego pełni ważną rolę w regulacji funkcji wewnątrzwydzielniczej nerki. Badania na zwierzętach z małą masą urodzeniową rozwijających naciśnienie tętnicze wykazały wzrost unerwienia współczulnego w ich nerkach oraz podwyższone stężenie no-

radrenaliny w osoczu [67–69]. Nieliczne badania prowadzone z udziałem ludzi z LBW, u których rozwijało się naciśnienie tętnicze nie potwierdziły jednoznacznie tych odkryć [70–73].

Wielu badaczy zauważyło, że płody męskie są bardziej podatne na zmiany indukowane ograniczeniami żywieniowymi u matek. U potomstwa płci żeńskiej naciśnienie powstawało dopiero przy bardzo dużych ograniczeniach żywieniowych u matek, a także przy zadziałaniu niekorzystnego bodźca w kluczowym okresie nefrogenyzy [32, 74].

Model programowania płodowego polegający na przekarmianiu matek tłuszczem zwierzęcym przyniósł odwrotne rezultaty. Mimo obserwowanej dysfunkcji śródbłonna u potomstwa obu płci, naciśnienie tętnicze rozwinęło się tylko u samic [75].

Podwyższenie ciśnienia tętniczego u osób z LBW nie jest tak duże, żeby tłumaczyć w pełni obserwowane u nich zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Różnice w ciśnieniu skurczowym między dorosłymi urodzonymi z LBW i urodzonymi z prawidłową masą ciała statystycznie wynoszą 2 mm Hg na każdy kilogram niedoboru masy [76]. Szkodliwe czynniki działające w życiu płodowym programują jednak również inne niekorzystne zmiany w metabolizmie, przyczyniając się do znacznego wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek u osób z małą masą urodzeniową

Zmniejszenie liczby nefronów w nerkach osób z LBW nie jest zwykle wystarczająco duże, by samistnie prowadzić do spadku przesączania kłębuszkowego [29]. Zmniejszenie liczby kłębuszków nerkowych prowadzi jednak do przerostu poszczególnych nefronów i do zjawiska hiperfiltracji. Wzrost ciśnienia hydraulicznego w kapilarach kłębuszka powoduje postępujące uszkodzenie śródbłonna i skutkuje rozwojem albuminurii. Naciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2, będące wynikiem programowania płodowego u tych osób zwiększają jeszcze ryzyko rozwoju nefropatii i przewlekłej choroby nerek. Niezależnie jednak od tych znanych czynników ryzyka, u osób z LBW zaobserwowano cięższy przebieg innych chorób nerek. Nefropatia IgA, nefropatia błoniasta czy zespół nerczycowy na podłożu zmian minimalnych przebiegają gwałtowniej u osób z LBW [77–79]. Jedną z teorii tłumaczących większą wrażliwość osób o małej masie urodzeniowej na czynniki uszkadzające funkcję nerek mówi o szkodliwym wpływie pourodzeniowego skoku wzrostowego na zdolność komórek do naprawczej proliferacji [80].

Programowanie zaburzeń gospodarki lipidowej i zmian miażdżycowych

Palinski i Napoli z Uniwersytetu Medycznego w Neapolu badali sekcyjnie 35 płodów poronionych samostannie oraz 47 wcześniaków, które zmarły wkrótce po urodzeniu. U 60–80% badanych dzieci stwierdzono zmiany miażdżycowe w aortalii. Zmiany te, polegające na pogrubieniu warstwy mięśniowej naczynia (*intima*) oraz występowaniu pod śródbłonkiem makrofagów, zwykłych i oksydowanych LDL, a także komórek piankowatych i pozakomórkowego cholesterolu, odpowiadały histologicznie wczesnym zmianom miażdżycowym obserwowanym w naczyniach osób dorosłych. Okazało się, że zmiany miażdżycowe występują u płodów niezależnie od hipercholesterolemii u matki, jednak nasilenie zmian korelowało znamienne ze stężeniem cholesterolu w surowicy matek [81].

Stężenie cholesterolu w surowicy płodu tylko w bardzo wczesnym okresie ciąży zależne jest od stężenia cholesterolu u matki. U starszych płodów zwykle stwierdza się normocholesterolemię. Cholesterol, który jest substancją niezbędną do prawidłowej organogenezy w znacznym stopniu syntetyzowany jest przez sam płód, a tylko częściowo pozyskiwany przez łożysko [82]. Rozwój zmian miażdżycowych u płodu nasilany jest więc hipercholesterolemią we wczesnym okresie rozwoju albo narażeniem płodu na aterogenne produkty metabolizmu lipidów pochodzące od matek o podwyższonym stężeniu cholesterolu w surowicy.

