

PRENATALNO PROGRAMIRANJE HIPERTENZIJE I KRONIČNE BOLESTI BUBREGA

RADOVAN BOGDANOVIĆ*

Restrikcija rasta in utero, s posljedičnom niskom tjelesnom masom na rođenju, predstavlja znakoviti rizik za bolesti u odrasloj dobi. Ovo je osnova koncepta o razvojnom programiranju bolesti u odrasloj dobi. Programiranje označava trajne strukturalne i funkcionalne posljedice inducirane prolaznim izlaganjem nepovoljnom stimulusu iz okruženja u tijeku kritičnog razdoblja razvoja in utero ili u ranom postnatalnom razdoblju. Niska porođajna masa kao posljedica malnutricije fetusa udružena je sa smanjenim brojem nefrona i predstavlja čimbenik rizika za hipertenziju i/ili kroničnu bolest bubrega u odrasloj dobi. Smanjen broj nefrona, sa smanjenom filtracijskom površinom, za posljedicu ima snižen kapacitet renalne ekskrecije natrija i zbog toga povećanu sklonost za esencijalnu hipertenziju. Osim smanjenog broja nefrona, prenatalno programiranje utječe i na apoptozu, sistem renin-angiotenzin i povećava aktivnost Na/K - ATPaze, NHE-3 i mineralokortikoidnog receptora. Prenatalno programirani rizik povećava se tijekom života i dovodi do klinički iskazane bolesti kada glomerulska hiperfiltracija, kao kompenzatorni mehanizam za održanje adekvatne funkcije bubrega, prouzroči glomerulosklerozu i daljnji gubitak funkcionalnih glomerula. Ovaj proces može biti ubrzan brojnim čimbenicima, kao što su debljina, dijabetes, hipertenzija i pušenje. Niska tjelesna masa na rođenju, kao mogući marker sniženog broja nefrona, može se smatrati najznakovitijim indikatorom rizika za buduću kroničnu bolest bubrega. Prevencija treba biti usmjerena na smanjenje incidencije rođenih sa niskom težinom optimizacijom prehrane majke, izbjegavanjem pušenja i korištenjem lijekova koji ometaju rast fetusa. Rizična djeca trebaju se prepoznati po rođenju s ciljem da se minimiziraju dodatni čimbenici rizika, da se kontrolira proteinurija kao prvi znak oštećenja bubrega i da se po potrebi uvede farmakološka terapija.

Deskriptori: PROGRAMIRANJE, HIPERTENZIJA, KRONIČNA BOLEST BUBREGA

Skrćenice:

HTN - hipertenzija; KBB - kronična bolest bubrega; DMT2 - dijabetes melitus tipa 2; IUGR - restrikcija rasta in utero; LBW - niska težina na rođenju; HPA - hipotalamo-pituitarno-adrenalna; SGA - small for gestational age (mala za dužinu gestacije); RAS - sistem renin-angiotenzin

Uvod

Hipertenzija (HTN), koju ima preko 25% odraslih osoba, jedna je od vodećih kroničnih bolesti suvremene civilizacije (1). Povećanje incidencije i prevalencije kronične bolesti bubrega (KBB) također je prisutno širom svijeta (2). Dva glavna

uzroka KBB kod odraslih osoba su HTN i dijabetes melitus tipa 2 (DMT2). Često se HTN, DMT2, rezistencija na inzulin, dislipidemija i KBB (koji predstavljaju i značajne čimbenike rizika za kardiovaskularne bolesti) nalaze kod iste osobe, što ukazuje na moguću zajedničku etiopatogenezu (3). Jedan takav etiopatogenetski mehanizam, kojem se pridaje sve veći značaj je udaljeni utjecaj čimbenika sredine u kojoj se fetus razvija i raste. Epidemiološke studije iz raznih krajeva svijeta dovele su u vezu utjecaj izvjesnih čimbenika sredine u tijeku ranog razvoja (in utero i postnatalno) s promjenama u ekspresiji genetske osnove. Ove promjene rezultiraju osobitim obrascima zdravlja i bolesti. Eksperimentalne i kliničke studije također su pružile snažne dokaze u prilog konceptu o jakoj povezanosti između štetnog djelovanja čimbenika sredine in utero i u ranom postnatalnom razvoju i pojave nekih kroničnih bolesti kasnije u životu (4-6).

