

Η Εμβρυϊκή προέλευση των νοσημάτων της ενήλικου ζωής

Άννα Δασκαλάκη, Γεωργία Νύκταρη, Παναγιούλα Μέξη, Γεώργιος Λιόσης

Γ' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Αλληλογραφία: Δημαρχείου 47, 12242 Αιγάλεω

Τηλ: 210-5911544 (οικία), 210-5832228 (νοσοκομείο), Κιν.: 6937-063063 (κινητό)

E-mail: annadask@yahoo.com

Περίληψη

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι διαταραχή της ενδομήτριας αύξησης συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών και μεταβολικών νοσημάτων στην ενήλικη ζωή. Ειδικότερα το χαμηλό βάρος γέννησης (ΒΓ), ή το χαμηλό βάρος για το ύψος του νεογνού (Ponderal Index) συσχετίζονται με υπέρταση, ισχαιμική καρδιακή νόσο, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, αντοχή στην ινσουλίνη, διαβήτη τύπου 2, υπερχοληστερόλαιμία, υπερχορτιζολαιμία, παχυσαρκία, οστεοπόρωση, νεφρική ανεπάρκεια, αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καρκίνο και διαταραχές γονιμότητας. Μελετήθηκαν πληθυσμοί διαφορετικής ηλικίας, φύλου, εθνότητας και τόπου διαμονής. Οι συσχετίσεις αυτές είναι ανεξάρτητες από τον τρόπο ζωής, άσκηση, κάπνισμα, απασχόληση ή κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Το αναπτυσσόμενο έμβryo είναι πολύ ευαίσθητο στις μεταβολές του ενδομητρίου περιβάλλοντος και αντιδρά με διάφορους ομοιοστατικούς μηχανισμούς: μείωση του μεταβολισμού, μείωση της αύξησης, επιτάχυνση της ωρίμανσης, ανακατανομή της ροής του αίματος προς όφελος του εγκεφάλου και εις βάρος των υπόλοιπων οργάνων. Ο πλακουντιακός παράγων, η θρέψη της μητέρας πριν τη σύλληψη και η διαίτα της εγκύου παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολικό προγραμματισμό του εμβρύου. Η ποιότητα της διατροφής και ειδικότερα η περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες, είναι τόσο σημαντική όσο και η ποσότητα. Πειραματικές μελέτες σε πολλά ζωικά είδη επιβεβαίωσαν τα ευρήματα του μεταβολικού προγραμματισμού. Οι επιπτώσεις του μεταβολικού προγραμματισμού φαίνεται ότι μεταφέρονται στις επόμενες γενιές, μέσω μόνιμων αλλαγών στην έκφραση των γονιδίων (επιγενετική μετάδοση).

Λέξεις κλειδιά: μεταβολικός προγραμματισμός του εμβρύου, ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης, νοσήματα φθοράς, νοσήματα ενήλικου ζωής.

Εισαγωγή

Ο εμβρυϊκός προγραμματισμός περιγράφει τους μηχανισμούς με τους οποίους ένα ερέθισμα σε κρίσιμη περίοδο ανάπτυξης του εμβρύου, προκαλεί σημαντικές μεταβολές σε όργανα στόχους και

μόνιμες αλλαγές στην φυσιολογία και τον μεταβολισμό του οργανισμού, οι οποίες καθορίζουν την εμφάνιση μελλοντικών νοσημάτων φθοράς.

Πρώτος ο Barker εξέτασε τους θανάτους από καρ-

διαγγειακά νοσήματα 10.000 ανδρών και 6.000 γυναικών που γεννήθηκαν στο Hertfordshire μεταξύ 1911 και 1930. Διαπίστωσε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ στεφανιαίας νόσου, υπέρτασης και χαμηλού βάρους γέννησης. Ειδικότερα, όσοι είχαν βάρος γέννησης (ΒΓ) χαμηλότερο από 2500 gr είχαν διπλάσια θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα συγκριτικά με όσους είχαν ΒΓ 4000 gr.¹

Η σχέση μεταξύ στεφανιαίας νόσου και χαμηλού ΒΓ για την ηλικία κύησης έχει έκτοτε επιβεβαιωθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών στην Ευρώπη^{2,3}, Ινδία (4) και Β. Αμερική, όπου ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων εκτιμήθηκε τριπλάσιος σε άτομα με ΒΓ στο κατώτερο όριο των καμπυλών αύξησης.⁵

Κατόπιν αυτών, ο Barker διατύπωσε την υπόθεση της εμβρυϊκής προέλευσης της στεφανιαίας νόσου (fetal origin of coronary heart disease), σύμφωνα με την οποία το έμβρυο σε περίπτωση ενδομήτριας υποθρεψίας αναπτύσσει διάφορους μεταβολικούς προσαρμοστικούς μηχανισμούς. Οι μεταβολές αυτές παραμένουν μετά τη γέννηση και προδιαθέτουν στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου κατά την ενήλικη ζωή.⁶

Επί πλέον, τα νεογνά με χαμηλό ΒΓ για την ηλικία κύησης (Small for Gestational Age, SGA) εμφάνιζαν αυξημένους και τους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου: υψηλή γλυκόζη και ινσουλίνη πλάσματος και LDL χοληστερόλη.⁷

Ενήλικες μέσης ηλικίας 64 ετών και μικρού ΒΓ παρουσίαζαν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, κατά 6,6 φορές περισσότερο από τους μάρτυρες. Στην ίδια μελέτη του πληθυσμού του Hertfordshire βρέθηκε 18 φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου (μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία) στα άτομα χαμηλού ΒΓ.⁸ Σε άλλη μελέτη, μικρό βάρος σε σχέση με το ύψος στη γέννηση συσχετιζόταν με ινσουλινοαντοχή στην ενήλικη ζωή.⁹

Όπως φαίνεται από την πληθώρα των μελετών σε αναπτυγμένο και αναπτυσσόμενο κόσμο, σε πληθυσμούς διαφορετικής ηλικίας, φύλου, εθνικότητας ή διαμονής, η συσχέτιση υπολειπόμενης ενδομήτριας αύξησης και νοσημάτων φθοράς είναι ευρέως αποδεκτή και ανεξάρτητη από το τρέχον βάρος σώματος και τρόπο ζωής.^{10,11} Η συσχέτιση αυτή εξετάστηκε πειραματικά σε πολλά ζωικά είδη, χρησιμοποιώντας διάφορους τρόπους πρόκλησης ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης (Intrauterine Growth Restriction IUGR).

Μηχανισμοί

Έχουν προταθεί διάφορες υποθέσεις ερμηνείας του φαινομένου ανάλογα με τον κυρίαρχο ρόλο πιθανών γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων.