W badaniach sekcyjnych dzieci w wieku 1–13 lat, które zginęły w wypadkach, w wyniku choroby nowotworowej lub pęknięcia tętniaka mózgu obserwowano zmiany miażdżycowe w aortalii. Natężenie tych zmian wykazywało wprost proporcjonalną zależność do wieku, ale tempo narastania było znacznie większe u dzieci matek z hipercholesterolemią [81]. Badania przeprowadzone u ludzi są zgodne z wynikami wielu badań eksperymentalnych na zwierzętach. U potomstwa samic królika obciążonych hipercholesterolemią obserwowano co prawda prawidłowe stężenie cholesterolu w surowicy, ale wykryto u nich obecność wielu aterogennych produktów oksydacji lipidów. W aortach noworodków króliczych obciążonych matczyną hipercholesterolemią obserwowano nasilone zmiany miażdżycowe. Zmiany te ustępowały szybko w życiu pozapłodowym, kiedy króliki otrzymywały prawidłową dietę. Kiedy jednak gryzoni karmiono pokarmem z dodatkiem cholesterolu, zmiany miażdżycowe nasilały się u nich szybciej niż w grupie kontrolnej [83]. Wyniki przeprowadzonych badań prowadzą do wniosku, że hipercholesterolemia u matki zwiększa wrażliwość potomstwa na

działanie czynników środowiskowych prowadzących do rozwoju miażdżycy.

Zaburzenia lipidowe u matek nie są jedynym czynnikiem mogącym spowodować przyspieszony rozwój zmian miażdżycowych. Zanardo i wsp. przy użyciu USG badali grubość kompleksu *intima-media* w aortalii brzusznej 44 płodów z należną lub zmniejszoną w stosunku do wieku ciążowego masą ciała. Badanie wykonane w 32. tygodniu ciąży, powtórzone było w 18. miesiącu po urodzeniu. Okazało się, że dzieci z opóźnionym wzrastaniem wewnątrzmacicznym miały zwiększoną w porównaniu z rówieśnikami grubość ściany tętnicy głównej. Zaburzenie to obserwowano również w niemowlęctwie [84].

Wpływ zaburzeń hormonalnych i enzymatycznych u płodu na wystąpienie cukrzycy

Wydzielanie insuliny przez komórki beta wysp trzustki regulowane jest przez wiele czynników. Jednym ze sprzężeń zwrotnych wpływających na produkcję tego hormonu jest tak zwana „oś adipo-insulinowa”. W 2000 roku Kieffer i Habener stwierdzili, że komórki beta wysp trzustki mają na swojej powierzchni receptor dla leptyny, a zwiększone stężenie leptyny w surowicy wywołane przyrostem tkanki tłuszczowej hamuje wydzielanie insuliny. Insulina jako hormon anaboliczny powoduje przyrost tkanki tłuszczowej i na tej drodze zwiększa wydzielanie leptyny [85].

Vickers i wsp., porównując potomstwo szczurzych samic karmionych w czasie ciąży „do woli” z potomstwem samic otrzymujących 30% żądanego pożywienia stwierdzili u tego ostatniego LBW. Obie grupy szczurzych noworodków podzielono potem na 2 części. Jedna z nich karmiona była prawidłową dietą, druga dietą wysokokaloryczną z dużą zawartością tłuszczu. U szczurów z LBW zauważono nasilającą się z wiekiem skłonność do przyjmowania większej ilości pożywienia. Oczywiście u szczurów na diecie wysokoenergetycznej skutkowało to szybszym rozwojem otyłości. Autorzy tej pracy oznaczali u badanych zwierząt glikemię na czczo, insulinemię i stężenie leptyny w surowicy. U szczurów z LBW, jak i u tych pozostających na diecie wysokoenergetycznej stwierdzono zwiększone stężenia leptyny i insuliny. U gryzoni z LBW pozostających na diecie wysokokalorycznej stężenie insuliny było jeszcze wyższe, natomiast stężenie leptyny było wyższe wielokrotnie. Co więcej, leptyna, która w warunkach fizjologicznych wytwarzana jest przez adipocyty, u szczurów LBW na diecie wysokoenergetycznej pojawiała się w komórkach beta wysp trzustki, razem z soma-