Kardiovaskularne bolesti i DMT2 su tijesno povezani s načinom života u kome dominiraju visoko-energetska prehrana, nedostatak fizičke aktivnosti i pušenje, što rezultira prekomjernom tjelesnom masom, hipertenzijom, dislipidemijom i drugim metaboličkim promjenama. Međutim, istraživanja u posljednjih dvadesetak godina pokazala su da ovi čimbenici rizika ne nude potpuno objašnjenje. Geografska korelacija, nađena još 1977. godine, između ishemijske bolesti srca i stope smrtnosti dojenčadi 70 godina ranije, objašnjena je trajnim oštećenjem koje je prouzročilo odrastanje u oskudici, s nutritivnim deficitom, koje je dovelo do trajne vulnerabilnosti kasnije u životu, kada su se uvjeti života poboljšali (7). Istraživanjima Barkera i suradnika, desetak godina kasnije, fokus je pomaknut na prenatalna zbivanja (8). Koreliranjem porođajne mase osoba rođenih početkom XX stoljeća s njihovim kardiovaskularnim zdravljem u odrasloj

dobi, Barker i sur. otkrili su da su niža porođajna masa i tjelesna masa krajem prve godine života povezane s povećanim rizikom za kasniju smrt od ishemijske bolesti srca i od moždanog udara (9). Ovim i drugim istraživanjima dokazano je da se osobe rođene sa malom masom (LBW, e. low birth weight) zbog restrikcije rasta in utero (IUGR, e. intrauterine growth restriction) biološki razlikuju od osoba rođenih sa normalnom tjelesnom masom. Ovo je poslužilo kao osnova za hipotezu da pothranjenost in utero trajno mijenja strukturu, metabolizam i funkcije organizma i na taj način predisponira pojavu bolesti kasnije u životu. Time je stvorena hipoteza o "fetalnom programiranju bolesti", a kasnijim istraživanjima ove i brojnih drugih istraživačkih grupa ona je redefinjirana u hipotezu nazvanu "developmental origins of health and disease" (DOHaD) (10).

Programiranje, razvojna plastičnost, epigenetika, prediktivna adaptacijska reakcija

Prema DOHaD hipotezi, nepovoljni utjecaji sredine u tijeku ranog razvoja, naročito in utero, kojima je zajednički naziv IUGR odnosno LBW, mogu predisponirati pojavu brojnih bolesti i/ili poremećaja kod odraslih osoba: DMT2, pretilost, HTN, dislipidemiju, ishemijsku bolest srca, moždani udar, KBB, insuficijenciju jetre, respiratorne bolesti, osteoporozu, mentalne poremećaje i neke vrste tumora (6). Naime, stres u ranim fazama razvoja, koji može biti predstavljen deficitom energije i/ili proteina ili disbalansom mikronutrijenata zbog nepravilne prehrane majke prije i u tijeku trudnoće, insuficijencijom utero-placentarne cirkulacije, pušenjem, nekim lijekovima ili drugim kemijskim tvarima, dovodi do trajnih posljedica. U uvjetima ugroženosti fetusa dolazi do adaptacije s ciljem da se ograniči rast, jače potakne razvoj esencijalnih organa i ubrza maturacija. Krv se usmjerava iz donjeg dijela tijela i ekstremiteta prema mozgu, a "žrtvuje" se razvoj bubrega, jetre, pankreasa, mišića i kostiju. Sekrecija i senzitivnost na hormone koji potiču rast (inzulin i IGF) se ograničava, a hipotalamo-pituitarno-adrenalna (HPA) osovina pojačava aktivnost da bi se ubrzala maturacija. Na taj način organizam se, na