Υπόθεση Εμβρυϊκής Ινσουλίνης (Fetal Insulin Hypothesis)

Γενετικά καθορισμένη αυξημένη αντοχή στην ινσουλίνη οδηγεί σε μειωμένη εμβρυϊκή ενδομήτρια αύξηση, χαμηλό ΒΓ και σε ινσουλινοαντοχή άρα σε εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 στην παιδική και ενήλικη ζωή. Η ινσουλίνη είναι από τους κύριους αυξητικούς παράγοντες στην εμβρυϊκή ζωή. Μονογονιδιακές διαταραχές που καθορίζουν έκκριση ή αντοχή στην ινσουλίνη του εμβρύου επιδρούν επίσης στην αύξηση του σώματος του.¹²

Υπόθεση Ολιγαρκούς Γονότυπου (Thrifty Genotype Hypothesis)

Τα γονίδια που προκαλούν διαβήτη έχουν επικρατήσει μέσω φυσικής επιλογής, προκαλώντας μεγαλύτερη ικανότητα αποθήκευσης λίπους σε περίπτωση λιμού ή υποθρεψίας, όπως συνέβαινε συχνά στο παρελθόν. Η σύγχρονη υπερεπάρκεια τροφής έχει καταστήσει τα γονίδια αυτά επιζήμια.¹³

Υπόθεση Ολιγαρκούς Φαινότυπου (Thrifty Phenotype Hypothesis)

Το αναπτυσσόμενο έμβρυο, σε περίπτωση ενδομήτριας υποθρεψίας, υιοθετεί μηχανισμούς επιβίωσης, όπως η προνομισιακή παροχή θρεπτικών συστατικών στον εγκέφαλο, εις βάρος της αύξησης του σώματος, του ήπατος, του σπληνός και των μυών. Ο προγραμματισμός λαμβάνει χώρα σε κρίσιμες περιόδους της εμβρυϊκής ζωής που χαρακτηρίζονται από γρήγορους ρυθμούς κυτταρικού πολλαπλασιασμού των αναπτυσσόμενων ιστών.

Όταν το νεογνό γεννηθεί σε περιβάλλον επαρκούς τροφής, ο προγραμματισμός που ήταν ωφέλιμος κατά την εμβρυϊκή ζωή, γίνεται επιζήμιος και οδηγεί σε μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αντοχή στην ινσουλίνη, διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και ισχαιμική καρδιακή νόσο.⁷ Τυπικό παράδειγμα επιζήμιας επίδρασης του ολιγαρκούς φαινότυπου αποτελούν οι Εβραίοι της Αιθιοπίας, οι οποίοι μετά την εγκατάστασή τους στο Ισραήλ εμφάνισαν αυξημένη επίπτωση διαβήτη τύπου 2, σε σύγκριση με τους ομοεθνείς τους που έμειναν στην Αιθιοπία.

Υπόθεση κυτταρικών μηχανισμών

Η έκφραση των γονιδίων της μητέρας μεταβάλλει

το ενδομήτριο περιβάλλον, αλλά και το ενδομήτριο περιβάλλον επηρεάζει το έμβρυο τροποποιώντας την έκφραση των γονιδίων του σε κυτταρικό επίπεδο.

Τα απώτερα αποτελέσματα της IUGR εξαρτώνται από το βαθμό διαφοροποίησης, πολλαπλασιασμού και λειτουργικής ωρίμανσης των κυττάρων κατά την χρονική περίοδο δράσης του αρνητικού ερεθίσματος. Καθυστέρηση της αύξησης στο τέλος της κύησης οδηγεί σε δυσαναλογία των διάφορων οργάνων, γιατί όργανα και ιστοί σε ταχεία αύξηση εκείνη την περίοδο βλάπτονται περισσότερο, οπότε αναστέλλεται ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και μειώνεται ο τελικός αριθμός των κυττάρων τους, π.χ. πάγκρεας, ενδοθήλιο, νεφροί.¹⁴

Ο ρόλος των ορμονών

Οι ορμόνες έχουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της εμβρυϊκής αύξησης και ανάπτυξης. Ενεργούν ως τροφικοί παράγοντες, ελέγχοντας την ωρίμανση, αύξηση και διαφοροποίηση των ιστών. (Πίνακας 1)

Πίνακας 1: Τρόπος δράσης των ορμονών στον εμβρυϊκό προγραμματισμό

Άμεσα:	Στα γονίδια
Έμμεσα:	Αλλαγές στην αύξηση του πλακούντα
	Μεταβολές εμβρυϊκού μεταβολισμού
	Παραγωγή αυξητικών παραγόντων
	Παραγωγή άλλων ορμονών από το έμβρυο

Αλλαγές στη συγκέντρωση των ορμονών προκύπτουν σε απάντηση μεταβολών της κατάστασης θρέψης του εμβρύου, κυρίως στο τέλος της κύησης, όταν όλα τα ενδοκρινικά συστήματα του εμβρύου είναι λειτουργικά. Όταν η παροχή θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο ελαττώνεται, ελαττώνεται η συγκέντρωση αναβολικών ορμονών (ινσουλίνη, T4, IGF-1) και αυξάνεται η συγκέντρωση καταβολικών ορμονών (κορτιζόλη, κατεχολαμίνες, GH).¹⁵

Οι τρεις κυριότερες ορμόνες που προγραμματίζονται ενδομητρώως είναι η ινσουλίνη¹⁶, ο IGF-1¹⁷ και τα γλυκοκορτικοειδή. Τα γλυκοκορτικοειδή κατέχουν ρόλο κλειδί στη ρύθμιση της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Προκαλούν μόνιμες αλλαγές σε φυσιολογικά συστήματα, μεταβάλλοντας τη δράση άλλων ορμονών και την κυτταρική έκφραση υποδοχέων, ενζύμων και πρωτεϊνών στους εμβρυϊκούς ιστούς.¹⁵

Ενδομήτριο Περιβάλλον

Το ενδομήτριο περιβάλλον και η θρέψη του εμβρύου επηρεάζονται από την θρέψη της μητέρας πριν τη σύλληψη, τη δίαιτα και το υπόστρωμα της μητέρας κατά την κύηση, αλλά και την αιμάτωση της μήτρας, τη λειτουργία του πλακούντα και το μεταβολισμό του ίδιου του εμβρύου.

Σε περίπτωση ανεπαρκούς παροχής O₂ και θρεπτικών συστατικών, όπως γλυκόζη, αμινοξέα και λιπαρά οξέα, το έμβρυο προσαρμόζεται μέσω ανακατανομής της ροής του αίματος και μέσω αλλαγών στο μεταβολισμό και την παραγωγή εμβρυϊκών και πλακουντιακών ορμονών που ελέγχουν την αύξηση.

Ακόμη και η περί την σύλληψη περίοδος είναι ευαίσθητη για τον εμβρυϊκό προγραμματισμό. Υποθρεψία μητέρων ποντικών πριν την εμφύτευση έχει συσχετιστεί με γέννηση υπερτασικών νεογνών.¹⁸ Επίσης, ελαττωμένη σίτιση μητέρων προβάτων, έως και 60 ημέρες πριν τη σύλληψη, προκάλεσε μεταβολή του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων, αύξηση των γλυκοκορτικοειδών και αποτελέσματα εμβρυϊκού προγραμματισμού.¹⁹

Η ποιότητα της διατροφής της μητέρας αποδεικνύεται τόσο σημαντική όσο και η ποσότητα. Ισοθερμιδική, χαμηλής πρωτεΐνης δίαιτα της εγκύου προκαλεί αντοχή στην ινσουλίνη και διαβήτη μετά την ενηλικίωση. Επίσης, έλλειψη ορισμένων αμινοξέων από τη δίαιτα της μητέρας μπορούν να επιδράσουν στο έμβρυο.²⁰

Ο Ρόλος του Βάρους Γέννησης

Μόνο ακραία υποθρεψία της μητέρας μπορεί να μειώσει σημαντικά το ΒΓ. Στον αναπτυγμένο κόσμο, το κύριο αίτιο χαμηλού ΒΓ είναι η πλακουντιακή ανεπάρκεια.