tostatyną [86]. Eksperyment Vickersa i wsp. dowodzi, że programowanie płodowe wywołane niedożywieniem matki zaburza funkcjonowanie osi adipoinsulinoowej i w razie zastosowania diety wysokokalorycznej może prowadzić do rozwoju cukrzycy typu 2. Leptyna odgrywa istotną rolę w procesach regulacji apetytu. W fizjologicznych warunkach wzrost jej stężenia, pobudzając receptory w podwzgórze, hamuje łaknienie. W modelu programowania płodowego podwyższone stężenie leptyny w surowicy współistnieje ze zwiększonym apetytem. Zależności neuroprzekaznikowe prowadzące do takiego efektu wymagają dalszych badań.

Poszukiwania czynników prowadzących do rozwoju otyłości i cukrzycy przyniosły jeszcze jedno odkrycie. Shield i wsp., oznaczając stężenie insuliny w krwi pępowinowej płodów ludzkich, odkryli, że płody żeńskie mają 15–25% większe stężenie tego hormonu. Zwiększone stężenie insuliny nie powoduje jednak u dziewczynek zmian w stężeniu glukozy w porównaniu z płodami męskimi. Hormon nie wywiera również mocniejszego działania stymulującego wzrost. Płody żeńskie osiągają przecież z reguły nieco mniejsze rozmiary niż chłopcy. Połączenie tych wszystkich faktów może prowadzić do wniosku, że płody żeńskie charakteryzują się zwiększoną wrodzoną insulinoopornością [87, 88].

Badając skutki podawania glikokortykosteroidów ciężarnym samicom szczura w ostatnim tygodniu ciąży, Nyirenda i wsp. stwierdzili u ich potomstwa wzrost ekspresji karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej (PCK2) w tkance wątroby. Zwiększona ekspresja tego enzymu utrzymywała się do wieku dorosłego i skutkowała rozwojem hiperglikemii [89].

Karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa przekształca w procesie glukoneogenezy szczawiooctan do fosfoenolopirogronianu, przez co pełni funkcję regulatorową dla stężenia glukozy w surowicy. Enzym ten pojawia się w wątrobie szczura tuż przed urodzeniem, kończąc w ten sposób proces przygotowania metabolizmu do zmian stężeń glukozy, jakie występują w życiu pozałożowym. Podanie steroidów w kluczowym momencie rozwoju tego szlaku metabolicznego zakłóca transkrypcję materiału genetycznego na konkretny efekt fenotypowy i prowadzi do zwiększonej ekspresji enzymu. Badacze z Edynburga postanowili zbadać, które konkretnie szlaki sygnałowe zostają zakłócone. Ekspresja PCK2 regulowana jest przez czynniki transkrypcyjne działające w jądrze hepatocyta. Ta liczna grupa związków, do których należy między innymi czynnik jądrowy hepatocytów 4 (HNF4) moduluje także funkcję różnych aktywnych metabolicznie tkanek, jak na przykład wysp trzustkowych czy tkanki tłuszczowej. Mu-

tacje w zakresie genu dla HNF4 czy czynnika transkrypcyjnego 1 (TCF1) powodują rozwój cukrzycy typu MODY [90]. Okazało się, że po podaniu deksametazonu ciężarnym szczurom stwierdzono w jądrach hepatocytów zwiększoną ekspresję HNF4. Co więcej, nadprodukcja tego czynnika utrzymywała się aż do wieku dorosłego. Stężenie TCF1 rosło co prawda w hepatocytach płodów poddanych działaniu steroidów, ale efekt ten nie utrzymywał się do wieku dorosłego. Inne badanie czynniki transkrypcyjne (CEPB czy receptor steroidowy NR3C1) nie wykazywały zmian ekspresji u zwierząt uczestniczących w badaniu [91].

Jak wykazały badania eksperymentalne, również prenatalna ekspozycja na dym tytoniowy może skutkować skłonnością do zaburzeń gospodarki węglowodanowej w dalszym życiu. Bruin i wsp., badając potomstwo szczurów otrzymujących w czasie ciąży nikotynę, stwierdzili, że obserwowana u tych zwierząt wzmoczona apoptoza komórek beta wysp trzustki spowodowana jest bezpośrednią aktywacją nikotynowego receptora cholinergicznego oraz indukowanym nikotyną stresem oksydacyjnym [92].