osnovu signala iz sredine kojeg dobiva preko majke, priprema za život u oskudici "thrifty phenotype" (11). Ova "asimetrična restrikcija rasta" je vjerojatno odraz stereotipnog odgovora fetusa na stres s konačnim rezultatom da je porođajna masa više smanjena nego dužina, i nalazi se ispod 10. percentile, korigirana prema trajanju gestacije (SGA, e. small for gestational age). Privremena izloženost stimulusu ili insultu u "senzitivnom" ili "kritičnom" periodu razvoja dovodi do trajnih poremećaja u strukturi i funkciji organa ili homeostaznih sustava. Ovaj biološki fenomen se naziva *programiranje*. "Kritična" (senzitivna) razdoblja su specifična za pojedine sustave i organe, ali su za većinu organa vezani za razvoj in utero. Međutim, rano postnatalno razdoblje, pa i djetinjstvo i adolescencija, mogu biti "kritična" razdoblja za pojedine organe odnosno funkcije (12). Programiranjem se ograničava opseg postnatalne adaptacije i na taj način organizam biva vulnerabilan, odnosno sklon pojavi bolesti. Programirani organizam u interakciji sa postnatalnim okruženjem može platiti visoku cijenu.

Razvojna plastičnost je proces kojim se jedan isti genotip može izraziti u više različitih fenotipova u odgovoru na različite signale iz okoline za vrijeme kritičnog razdoblja razvoja, specifičnog za svaki organ ili sustav. Biološka osnova programiranja i plastičnosti su epigenetske regulacije ekspresije gena, bez promjene sekvencije nukleotida DNK. Epigenetske modifikacije su doživotne, s potencijalom prijenosa u slijedeće generacije pomoću trajnog epigenetskog imprintinga (5). Najpoznatiji mehanizmi su metilacija DNA, modifikacija histona i aktivnost microRNA, kojima se regulira ekspresija pojedinih gena. Ovi procesi su od značenja za embriogenezu, rast i diferenciranje stanica. Obrazac epigenetske informacije prenosi se mitozom, specifičan je za svaki tip stanica i tkiva i od bitnog je značenja za održavanje profila ekspresije gena u organizmu. Epigenetske modifikacije mogu nastati u interakciji s čimbenicima okoline, osobito u tijeku prenatalnog i ranog postnatalnog razvoja (13).

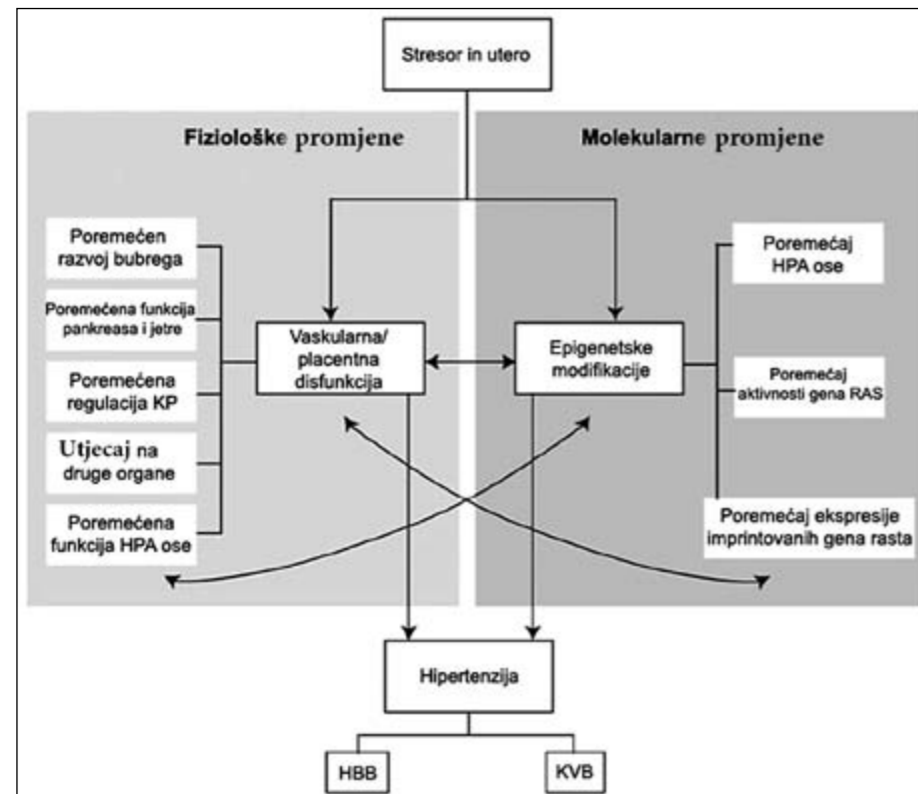
Prilagodba embrija, fetusa i neonatusa na promjene u opskrbi supstratom