Όμως, το ΒΓ είναι απλώς ένας αδρός δείκτης της αλληλοεπίδρασης μεταξύ εμβρύου και ενδομητρίου περιβάλλοντος. Πολλά αρνητικά ερεθίσματα προκαλούν στο έμβρυο μεταβολές διαρκείας, χωρίς να επηρεάζουν το ΒΓ. Κλασικό παράδειγμα η μελέτη εγκύων γυναικών στο λιμό της Ολλανδίας, που τρέφονταν με 400-800 kcal/ημέρα το 1^ο τρίμηνο της κύησης και γέννησαν νεογνά φυσιολογικού μεγέθους, που αργότερα παρουσίασαν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και έγιναν παχύσαρκα.²¹

Το ΒΓ του νεογνού δεν συμμετέχει στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό του προγραμματισμού. Αντίθετα, το ίδιο αρνητικό ερέθισμα που προκαλεί μακροχρόνιες μεταβολές και νοσήματα στην ενηλι-

κίωση, πιθανώς επηρεάζει και το ΒΓ. Σε συγκριτικές μελέτες μεταξύ διδύμων και μονήρων κνημάτων, παρατηρήθηκε ότι και τα δύο δίδυμα ανεξάρτητα από το βάρος τους ανέπτυξαν αντοχή στην ινσουλίνη, επειδή μοιραζόντουσαν το ίδιο υπόστρωμα και άρα αναπτύχθηκαν σε περιβάλλον ελαττωμένης παροχής.²²

Ο χρόνος επέλευσης του αρνητικού ερεθίσματος είναι επίσης καθοριστικός για το βαθμό επηρεασμού του μεγέθους του νεογνού. Υποσιτισμός στο τέλος της κύησης προκαλεί μικρότερα σπλάχνα, μικρότερους νεφρούς, λιγότερη συσώρευση περινεφρικού λίπους και μείωση της περιμέτρου κοιλιάς αλλά δεν επηρεάζει το ύψος και σπάνια επηρεάζει το ΒΓ του νεογνού.

Ακόμα και μεγάλα ή φυσιολογικού βάρους έμβρυα μπορεί να έχουν υποστεί καθυστέρηση της ενδομήτριας αύξησης σε σχέση με το γενετικό δυναμικό τους. Αυτό επιτρέπει τον ορισμό του όρου «IUGR» σε οποιοδήποτε βάρος γέννησης.

Ίσως πιο αξιόπιστος δείκτης είναι το πηλίκον του βάρους προς το ύψος (ΜΣ) του νεογνού ή Ponderal Index: ΒΣ x100 / ΜΣ.³

Νοσήματα στην Ενήλικη Ζωή

Τα κυριότερα νοσήματα που εμφανίζονται στην ενήλικη ζωή αλλά έλκουν την καταγωγή τους από την ενδομήτρια ζωή μέσω του φαινομένου του μεταβολικού προγραμματισμού, αναφέρονται στο πίνακα 2.

Υπέρταση – ο ρόλος της Νεφρογένεσης

Τα αποτελέσματα του μικρού ΒΓ στην αρτηριακή πίεση (ΑΠ) είναι ίσως η περισσότερο μελετημένη συσχέτιση μεταξύ εμβρυϊκής αύξησης και μελλοντικής νόσου. Συστηματική ανασκόπηση 21 μελετών και 66.000 ατόμων υποστηρίζει ότι χαμηλό ΒΓ σχετίζεται με αυξημένη ΑΠ στη παιδική ηλικία και ενήλικη ζωή.²³ Στην εφηβεία δεν βρέθηκε η ίδια συσχέτιση, πιθανώς λόγω της ταχείας σωματικής αύξησης, που εξισορροπεί την αυξητική τάση της αρτηριακής πίεσης.

Η αυξημένη ΑΠ είναι η μοναδική ίσως παθολογία που σχετίζεται με καθυστέρηση της ενδομήτριας αύξησης σε οποιοδήποτε στάδιο της κύησης, καθώς εμφανίζεται σε συμμετρικά και σε ασύμμετρα λιποβαρή αλλά και σε άτομα με φυσιολογικό ΒΓ και χαμηλό Ponderal index, δηλαδή με σχετικά μικρό βάρος για το ύψος τους.

Ενεχόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι :

β η δράση των γλυκοκορτικοειδών

β η ελαττωμένη νεφρογένεση

β η ελαττωμένη σύνθεση ελαστίνης στο αρτηριακό τοίχωμα που οδηγεί σε ανελαστικότητα των αρτηριών.^{24,25,26,27}

Ο νεφρός αναπτύσσεται μέσω γρήγορου πολλαπλασιασμού των νεφρώνων στο 3^ο τρίμηνο της κύησης έως την 36η εβδομάδα. Αναστολή παροχής οξυγόνου ή θρεπτικών συστατικών επηρεάζει την ανάπτυξη του νεφρού, μέσω μείωσης του αριθμού των νεφρώνων, ακολουθούμενης από αντισταθμιστική υπερδιήθηση στους υπόλοιπους νεφρώνες

Πίνακας 2: Υπολειπόμενη ενδομήτρια αύξηση και νοσήματα ενήλικου ζωής

Ισχαιμική νόσος της καρδιάς	}	Μεταβολικό σύνδρομο
Υπέρταση		
Ελαττωμένη ανοχή στη γλυκόζη		
Αντοχή στην ινσουλίνη		
Διαβήτης τύπου 2		
Υπερλιπιδαιμία		
Παχυσαρκία		
Νεφρική ανεπάρκεια		
Υπερκορτιζολαιμία		
Αποφρακτική νόσος των πνευμόνων		
Οστεοπόρωση		
Πρώιμη ήβη		
Υπογονιμότητα		
Κοντό ανάστημα		
Καρκίνος		
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο		

και υπέρταση του σπειράματος. Όσο διατηρείται η πίεση, δημιουργούνται εστίες σπειραματοσκλήρυνσης με αποτέλεσμα την καταστροφή και άλλων νεφρώνων και προοδευτική μη αντιστρεπτή απώλεια λειτουργικών νεφρικών μονάδων.²⁸ Ο νεφρός αυτός είναι ευαίσθητος σε μελλοντικές δυσμενείς καταστάσεις και αναπτύσσει πιο εύκολα νεφρική ανεπάρκεια.

Το τελευταίο τρίμηνο, το έλλειμμα της νεφρικής αύξησης είναι δυσανάλογο σε σχέση με το συνολικό έλλειμμα της αύξησης του ΒΣ. Οι νεφροί αποκτούν σχήμα λεπτό και επίμηκες. Οι Αβορίγινες, πληθυσμός με επίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας 20 φορές μεγαλύτερη από τους Κανκάσιους Αυστραλούς, έχουν λεπτούς νεφρούς, φυσιολογικού μήκους, ενδεικτικούς απώλειας αριθμού νεφρώνων.²⁹ Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν απώλεια 250.000 σπειραμάτων περίπου ανά κιλό μικρότερου ΒΓ.^{30, 31}

Τα νεογνά με IUGR διαθέτουν μειωμένο αριθμό νεφρώνων και αυξημένο όγκο σπειράματος²⁸, ενώ ενήλικες χαμηλού ΒΓ παρουσιάζουν υψηλό λόγο αλβουμίνης / κρεατινίνη ούρων και αυξημένη επίπτωση μικροαλβουμινουρίας, πρωτεинуρίας και χαμηλής GFR.³²

Έχει διαπιστωθεί ότι τόσο η ποσότητα όσο και η ποιότητα - κυρίως η περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη - της διατροφής της εγκύου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και στη διαδικασία της νεφρογένεσης.