Zaburzenia tworzenia tkanki kostnej w okresie płodowym determinantem rozwoju osteoporozy

Naukowcy fińscy przeprowadzili unikalne badanie, w którym skorelowali dane okolopородowe 7000 kobiet i mężczyzn urodzonych w latach 1924–1933 w Centralnym Szpitalu Uniwersyteckim w Helsinkach z zapisanymi w Fińskim Systemie Rejestracji Wypisów Szpitalnych przypadkami złamań szyjki kości udowej. Po wykluczeniu wpływu wieku i płci, najmocniejszymi determinantami ryzyka złamania okazały się wysoki wzrost matki i niskie tempo wzrostu we wczesnym dzieciństwie. Co więcej, największe ryzyko złamań miały osoby, które charakteryzowały się małą masą/długością urodzeniową, ale przeciętnym wzrostem w 7. roku życia. Nasuwa się wniosek, że wyrównawczy skok wzrostowy przyczynił się u tych osób do zaburzeń mineralizacji kości, które w wieku dorosłym doprowadziły do zwiększonego ryzyka złamań.

Cooper i wsp. badali związek urodzeniowej masy ciała kobiet z ich zawartością mineralną kości (BMC, *bone mineral content*) w wieku 21 lat i później w 65.–70. roku życia. W obu badaniach uzyskali istotną dodatnią korelację [93]. Wyjaśnienie mechanizmów prowadzących do programowania płodowego zmian osteoprotycznych wymaga jeszcze wielu badań. Wydaje się, że etiopatogeneza tych zmian związana jest

ze zmniejszeniem tempa proliferacji komórek kościotwórczych kości długich w kluczowym momencie ich rozwoju (a więc w II trymestrze ciąży), ze zmianami enzymatycznymi i metabolicznymi na poziomie tkankowym, a także z zaburzeniem wydzielania czynników wzrostowych i hormonalnych (insulina, IGF-1, oś podwzgórze–przysadka–nadnercza) oraz zmienioną wrażliwością na te czynniki.

Podsumowanie

Profilaktyka chorób cywilizacyjnych polegająca na edukacji społeczeństwa co do znaczenia trybu życia dla ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przynosi w krajach wysoko uprzemysłowionych coraz lepsze rezultaty. Przytoczone w niniejszym artykule wyniki badań prowadzą jednak do wniosku, że prewencja chorób cywilizacyjnych powinna zaczynać się znacznie wcześniej, już w okresie życia płodowego. O ile w krajach rozwijających się główną przyczyną LBW noworodków jest tzw. wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania (IUGR, *intrauterine growth retardation*) spowodowane najczęściej złymi warunkami życia matek, to w krajach wysoko uprzemysłowionych noworodki z LBW rodzą się głównie z powodu wcześniactwa. Rozwój opieki neonatologicznej prowadzi do coraz większej przeżywalności dzieci nawet ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała (VLBW, *very low birth weight*). Dlatego problemy opisane w niniejszym artykule dotyczyć będą coraz większego odsetka populacji krajów wysoko uprzemysłowionych. Zapobieganie ubóstwu i opieka nad matkami z biednych krajów i środowisk jest problemem bardziej socjoekonomicznym i politycznym niż naukowym, natomiast sposoby zapobiegania wcześniactwu czy ewentualne próby odwrócenia niekorzystnych skutków programowania płodowego stanowią wyzwanie dla środowisk naukowych i medycznych.

Streszczenie

Choroby cywilizacyjne, do których zaliczamy otyłość, choroby układu sercowo-naczyniowego (w tym nadciśnienie tętnicze), przewlekłą chorobę nerek, cukrzycę typu drugiego i osteoporozę stanowią przyczynę około 80% wszystkich zgonów. Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach pozwalają sądzić, że na rozwój tych chorób, oprócz zmiany stylu życia ludzi spowodowanej rozwojem cywilizacji, wpływ mają niekorzystne czynniki zakłócające rozwój osob-