Πειραματικές μελέτες σε ποντίκια που εκτέθηκαν σε 50% ελάττωση της ενδομήτριας τροφής ή σε μέτρια μείωση της χορηγούμενης πρωτεΐνης, έδειξαν μείωση του αριθμού των νεφρώνων αμέσως μετά τη γέννηση, καθώς και αύξηση της διαμέτρου του σπειράματος, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και πρόωμη έναρξη σπειραματοσκλήρυνσης.³³

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μείωση πρωτεΐνης στη διατροφή της μητέρας επιφέρει μεταβολές στην έκφραση γονιδίων σε επίπεδο εμβρυϊκού νεφρού. Μια από τις πιθανές ερμηνείες είναι η δράση των γλυκοκορτικοειδών: η διατροφή εγκύων ποντικών με χαμηλή πρωτεΐνη προκαλεί ανώμαλη αύξηση των γλυκοκορτικοειδών στα οποία εκτίθεται το έμβρυο.³⁴ Επίσης και ο προγραμματισμός της υπέρτασης μέσω υποπρωτεϊνικής διαίτας είναι κορτικοεξαρτώμενος. Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε έγκυα ποντίκια προκάλεσε υπέρταση και μείωση του αριθμού των νεφρώνων στα νεογνά τους, εύρημα που ίσως σημαίνει ύπαρξη κοινού μεταβολικού και παθοφυσιολογικού μηχανισμού.³⁵

Σε πρόσφατες μελέτες ερευνάται αν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ αριθμού νεφρώνων και

υπέρτασης ή απλώς συνυπάρχουν.

Ορισμένες πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν ότι ο καρδιαγγειακός προγραμματισμός, λόγω υποπρωτεϊνικής διαίτας, γίνεται μέσω της οδού μεθιονίνης-ομοκυστεΐνης, ενώ ο νεφρικός προγραμματισμός μέσω της γλυκίνης και άρα είναι φαινόμενα ανεξάρτητα μεταξύ τους.³⁶

Πρώτος ο Brenner περιέγραψε την "nephron number hypothesis" σύμφωνα με την οποία ο αριθμός των νεφρώνων στη γέννηση είναι αντιστρόφως ανάλογος με τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης στην ενήλικη ζωή.³⁷

Η θεωρία του επιβεβαιώνεται με σειρά μελετών στις οποίες διατροφή της εγκύου πτωχή σε πρωτεΐνες, οδηγεί σε μείωση του IGF-1 και της ενδονεφρικής έκφρασης ρενίνης - αγγειοτενσίνης, που με τη σειρά τους οδηγούν σε ελαττωμένη νεφρογένεση, ελάττωση της απεκκριτικής ικανότητας νατρίου και νερού και τελικά ανάπτυξη αλατοεξαρτώμενης υπέρτασης, αντικατοπτρίζοντας κοινό μηχανισμό προγραμματισμού νεφρογένεσης και υπέρτασης.³⁸

Υπάρχουν ενδείξεις ότι μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια ή υποπρωτεϊνική διαίτα αυξάνουν την απόπτωση σπειραματικών, διάμεσων και σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων κατά 180% και ότι το φαινόμενο της απόπτωσης συνδέεται αιτιολογικά και με ελάττωση της νεφρογένεσης και με την υπέρταση.³⁹

Φαίνεται επίσης ότι η γρήγορη αναπληρωματική αύξηση στην παιδική ηλικία αποτελεί επιπρόσθετο κίνδυνο για υπέρταση στην ενήλικη ζωή.⁴⁰

Πέρα από τους υποκείμενους μηχανισμούς, η γνώση ότι η νεφρογένεση και ο μεταβολικός προγραμματισμός συνεχίζονται έως την 36^η εβδομάδα, αποτελεί πρόκληση για τους νεογνολόγους: να υποστηριχθεί η θρέψη προώρων νεογνών παρέχοντας επαρκή πρωτεΐνη, ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα αποτελέσματα της ελαττωμένης νεφρογένεσης, δηλαδή η υπέρταση, η καρδιαγγειακή νόσος και η νεφρική ανεπάρκεια.⁴¹

Αντοχή στην Ινσουλίνη – Διαβήτης τύπου 2

Στην κλασική μελέτη του Barker στο Hertfordshire, η επίπτωση ινσουλινοαντοχής και διαβήτη τύπου 2 ήταν 40% στους άνδρες με ΒΓ < 2.550 gr, ενώ μόνο 14% σε εκείνους με ΒΓ > 4.000 gr.

Η εμβρυϊκή ζωή και η πρώτη παιδική ηλικία αποτελούν κρίσιμες περιόδους για την ανάπτυξη των β-κυττάρων του παγκρέατος. Μέχρι τον πρώτο χρόνο της ζωής έχει παραχθεί το 50% του συνολικού πληθυσμού των β-κυττάρων.

Η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης επιδρά

στην ομοιόσταση της γλυκόζης μέσω προγραμματισμού του εμβρυϊκού παγκρέατος. Η μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια κατά την διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης προκαλεί μόνιμη βλάβη στην γέννηση, πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των παγκρεατικών κυττάρων.⁴² Τα νεογνά με IUGR, λεπτά, με χαμηλό ponderal index (ΒΓ x 100 / ύψος³), διαθέτουν μικρότερο αριθμό παγκρεατικών κυττάρων, μειωμένη ικανότητα παραγωγής ινσουλίνης και περισσότερο λίπος με κεντρική κατανομή, αλλά λιγότερο λίπος και μάζα σκελετικών μυών, ώστε να περιορίζεται η κατανάλωση γλυκόζης στη περιφέρεια και να εξοικονομείται ενέργεια.⁴³ Αργότερα παρουσιάζουν ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης, ινσουλινοαντοχή και διαβήτη τύπου 2.

Άλλος τρόπος δράσης της μητροπλακουντιακής ανεπάρκειας είναι το οξειδωτικό stress, στο οποίο το πάγκρεας είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο.⁴⁴

Η επίπτωση της ινσουλινοαντοχής σε ενήλικες με μικρό ΒΓ είναι 6,6 φορές μεγαλύτερη από τους μάρτυρες με φυσιολογικό ΒΓ.

Σε ακόμα χειρότερη μοίρα βρίσκονται όσοι έχουν υψηλό δείκτη μάζας σώματος.

Φαίνεται ότι η παχυσαρκία στην παιδική ή ενήλικη ζωή πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 και ινσουλινοαντοχής.⁴⁵

Υπερλιπιδαιμία

Τα λιπίδια του ορού και οι λιποπρωτεΐνες είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και στεφανιαίας νόσου.

Πρώτος ο Barker περιέγραψε την σχέση μεταξύ ασυμμετρίας στη γέννηση με μικρή περίμετρο κοιλιάς και αυξημένων συγκεντρώσεων ολικής χοληστερόλης, LDL, απολιποπρωτεΐνης Β και ινωδογόνου στην ενήλικη ζωή.^{46,47} Η εκτροπή του αίματος από τον κορμό στον εγκέφαλο έχει σαν αποτέλεσμα μικρότερο περίμετρο κοιλιάς και μικρότερο ήπαρ, το οποίο ρυθμίζει το μεταβολισμό της χοληστερόλης και του ινωδογόνου.^{48,49}

Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε αργότερα σε μεγάλες μελέτες λιποβαρών νεογνών τα οποία είχαν ολική χοληστερόλη σε υψηλά επίπεδα. Κακοί προγνωστικοί παράγοντες είναι το θηλυκό γένος, η πτωχή αναπληρωματική αύξηση (catch-up) και η πρόωμη ήβη.⁵⁰

Σε άλλη μελέτη τα χαμηλού ΒΓ θήλεα νεογνά είχαν σημαντικά υψηλότερα τριγλυκερίδια, ενώ τα άρρενα είχαν υψηλότερη χοληστερόλη.⁵¹

Παχυσαρκία

Η σχέση μεταξύ χαμηλού ΒΓ και παχυσαρκίας είναι επιδημιολογικά και πειραματικά αποδεδειγμένη. Αν και άτομα με χαμηλό ΒΓ έχουν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος (BMI) ως ενήλικες σε σύγκριση με άτομα μεγαλύτερου ΒΓ, έχουν κεντρική κατανομή λίπους, ελαττωμένη μυϊκή μάζα και υψηλό ποσοστό σωματικού λίπους. Τα πιο ευαίσθητα χαμηλού ΒΓ άτομα για εμφάνιση παχυσαρκίας, είναι όσα είχαν μικρή περίμετρο κοιλιάς στη γέννηση και γρήγορη αναπληρωματική αύξηση στην παιδική ηλικία.