niczy już w życiu płodowym. Zmiany fenotypowe u płodu warunkowane przez niekorzystny wpływ środowiska, a ułatwiające w późniejszych latach rozwój chorób z grupy zespołu metabolicznego, wywołane są przez mechanizmy epigenetyczne polegające na regulacji stopnia spiralizacji chromatyny i dostępności poszczególnych genów dla procesu transkrypcji. Zarówno badania populacyjne, jak i prace doświadczalne na zwierzętach prowadzą do wniosku, że mała urodzeniowa masa ciała wywołana przez niekorzystne czynniki środowiskowe działające na płód jest predyktorem rozwoju większości chorób cywilizacyjnych. W artykule przedstawiono wyniki badań nad procesami prowadzącymi do zmian fenotypowych płodu ułatwiających w latach późniejszych rozwój nadciśnienia tętniczego, przewlekłej choroby nerek, miażdżycy naczyń, cukrzycy typu drugiego i osteoporozy.

słowa kluczowe: programowanie płodowe, choroby cywilizacyjne, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, osteoporoza

Nadciśnienie Tętnicze 2012, vol. 16, no 2, pages 63–74.

Piśmiennictwo

- Ritz E. Prenatal programming — impact on the kidney and beyond. *Postępy Nauk Medycznych* 2009; 10: 739–744.
- Nathanielsz P.W., Thornburg K.L. Fetal programming: from gene to functional systems — an overview. *J. Physiol.* 2003; 547: 3–4.
- Wani M., Kalra V., Agarwal S.K. Low birth weight and its implication in renal disease. *J. Assoc. Physicians India* 2009; 52: 649–652.
- Dobrzańska A., Gruszfeld D., Czech-Kowalska J. Prenatalne uwarunkowania schorzeń wieku dorosłego. *Standardy Medyczne* 2004; 1: 4–8.
- Huang J., Vo K.C., Lyell D.J. i wsp. Developmental response to hypoxia. *FASEB J.* 2004; 18: 1348–1365.
- Bergen H.T. Exposure to smoke during development: fetal programming of adult disease. *Tobacco Induced Diseases* 2006; 2: 5–16.
- Mantzoros C.S., Varvarigou A., Kaklamani V.G. i wsp. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentration of full-term and preterm newborns. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 2856–2861.
- Yanik C.S., Godbole K., Otv S.R. i wsp. Fetal programming of type 2 diabetes. Is sex important. *Diabetes Care* 2007; 30: 2754–2755.
- Desai M., Gayle D., Babu J. i wsp. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp Physiol.* 2005; 288: R91–R96.
- Ozanne S.E., Hales N.C., Poor fetal growth followed by rapid postnatal catch-up growth leads to premature death. *Mech. Ageing Dev.* 2005; 126: 852–854.
- Akkad A., Hastings R., Konje J.C. i wsp. Telomere length in small-for-gestational-age babies. *BJOG* 2006; 113: 318–323.
- Aviv A., Aviv H. Reflections on telomeres, growth, aging and essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 1067–1072.