Οι διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης, η υπερλιπιδαιμία και η κεντρική κατανομή λίπους είναι προδιαθεσικοί παράγοντες, η παχυσαρκία όμως διαθέτει και ιδιαίτερους μηχανισμούς προγραμματισμού με κύριους στόχους α) το αναπτυσσόμενο λιποκύτταρο και την έκκριση λεπτίνης και β) την νευροενδοκρινική οδό που ρυθμίζει την όρεξη.

Τα χαμηλού ΒΓ νεογνά έχουν χαμηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης ορού στη γέννηση, αλλά υψηλότερες σε σχέση με τους μάρτυρες σε ηλικία ενός έτους και στην ενήλικη ζωή.⁵² Πειραματικές μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι σημαντική στέρηση θερμίδων κατά την κύηση προκάλεσε σοβαρή ενδομήτρια καθυστέρηση αλλά και υπερφαγία στο νεογνό. Επίσης, χαμηλής πρωτεΐνης δίαιτα της εγκύου δεν είχε σοβαρή επίπτωση στο ΒΓ του νεογνού, προκάλεσε όμως εκτός από υπέρταση και διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης, αυξημένη προτίμηση για λιπαρές τροφές και απροθυμία για άσκηση.⁵³

Έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι η ρύθμιση της όρεξης γίνεται μέσω προγραμματισμού των νευροπεπτιδίων και των υποδοχέων τους στον υποθάλαμο.⁵⁴

Στεφανιαία νόσος

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι το κυριότερο αίτιο θανάτου στις δυτικές κοινωνίες και το αίτιο 10.000.000 θανάτων παγκοσμίως το 2000.

Στεφανιαία νόσος εμφανίζεται σε ανθρώπους όλων των ηλικιών, χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου, όπως και το αντίθετο: άτομα με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου δεν αναπτύσσουν πάντα στεφανιαία νόσο. Η διαπίστωση αυτή αποτέλεσε το έναυσμα για την διατύπωση της θεωρίας της εμβρυϊκής προέλευσης της καρδιακής νόσου, που έχει επιβεβαιωθεί από πολλές επιδημιολογικές μελέτες.¹⁻⁶

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου είναι το γενετικό υπόστρωμα, η υπέρτα-

ση, το προφίλ των λιπιδίων, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία. Οι περισσότεροι από αυτούς είναι αλληλοεξαρτώμενοι και έχουν τις ρίζες τους στην εμβρυϊκή περίοδο. Ωστόσο, παράγοντες που σχετίζονται με τη βιολογική προσαρμογή του ίδιου του καρδιακού μυός είναι εξίσου σημαντικοί.

Μείωση των καρδιακών μυϊκών κυττάρων

Το έμβρυο προσαρμόζεται στα υποξικά επεισόδια ανακατανέμοντας τη ροή του αίματος προς τον εγκέφαλο και την καρδιά. Με τον χρόνο τα έμβρυα γίνονται μικρότερα του φυσιολογικού, με συγκριτικά μεγαλύτερη καρδιά και κεφάλι.

Η πλακουντιακή ανεπάρκεια εκτός από χρόνια υποξία προκαλεί και αυξημένο φορτίο έργου για την εμβρυϊκή καρδιά, ώστε να υπερνικηθούν οι αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις του πλακούντα. Η αντίδραση στο φορτίο των καρδιακών μυϊκών κυττάρων είναι η μείωση του όγκου συσταλτής πρωτεΐνης ανά κύτταρο, αυξημένη κυτταρική ωρίμανση και μείωση της αναγεννητικής του ικανότητας. Η μείωση αυτή της ικανότητας πολλαπλασιασμού οδηγεί σε μείωση του αριθμού των καρδιακών μυϊκών κυττάρων.⁵⁵ Η μείωση του αριθμού τους θα παραμείνει στην ενήλικη ζωή, ενώ τα εναπομείναντα κύτταρα θα αναγκαστούν να υπερτραφούν περισσότερο.

Το ενήλικο μυοκάρδιο, που αποτελείται από λιγότερα αλλά μεγαλύτερα καρδιακά μυϊκά κύτταρα και λιγότερα τριχοειδή ανά κύτταρο, είναι ευαίσθητο σε ισχαιμική βλάβη κυρίως μετά την εγκατάσταση υπέρτασης.

Ανάλογη μείωση του ολικού αριθμού των καρδιακών μυϊκών κυττάρων παρατηρήθηκε σε ποντίκια χαμηλού ΒΓ, που προκλήθηκε μέσω μείωσης της πρωτεΐνης στη δίαιτα της μητέρας σε επίπεδα που θεωρούνται φυσιολογικά για μη έγκυο θηλυκό του είδους.⁵⁶

Το εύρημα είναι εντυπωσιακό ως προς την τεράστια σημασία της ποιότητας της διατροφής της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ο ρόλος του ενδοθηλίου

Αρκετές μελέτες σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες χαμηλού ΒΓ έχουν δείξει δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αρτηριών και αυξημένα επίπεδα παράγοντα Von Willebrand, που επίσης είναι δείκτης βλάβης του ενδοθηλίου.^{57,58,59}

Πειραματικές μελέτες σε ποντίκια στα οποία μειώθηκε η χορηγούμενη πρωτεΐνη ή η ροή αίματος στη μήτρα, επιβεβαίωσαν διαταραγμένη λειτουργία του ενδοθηλίου μετά τη γέννηση.^{60,61}

Δεν διατρέχουν όλα τα SGA παιδιά τον ίδιο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Εκείνα που παραμένουν χαμηλού βάρους σε ηλικία ενός έτους, αποκτούν αντίσταση στην αυξητική ορμόνη και αύξηση της συγκέντρωσης της στο αίμα, ενώ παρουσιάζουν μεγαλύτερου βαθμού διάταση της καρδιάς και αθηροσκλήρωση των αγγείων, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν τριπλάσια επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων από εκείνα που έχουν φυσιολογικό βάρος κατά την ίδια ηλικία.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες απαντάται ο τύπος του συμμετρικού SGA, προσαρμογή που βοηθά στη μείωση των ενεργειακών αναγκών. Αυτός ο τύπος όμως δεν συνδέεται με καρδιαγγειακά νοσήματα, ούτε με τους παράγοντες κινδύνου εκτός από την υπέρταση.⁶

Οστεοπενία και Οστεοπόρωση

Η αναστολή ή επιβράδυνση της ενδομήτριας αύξησης έχει ως αποτέλεσμα ελαττωμένη μετάλλωση των οστών στη γέννηση, που οφείλεται κυρίως στη μείωση της διαδικασίας σχηματισμού του οστού και όχι στην αύξηση του καταβολισμού τους.⁶² Επίσης τα SGA νεογνά έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις οστεοκαλσίνης ορού που είναι δείκτης σχηματισμού των οστών.⁶³

Πολλές μελέτες έχουν δείξει θετική σχέση μεταξύ βάρους και ύψους γέννησης και οστικής μάζας στην παιδική ηλικία⁶⁴, την ενηλικίωση⁶⁵ και στα 60-75 χρόνια ζωής.⁶⁶ Η συσχέτιση είναι πιο ισχυρή για τη μετάλλωση των οστών και ασθενέστερη για την διορθωμένη για το μέγεθος του νεογνού οστική μάζα.

Σε άλλη μελέτη παρουσιάζονται ενδείξεις αλληλεπίδρασης γονιδίων –περιβάλλοντος μεταξύ του γονότυπου του υποδοχέα της βιταμίνης D και του βάρους γέννησης: παράγοντες του ενδομητρίου περιβάλλοντος μπορούν να τροποποιήσουν γενετικές επιρροές.⁶⁷

Επίσης χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου στη μητέρα κατά το 3^ο τρίμηνο της κύησης είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη οστική μάζα διορθωμένη ως προς το μέγεθος του νεογνού, ενώ χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D βελτίωσε την αύξηση του εμβρύου και την μετάλλωση των οστών.^{68,69}

Πρώιμη ήβη

Παραδοσιακά, η πρώιμη εφηβεία συσχετιζόταν με παχυσαρκία. Πρόσφατες μελέτες όμως έδειξαν ότι η μεγάλη πλειοψηφία των παιδιών αυτών είχαν χαμηλό βάρος γέννησης.^{70,71} Είναι πιθανόν ότι η ταχεία ή εκσεσημασμένη αύξηση του βάρους κατά

την παιδική ηλικία πυροδοτεί την εμφάνιση πρώιμης ήβης, όπως ακριβώς συμβαίνει και στις υπόλοιπες εκδηλώσεις της υπόθεσης Barker.⁷²

Αντίθετα, υποθρεψία στο τέλος της κύησης και IUGR που δεν συνοδεύτηκε από γρήγορο catch-up, οδήγησε σε καθυστερημένη έναρξη της εφηβείας σε θήλεα και άρρενα ποντίκια.⁷³

Φαίνεται επίσης ότι η πρώιμη ήβη είναι δείκτης ελαττωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη και μελλοντικού υπερινσουλιτισμού, με υποκείμενο κοινό μηχανισμό την χρονίως αυξημένη έκκριση GH, ACTH και κορτιζόλης λόγω ενδομητρίου stress.^{74,75}

Όσον αφορά στην ανάπτυξη των γονάδων, παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερο μέγεθος μήτρας και ωοθηκών, πτωχή απάντηση των ωοθηκών σε ορμονική διέγερση καθώς και μικρότερο ποσοστό πρωτογενών ωοθυλακίων στις ωοθήκες ανθρώπινων θηλέων εμβρύων με IUGR τα οποία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας.^{76,77}

Χρόνια αποφρακτική νόσος των πνευμόνων

Πρώτος ο Barker περιέγραψε την σχέση μεταξύ ΒΓ και mean forced expiratory flow σε 1 sec (FEV-1).⁷⁸ Έκτοτε αρκετές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη επίπτωση της αποφρακτικής νόσου των πνευμόνων σε άτομα που είτε είχαν εκτεθεί σε στέρωση τροφής ενδομητρίως, είτε ήταν χαμηλού ΒΓ.⁷⁹

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Πολλές βιβλιογραφικές αναφορές δείχνουν την αυξημένη επίπτωση εγκεφαλικών επεισοδίων σε άτομα με μικρό ΒΓ σε σχέση με την περίμετρο κεφαλής.^{4,5} Πρόσφατα, η μεγαλύτερη συχνότητα αιμορραγικών εγκεφαλικών σε άνδρες μικρού ΒΓ ερμηνεύτηκε με τις δομικές αλλαγές των καρωτίδων, λόγω της ανακατανομής της κυκλοφορίας προς όφελος του εγκεφάλου.⁸⁰

Η ανελαστικότητα των αρτηριών, η υπέρταση, ο παράγοντας του ενδοθηλίου και το φαινόμενο της απόπτωσης έχουν κοινό μεταβολικό προγραμματισμό και είναι αλληλοεξαρτώμενοι αιτιολογικοί παράγοντες που οδηγούν σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Καρκίνος

Έχει υποστηριχθεί ότι η IUGR προδιαθέτει σε καρκινογένεση ορμονοεξαρτώμενων όγκων, όπως του μαστού, των όρχεων και του προστάτη^{81,82}, αλλά στο πεδίο αυτό χρειάζονται περισσότερες έρευνες για την επαλήθευση των ευρημάτων αυτών.

Επιγενετικές Αλλαγές - Μετάδοση του Φαινοτύπου στις Επόμενες Γενιές

Τα νοσήματα φθοράς της ενήλικου ζωής αλληλεξαρτώνται και έχουν ακόμη πιο μακροχρόνιες επιπτώσεις. Τα αποτελέσματα του μεταβολικού ή αναπτυξιακού προγραμματισμού πιθανόν να μεταφέρονται στις επόμενες γενιές μέσω επιγενετικών μηχανισμών.

Οι επιγενετικές αλλαγές περιλαμβάνουν μόνιμες αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων που προκαλούνται από το περιβάλλον και τείνουν να αναδειχτούν ως κύριος μηχανισμός μακροχρόνιου προγραμματισμού. Πειραματικά μοντέλα αποδεικνύουν τη μετάδοση δια μέσου των γενεών. Συγκεκριμένα, φαινόμενα προγραμματισμού έχουν περιγραφεί στη 2η γενιά ποντικών που εκτέθηκαν σε δίαιτα χαμηλής πρωτεΐνης.

Κατά τον Ολλανδικό λιμό, τον χειμώνα 1944-45, έγκυες γυναίκες που τρέφονταν με λιγότερες από 800 θερμίδες ημερησίως απέκτησαν εγγόνια χαμηλού ΒΓ.

Επίσης Ινδές γυναίκες, μικρόσωμες λόγω σχετικής έλλειψης τροφής κατά τη διάρκεια πολλών γενεών, γεννούν μικρού μεγέθους νεογνά, με μικρή μυϊκή μάζα για εξοικονόμηση ενέργειας, αλλά με αυξημένη εναπόθεση κοιλιακού λίπους ώστε να έχουν αποθέματα ενέργειας. Τα παιδιά αυτά αργότερα αναπτύσσουν νεανικό διαβήτη τύπου 2, κυρίως όταν τραφούν επαρκώς.⁸³

Αλλάζει επομένως η αντίληψη δεκαετιών, ότι το χαμηλό ΒΓ που οφείλεται στη φυλή ή την κληρονομικότητα είναι φυσιολογικό και δεν ενέχει κινδύνους για το παιδί ή το μελλοντικό ενήλικα. Είναι αποτέλεσμα επιγενετικής μετάδοσης μεταβολικού προγραμματισμού.

Τα μακροχρόνια αποτελέσματα του προγραμματισμού στις επόμενες γενιές περιγράφονται υπό τον γενικό όρο «μητρικός παράγων». Πιθανά έτσι εξηγείται η οικογενής εμφάνιση νόσων όπως ο διαβήτης τύπου 2.

Χρειάζονται πολλοί κύκλοι, πολλές γενιές καλής διατροφής για να βελτιωθούν τα σωματομετρικά ενός πληθυσμού. Είναι αναγκαία περισσότερη έρευνα πάνω στην ποσότητα και την ποιότητα της διατροφής της εγκύου, το μέγεθος και την ταχύτητα της παρέμβασης μας, ώστε τα συμπληρωματικά θρεπτικά συστατικά να μην έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της λιπώδους μάζας που συσχετίζεται με πρώιμη ινσουλινοαντοχή.