13. Raqib R., Alam D.S., Sarker P. i wsp. Low birth weight is associated with altered immune function in rural Bangladeshi children: a birth cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 845–852.
14. Luyckx V.A., Compston C.A., Simmen T. Accelerated senescence in kidneys of low-birth-weight rats catch-up growth. *Am. J. Physiol.* 2009; 297: F1697–F1705.
15. Simeoni U., Ligi I., Buffat C. i wsp. Adverse consequences of accelerated neonatal growth: cardiovascular and renal issues. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 493–508.
16. Hughson M., Farris 3rd A.B., Douglas-Denton R. i wsp. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003; 63: 2113–2122.
17. Keller C., Zimmer G., Mall G. i wsp. Nephron number in patients with primary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 101–108.
18. Bertram C., Trowern A.R., Copin N. i wsp. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 receptor 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Edocrinology* 2001; 142: 2841–2853.
19. Gilbert J.S., Lang A.L., Grant A.R. i wsp. Maternal nutrient restriction in sheep: hypertension and decreased nephron number in offspring at 9 months of age. *J. Physiol.* 2005; 565: 137–147.
20. Langley-Evans S.C., Welham S.J., Jackson A.A. Fetal exposure to a maternal protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci.* 1999; 64: 965–974.
21. Vehaskari V.M., Aviles D.H., Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int.* 2001; 59: 238–241.
22. Woodall L.L., Johnston B.M., Breier B.H. i wsp. Chronic maternal undernutrition in the rat leads to delayed postnatal growth and elevated blood pressure of offspring. *Pediatr. Res.* 1996; 40: 438–443.
23. Woods L.L., Ingelfinger J.R., Nyengaard J.R. i wsp. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr. Res.* 2001; 49: 460–467.
24. Wlodek M.E., Westcott K., Siebel A.L., Julie A., Owens J.A., Moritz K.M. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int.* 2008; 74: 187–195.
25. Amri K., Freund N., Vilar J., Merlet-Benichou C., Lelievre-Pegorier M. Adverse effects of hyperglycemia on kidney development in rats: in vivo and in vitro studies. *Diabetes* 1999; 48: 2240–2245.
26. Gray S.P., Denton K.M., Cullen-McEwen L., Bertram J.F., Moritz K.M. Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (11): 1891–1902.
27. Zarzecki M., Adamczak M., Wystrychowski A., Gross M.L., Ritz E., Więcek A. Exposure of pregnant rats to cigarette smoke condensate causes glomerular abnormalities in the offspring. *Kidney Blood Press. Res.* Przyjete do druku.
28. Adamczak M., Kolagenowa N., Nyegaard J.R., Ritz E., Więcek A., Słabiak-Błaż N. Effect of cyclosporine A administration in pregnant rats on blood pressure and glomeruli number in their offspring. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (supl. 2): ii517.
29. Alexander B.T. Fetal programming of hypertension. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006; 290: R1–R10.
30. Langley S.C., Jackson A.A. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin. Sci. (Lond.)* 1994; 86: 217–222.
31. Langley-Evans S.C., Welham S.J., Sherman R.C. i wsp. Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin. Sci. (Lond.)* 1996; 91: 607–615.
32. Woods L.L., Weeks D.A., Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. *Kidney Int.* 2004; 65: 1339–1348.
33. Zandi-Nejad K., Luyckx V.A., Brenner B.M. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension* 2006; 47 (3): 502–504.
34. Jackson A.A., Dunn R.L., Marchand M.C. i wsp. Increased systolic blood pressure in rats induced by a maternal low protein diet is reversed by dietary supplementation with glycine. *Clin. Sci. (Lond.)* 2002; 103: 633–639.
35. Langley-Evans S.C., Langley-Evans A.J., Marchand M.C. Nutritional programming of blood pressure and renal morphology. *Arch. Physiol. Biochem.* 2003; 111 (1): 8–16.
36. Bursztyń M., Gross M.L., Goltser-Dubner T., Koleganova N., Birman T., Smith Y., Ariel I. Adult Hypertension in Intrauterine Growth-Restricted Offspring of Hyperinsulinemic Rats. *Hypertension* 2006; 48: 717–723.
37. Kett M.M., Denton K.M. Renal programming: cause for concern? *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2011; 300: R791–R803.
38. Ortiz L.A., Quan A., Weinberg A. i wsp. Effect of prenatal on rat renal development. *Kidney Int.* 2001; 59: 1663–1669.
39. Ortiz L.A., Quan A., Zarzar F. i wsp. Prenatal dexamethasone programs hypertension and renal injury in the rat. 2003; 41: 328–334.
40. Koleganova N., Piecha G., Ritz E. Both high and low maternal salt intake in pregnancy alters kidney development in the offspring. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011; 301: F344–F354.
41. Balbi A.P., Costa R.S., Coimbra T.M. Postnatal renal development of rats from mothers that received increased sodium intake. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 1212–1218.
42. Goodfellow J., Bellamy M.F., Gorman S.T. i wsp. Endothelial function is impaired in fit young adults of low birth weight. *Cardiovasc. Res.* 1998; 40: 600–606.
43. Leeson C.P., Kattenhorn M., Morley R. i wsp. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation* 2001; 103: 1264–1268.
44. Martin H., Hu J., Gennser G. i wsp. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birth weight. *Circulation* 2000; 102: 2739–2744.
45. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E. Jr i wsp. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 22–27.
46. Ojeda N.B., Grigore D., Alexander B.T. Intrauterine growth restriction: fetal programming of hypertension and kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2008; 15 (2): 101–106.
47. Franco M.C., Arruda R.M., Dantas A.P. i wsp. Intrauterine undernutrition: expression and activity of the endothelial nitric oxide synthase in male and female adult offspring. *Cardiovasc. Res.* 2002; 56: 145–153.
48. Alves G.M., Barao M.A., Odo L.N. i wsp. L-Arginine effects on blood pressure and renal function of intrauterine restricted rats. *Pediatr. Nephrol.* 2002; 17: 856–862.
49. Lim R., Sobey C.G. Maternal nicotine exposure and fetal programming of vascular oxidative stress in adult offspring. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164: 1397–1399.