Αυτό το μοντέλο αλλάζει την προοπτική της παρέμβασης μας στην επιδημία των νοσημάτων φθοράς,

μια και παρεμβάσεις που αφορούν τον τρόπο ζωής (άσκηση, διατροφή) είναι μερικώς αποτελεσματικές. Αντίθετα, παρεμβάσεις κατευθυνόμενες στη βελτίωση της υγείας γυναίκας – εγκύου – εμβρύου θα επιτρέψουν στην ανθρωπότητα να ανταπεξέλθει καλύτερα στις σύγχρονες διατροφικές ή άλλες συνθήκες.⁸⁴

Το γεγονός ότι ακόμη και αμυδρές διαφορές στη σύνθεση της δίαιτας της εγκύου μπορεί να έχουν μεγάλες επιπτώσεις στο κύημα, υπογραμμίζει την τεράστια σημασία της βελτίωσης και του εξορθολογισμού της φροντίδας και συμβουλευτικής της εγκύου. Δυστυχώς, δεν γνωρίζουμε ακόμα τη βέλτιστη διαίτα για τη γυναίκα στα διάφορα στάδια της ζωής της και κατά την κύηση, αν και υπάρχουν αρκετά δεδομένα που αφορούν τόσο πρωτεΐνες, λίπη και υδατάνθρακες, όσο και ιχνοστοιχεία και βιταμίνες.

Το ενδιαφέρον των πιο πρόσφατων μελετών επικεντρώνεται στην κρίσιμη περίοδο περί τη σύλληψη, όπου οι μέθοδοι προγραμματισμού είναι πιο αποτελεσματικές.

Η υγεία των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, η κατάσταση της θρέψης τους κατά τη σύλληψη και την εγκυμοσύνη, αναδεικνύονται σε σοβαρούς τομείς παρέμβασης μεταβολικού-αναπτυξιακού προγραμματισμού και συνεπώς παρέμβασης σε ζητήματα δημόσιας υγείας μελλοντικών γενεών.

Fetal Origin of Adult Diseases

A. Daskalaki, G. Niktari, P. Mexi, G. Liosis

3rd University of Pediatric Clinic, «ATTIKON» Hospital

Correspondence: 47 Dimarcheiou str., 12242 Egaleo
Tel.: +30 210-5832228
Mob.: +30 6937-063063
E-mail: annadask@yahoo.com

Summary

Epidemiological studies have shown that impaired intrauterine growth is associated with an increased incidence of cardiovascular and metabolic diseases in later life. In particular, low birth weight, or low ponderal index is associated with hypertension, ischemic heart disease, stroke, insulin resistance, type 2 diabetes, hyperlipidaemia, hypercortisolaemia, obesity, osteoporosis, renal failure, obstructive pul-

monary disease, cancer and reproductive disorders. These associations have been described in populations of different age, sex, ethnic origin and residence and occur independently of life style, body exercise, smoking, job or socioeconomic status. The developing fetus is highly sensitive in changes of intrauterine environment and responds with many homeostatic mechanisms: reduced metabolic rate and fetal growth, acceleration of his maturation, redistribution of blood flow in favor of the brain at the expenses of other organs. Placental function, maternal nutritional status before conception and maternal diet during pregnancy play a significant role in metabolic fetal programming. The quality of the nutrition, especially the proteins, is likely to be as important as the quantity. Experimental studies in a number of species have confirmed the findings of epidemiological studies. The consequences of metabolic programming are likely to have transgenerational, epigenetic effects, inducing permanent changes in gene expression.

Key words: Metabolic programming, fetal programming, IUGR, adult diseases.

Βιβλιογραφία

1. Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield CA. The relation of small head circumference and thinness at birth, to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993;306: 422-426.
2. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight body mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet* 1996;348:1478-80.
3. Leon DA, Lithell HO, Vagero D, Koupilova I. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischemic heart disease: cohort study of 15000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ* 1998;317(7153):241-5.
4. Stein CE, Fall CHD, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJP. Fetal growth and coronary heart disease in India. *Lancet* 1996; 348: 1269-73.
5. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JA, Rosner B. Birthweight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 1997; 315: 396-400.
6. Barker DJP . Fetal origins of coronary heart disease *BMJ* 1995; 311: 171-4.
7. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35: 595-601.
8. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C. Fetal

- and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019-22.
9. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia*. 1994; 37: 150-154.
 10. Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life 2nd ed 1998 Churchill Livigstone Edinburgh U.K.
 11. Rhind SM, Roe MT, Brooks AN. Effect of nutrition and environmental factors on the fetal programming of the reproductive axis. *Reproduction*. 2001; 122: 205-214.
 12. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1789-92.
 13. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress. *Am. J. Human Genet.* 1962; 14:353-361.
 14. Rebecca Simmons. Fetal origins of adult disease. Concepts and controversies. *NeoReviews* Vol.5 No 12 2004 e511.
 15. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction*. 2004; 127: 515-526.
 16. Fowden AL. Endocrine regulation of fetal growth. *Reproduction, Fertility and Development* 1995; 7: 351-363.
 17. Fowden AL. The insulin-like growth factors and fetoplacental growth. *Placenta* 2004; 24:803-812.
 18. Kwong WY, Wild AE, Roberts P, Willis AC, Fleming TP. Maternal undernutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Development* 2000;127: 4195-4202.
 19. Edwards LJ, Coulter CL, Symonds ME, Mcmillen IC. Prenatal undernutrition, glucocorticoids and the programming of adult hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001; 28; 938-941.
 20. Snoeck A, Remacle C, Reussens B, Hoet JJ. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neonate*. 1990; 57: 107-118.
 21. Lumey LH. Decreased birthweights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944-45. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1992;6: 240-253.
 22. Kieran Matharu, Susan Ozanne. The fetal origins of disease and associations with low birthweight. *NeoReviews* Vol 5 No 12 2004 e522.
 23. Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers PM. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 1993;306: 24-7.
 24. Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet* 1997; 350 :953-55.
 25. Martyn CN, Barker DJP, Jespersen S, Greenwald S. Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance. *Br Heart J* 1995; 73: 116-21.
 26. Endwards CRW, Benediktsson R, Lindsay RS, Seckl JR. Dysfunction of placental glucocorticoid barrier: link between fetal environment and adult hypertension? *Lancet* 1993; 341: 355-7.
 27. Cheung YF, Wong KY, Lam BCC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child* 2004; 89: 217-21.
 28. Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans. An histopathologic study. *Kidney Int*. 2000; 58: 770-3.
 29. Hoy WE, Mathews JD, McCredie DA, Pugsley DJ. The multidimensional nature of renal disease: Rates and associations of albuminuria in an Australian Aboriginal community. *Kidney Int*. 1998; 54:1296-304.
 30. Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: The relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003; 63: 2113-22.
 31. Hoy WE, Hughson M, Bertram JF, Douglas-Denton R, Amann K. Nephron number, hypertension, renal disease and renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 2557-64.
 32. Yudkin JS, Martyn CN, Phillips DI, Gale CR. Associations of microalbuminuria with IUGR. *Nephron* 2001; 89::309-14.
 33. Langley-Evans SC, Welham SJM, Jackson AA. Fetal exposure to maternal low protein diets impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci* 1999; 64: 965-74.
 34. Langley-Evans SC Intrauterine programming of hypertension by glucocorticoids. *Life Sci* 1997;60: 1213-21.
 35. Celsi G, Kistner A, Aizman R, Ekloff AC. Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring. *Pediatr Res* 1998; 44::317-22.
 36. Marchand MC, Langley-Evans SC. Intrauterine programming of nephron number: the fetal flaw revisited. *J Nephrol* 2001;14: 327-31.
 37. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more than the other? *Am J Hypertens* 1988; 1: 335-47.
 38. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. *Kidney Int*. 2004; 65:1339-48.
 39. Welham SJ, Wade A, Woolf AS. Protein restriction in pregnancy is associated with increased apoptosis of mesenchymal cells at the start of rat metanephrogenesis. *Kidney Int* 2002; 61:1231-42.
 40. Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a sys-

- tematic review of the literature. *J Hypertension* 1996;14(8): 935-41.
41. Melinda Y Yeung. Oligonephropathy, developmental programming and nutritional management of low-gestation newborns. *Acta Paediatr* 2006;95: 263-67.
 42. Jensen CB, Storgaard H, Dela F, Holst JJ. Early differential defects of insulin secretion and action in 19-year old Caucasian men who had low birth weight. *Diabetes* 2002; 51: 1271-1280.
 43. Ozanne SE, Wang CL, Coleman N, Smith GD. Altered muscle insulin sensitivity in the male offspring of protein malnourished rats. *Am J Physiol* 1996; 271: E1128-1134.
 44. Barker DJP, Winder PD, Osmond C, Margetts E. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-80.
 45. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD. Catch up growth in childhood and death from coronary heart disease; longitudinal study. *BMJ* 1999; 318: 427-31.
 46. Barker DJP, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CHD. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life *BMJ* 1993;307: 1524-7.
 47. Martyn CN, Meade TW, Stirling Y, Barker DJP. Plasma concentrations of fibrinogen and factor VII in adult life and their relation to intrauterine growth. *Br J Haematol* 1995;89:142-6.
 48. Thenala S, Martikainen A, Rahiala E, Hergard E. Growth Serum lipid concentrations and growth characteristics in 12 year old children born SGA. *Pediatr Res* 2000; 48:623-8.
 49. Geremia C, Cianfarani S. Laboratory tests and measurements in children born SGA. *Clinica Chimica Acta* 2006;364:113-123.
 50. Desai M, Crowther N, Lucas A, Hales CN. Programming of hepatic metabolism by low protein diet during early life. *Diabet Med* 1994;11:537.
 51. Morgen I, Hogberg U, Stegmayr B, Lindahl B. Fetal exposure, heredity and risk indicators for cardiovascular disease in a Swedish welfare cohort. *Int J Epidemiol* 2001; 30(4) 853-62.
 52. Jaquet D, Leger J, Tabone MD, Czernichow P, Levy Marchal C. High serum leptin concentrations during catch up growth of children born with IUGR. *J Clin Endocrin Metab* 1999; 84: 1949-53).
 53. Bellinger L, Lilley C, Langley-Evans SC. Prenatal exposure to a maternal low protein diet programmes a preference for high fat foods in the young adult rats. *Br J Nutrition* 2004; 92: 513-520).
 54. Langley-Evans SC, Bellinger L, McMullen S. Animal models of programming: early life influences on appetite and feeding behaviour. *Matern and Child Nutrition* 2005; 1: 142-8.
 55. Kent L Thornburg. Fetal origins of cardiovascular disease. *NeoReviews* vol 5 No 12 2004 e527.
 56. Corstius HB, Zimanyi MA, Maka N, Herath T. Effect of intrauterine restriction on the number of cardiomyocytes in rat hearts. *Pediatr Res.* 2005; 57 (6): 796-800.
 57. Martin H, Gazelius b, Norman M. Impaired acetylcholine-induced vascular relaxation in LBWI: Implications for adult hypertension? *Pediatr Res* 2000; 47(4 Pt 1): 457-62.
 58. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, Donald AE. Flow dilated dilation in 9- to 11-year old children: the influence of intrauterine and childhood factors. *Circulation* 1997; 96 (7): 2233-8.
 59. Goodfellow J, Bellamy MF, Gorman ST, Brownlee M. Endothelial function is impaired in fit young adults of low birth weight. *Cardiovasc Res* 1998; 40 (3) 600-6.
 60. Brawley L, Itoh S, Torrens C, Barker A. Dietary protein restriction in pregnancy induces hypertension and vascular defects in rat male offspring. *Pediatr Res* 2003; 54 (1); 83-90.
 61. Nishina H, Green LR, McGarrigle HHG, Noakes DE. Effect of nutritional restriction in early pregnancy on isolated femoral artery function in mid-gestation fetal sheep. *J Physiol* 2003; 553 (Pt 2): 637-47.
 62. Harrast SD, Kalkivarf HJ. Effects of gestational age, maternal diabetes and IUGR on markers of fetal bone turn-over in amniotic fluid. *Calcif. Tissue Int.* 1998;62: 205-8.
 63. Namgung R, Tsang RC, Specker BL. Reduced serum osteocalcin and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and low bone mineral content in AGA infants. Evidence of decreased bone formation rates. *J Pediatr.* 1993; 122:269-75.
 64. Jones G, Dwyer T. Birth weight, birth length and bone density in prepubertal children: evidence for an association that may be mediated by genetic factors. *Calcif. Tissue Int* 2000; 67: 304-8.
 65. Cooper C, Cawley MID, Bhalte A. Childhood growth, physical activity and peak bone mass in women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 940-7.
 66. Cooper C, Fall C, Egger P. Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:17-21.
 67. Dennison EM, Arden NK, Keen RW. Birthweight, vit D receptor genotype and the programming of osteoporosis. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2001; 15: 211-9.
 68. Koo WWK, Walters JC, Esterlitz J. Maternal calcium supplementation and fetal bone mineralisation. *Obstetr Gynecol.* 1999; 94:577-82.
 69. Pawley N, Bishop NJ. Prenatal and infant predictors of bone health. The influence of vit D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (suppl0: 1748s- 1751s.
 70. Charkaluk ML, Trivin C, Branner R. Premature pubarche as an indicator of low body weight influences the

- onset of adrenarche. *Eur J Pediatr.* 2004; 163: 89-93.
71. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity weight gain and obesity. *Arch Dis Child.* 2005; 90:258-61.
 72. Linda S. Adair. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics* 2001; 107: 59-63.
 73. Engelbregt JTM, Houdijk ECAMM, Popp-Snijders C, Delemarre-Van De Waal HA. The effects of IUGR and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats. *Pediatr Res.* 2000; 48 (6): 803-7.
 74. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*, 1993; 341: 938-41.
 75. Goland RS, Jozak S, Warren WB. Elevated levels of umbilical and plasma corticotropin – releasing hormone in growth retarded fetuses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77: 1174-9.
 76. Ibanez L, Potau N, Enriquez G, de Zegher F. Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born SGA. *Pediatr Res* 2000; 47: 575-7.
 77. De Bruin JP, Dorland M, Buisne HW, Spliet W. Fetal growth retardation as a cause of impaired ovarian development. *Early Hum. Dev.* 1998; 51: 39-46.
 78. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ.* 1991; 303: 671-5.
 79. Endwards CA, Osman LM, Godden DJ, Campbell DM. Relationship between birthweight and adult lung function: controlling for maternal factors. *Thorax* 2003; 58: 1061-5.
 80. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth, adult income and risk of stroke. *Stroke* 2000; 31(4): 869-74.
 81. Mickels KB, Trichopoulos D, Robins JM, Rosner BA. Birthweight as a risk factor for breast cancer. *Lancet* 1996; 348 (9041): 1542-6.
 82. Richiardi L, Askling J, Granath F, Akre O. Body size at birth and adulthood and the risk of germ-cell testicular cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12 (7) : 669-73.
 83. Yajnik CS, Lubree HG, Rege SS, Naik SS, Deshpande JA. Adiposity and hyperinsulinemia in Indians are present at birth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5575-80.
 84. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 2004; 56(3): 311-17.