50. Xiao D., Huang X., Yang S i wsp. Antenatal nicotine induces heightened oxidative stress and vascular dysfunction in rat offspring. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164: 1400–1409.
51. Manning J., Beutler K., Knepper M.A. i wsp. Upregulation of renal BSC1 and TSC in prenatally programmed hypertension. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002; 283: F202–F206.
52. Vehaskari V.M., Stewart T., Lafont D. i wsp. Kidney angiotensin and angiotensin receptor expression in prenatally programmed hypertension. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004; 287: F262–F267.
53. Manning J., Vehaskari V.M. Low birth weight associated adult hypertension in the rat. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16: 471–422.
54. Xiao D., Huang X., Lawrence J. i wsp. Fetal and neonatal nicotine exposure differentially regulates vascular contractility in adult male and female offspring. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 320: 654–661.
55. Xiao D., Xu Z., Huang X. i wsp. Prenatal gender-related nicotine exposure increases blood pressure response to angiotensin II in adult offspring. *Hypertension* 2008; 51: 1239–1247.
56. Manning J., Vehaskari V.M. Postnatal modulation of prenatally programmed hypertension by dietary Na and ACE inhibition. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005; 288: R80–R84.
57. Sherman R.C., Langley-Evans S.C. Antihypertensive treatment in early postnatal life modulates prenatal dietary influences upon blood pressure in the rat. *Clin. Sci. (Lond.)* 2000; 98: 269–275.
58. Sherman R.C., Langley-Evans S.C. Early administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril, prevents the development of hypertension programmed by intrauterine exposure to a maternal low-protein diet in the rat. *Clin. Sci. (Lond.)* 1998; 94: 373–381.
59. Wintour E.M., Moritz K.M., Johnson K. i wsp. Reduced nephron number in adult sheep, hypertensive as a result of prenatal glucocorticoid treatment. *J. Physiol.* 2003; 549: 929–935.
60. Benediktsson R., Lindsay R.S., Noble J. i wsp. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 1993; 341: 339–341.
61. Habib S., Gattineni J., Twombly K. i wsp. Evidence that prenatal programming of hypertension by dietary protein deprivation is mediated by fetal glucocorticoid exposure. *Am. J. Hypertens.* 2011; 24: 96–101.
62. O'Regan D., Kenyon C.J., Seckl J.R. i wsp. Glucocorticoid exposure in late gestation in the rat permanently programs gender specific differences in adult cardiovascular and metabolic physiology. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287: E863–E870.
63. Woods L.L. Maternal glucocorticoids and prenatal programming of hypertension. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006; 291: R1069–R1075.
64. Langley-Evans S.C., Phillips G.J., Benediktsson R. i wsp. Protein intake in pregnancy placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. *Placenta* 1996; 17: 169–172.
65. Hemmings D.G., Williams S.J., Davidge S.T. Increased myogenic tone in 7-month-old adult male but not female offspring from rat dams exposed to hypoxia during pregnancy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 289: H674–H682.
66. Takahashi L.K., Turner J.G., Kalin N.H. Prolonged stress-induced elevation in plasma corticosterone during pregnancy in the rat: implications for prenatal stress studies. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 571–581.
67. Mamet J., Peyronnet J., Roux J.C. i wsp. Long-term prenatal hypoxia alters maturation of adrenal medulla in rat. *Pediatr. Res.* 2002; 51: 207–214.
68. Rouwet E.V., Tintu A.N., Schellings M.W. i wsp. Hypoxia induces aortic hypertrophic growth, left ventricular dysfunction, and sympathetic hyperinnervation of peripheral arteries in the chick embryo. *Circulation* 2002; 105: 2791–2796.
69. Ruijtenbeek K., le Noble F.A., Janssen G.M. i wsp. Chronic hypoxia stimulates periarterial sympathetic nerve development in chicken embryo. *Circulation* 2000; 102: 2892–2897.
70. Boguszewski M.C., Johannsson G., Fortes L.C. i wsp. Low birth size and final height predict high sympathetic nerve activity in adulthood. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1157–1163.
71. Izerman R.G., Stehouwer C.D., de Geus E.J. i wsp. Low birth weight is associated with increased sympathetic activity: dependence on genetic factors. *Circulation* 2003; 108: 566–571.
72. Phillips D.I., Barker D.J. Association between low birth weight and high resting pulse in adult life: is the sympathetic nervous system involved in programming the insulin resistance syndrome? *Diabet. Med.* 1997; 14: 673–677.
73. Weitz G., Deckert P., Heindl S. i wsp. Evidence for lower sympathetic nerve activity in young adults with low birth weight. *J. Hypertens.* 2003; 21: 943–950.
74. Kwong W.Y., Wild A.E., Roberts P. i wsp. Maternal undernutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Development* 2000; 127: 4195–4202.
75. Khan I.Y., Taylor P.D., Dekou V. i wsp. Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats. *Hypertension* 2003; 41: 168–175.
76. Huxley R.R., Sheil A., Law C.M. The role of size in birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systemic review of the literature. *J. Hypertens.* 2000; 18: 815–831.
77. Duncan R.C., Bass P.S., Garrett P.J. i wsp. Weight at birth and other factors influencing progression of idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994; 9: 875.
78. Zidar N., Avgustin Cavic M., Kenda R.B. i wsp. Unfavorable course of minimal change nephrotic syndrome in children with intrauterine growth retardation. *Kidney Int.* 1998; 54: 1320–1323.
79. Zidar N., Cavic M.A., Kenda R.B. i wsp. Effect of intrauterine growth retardation on the clinical course and prognosis of IgA glomerulonephritis in children. *Nephron* 1998; 79: 28–32.
80. Hershkovitz D., Burbea Z., Skorecki K. i wsp. Fetal programming of adult kidney disease: cellular and molecular mechanisms. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 334–342.
81. Palinski W., Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia and cholesterol lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J.* 2002; 16: 1348–1360.
82. Baręśewicz A., Skierczyńska A. Miażdżycyca — choroba całego życia i całej populacji krajów cywilizacji zachodniej. *Choroby Serca i Naczyn* 2006; 1: 1–6.
83. Napoli C., de Nigris F., Welch J.S. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy promotes early atherogenesis in LDL receptor-deficient mice and alters aortic gene expression determined by microarray. *Circulation* 2002; 105: 1360–1367.
84. Zanardo V., Fanelli T., Weiner G. i wsp. Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kidney Int.* 2011; 80: 119–123.

85. Kieffer T.J., Habner J.F. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 278 (1): E1–E14.
86. Vickers M.H., Reddy S., Ikenasio B.A., Breier B.H. Dysregulation of the adipoinsular axis — a mechanism for the pathogenesis of hyperleptinemia and adipogenic diabetes induced by fetal programming. *J. Endocrinol.* 2001; 170: 323–332.
87. Wilkin T.J., Murphy M.J. The gender insulin hypothesis: why girls are born lighter than boys, and the implications for insulin resistance. *Int. J. Obes.* 2006; 30: 1056–1061.
88. Shields B.M., Knight B., Shakepeare L., Barbak J., Pawell R.J. i wsp. Determinants of insulin concentration in healthy 1-week-old babies in the community: application of a blood-spot assay. *Early Human Development* 2006; 82 (2): 143–148.
89. Nyirenda M.J., Lindsay R.S., Kenyon C.J., Burchell A., Seckl J.R. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J. Clin. Invest.* 1999; 101: 2174–2181.
90. Shih D.Q., Dansky H.M., Fleisher M., Assmann G., Fajans S.S., Stoffel M. Genotype/phenotype relationships in HNF-4alpha/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. *Diabetes* 2000; 49: 832–837.
91. Nyirenda M.J., Dean S., Lyons V., Chapman K.E., Seckl J.R. Prenatal programming of hepatocyte nuclear factor 4 in the rat: a key mechanism in the “fetal origins of hyperglycemia”? *Diabetology* 2006; 49: 1412–1420.
92. Bruin J.E., Petre M.A., Lehman M.A. Maternal nicotine exposure increases oxidative stress in the offspring. *Free Radic. Biol. Med.* 2008; 44: 1919–1925.
93. Cooper C., Walker-Bone K., Arden N., Dennison E. Novel insights into the pathogenesis of osteoporosis: the role of intrauterine programming. *Reumatology* 2000; 1312–1315.