može imati različite posljedice: može dovesti do preranog gubitka strukturalnog i funkcionalnog kapaciteta organa ili sustava (smanjen broj nefrona, beta-stanica pankreasa), što predstavlja cijenu opstanka i selektivnu postnatalnu prednost takvog fenotipa u sredini oskudnoj nutrijentima; može povećati mogućnost neposrednog opstanka, bilo bez specifičnih postnatalnih posljedica, bilo pak, sa nepovoljnim posljedicama - ako postoji nepodudarnost (mismatch) između funkcionalne sposobnosti formirane tijekom razvoja i funkcionalnih zahtjeva postnatalnog okruženja; neke od promjena fenotipa nisu usmjerene neposrednom preživljavanju već anticipiranoj prednosti u postnatalnom životu koja treba osigurati opstanak do stjecanja sposobnosti za reprodukciju. Prednost takvog fenotipa očigledna je ako je predikcija bila ispravna (match), ali su posljedice nepovoljne ako predikcija nije bila ispravna (mismatch) (14, 15). Ova vrsta reakcije je dio šire razvojne evolucijske strategije nazvane "prediktivna adaptacijska reakcija" (predictive adaptive response) (15).

Na slici 1 prikazano je kako je stres in utero povezan sa nastankom HTN, kardiovaskularnim bolestima i KBB kod odraslih osoba (16).

Mehanizmi prenatalnog programiranja hipertenzije i kronične bolesti bubrega

Razvoj bubrega kod ljudi počinje u toku 9. i završava do 36. tjedna gestacije. Poslije toga ne stvaraju se novi nefroni (17). Prema tome, broj glomerula (nefrona) pri rođenju, kojima raspolažemo cijelog života, ovisi o okruženju in utero i dužini gestacije. Izuzetak mogu biti prematurusi ekstremno niske mase (<1000 g) kod kojih je aktivna glomerulogeneza nađena do 40. dana po porodu, ali uz manji konačni broj nefrona (18). Broj nefrona u jednom bubregu pokazuje široke interindividualne razlike, od 210 332 do 2 026 541. Bez obzira na ove široke varijacije, većina podataka ukazuje na jaku vezu između broja glomerula i porođajne težine. Broj glomerula se povećava za oko 257 000 za svaki kilogram povećanja težine pri rođenju; poslije 18. godine broj glomerula se smanjuje za oko 4500 godišnje (17).



HBB - kronična bolest bubrega; KVB - kardiovaskularne bolesti; HPA - hipotalamo-pituitarno-adrenalna

Slika 1.

Stres in utero povezan je s nastankom hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti i kronične bolesti bubrega odraslih osoba (preuzeto iz reference 16, uz modifikacije)

Kod djece sa IUGR i LBW postoji jaka korelacija između porođajne mase i broja glomerula i inverzna korelacija između volumena i broja glomerula; drugim riječima, kod ove djece broj glomerula (nefrona) smanjen je, uz povećanje njihovog volumena (18). Ovi podaci potkrepljuju hipotezu da je nepovoljno okruženje in utero, koje rezultira sa IUGR i niskom porođajnom masom ili prijevremenim porodom, praćeno kongenitalnim smanjenjem broja nefrona (oligonefronijom) koje je trajno (17, 18).

Za sada nije moguće odrediti broj glomerula in vivo, pa se kao klinički surrogat smanjenog broja nefrona i sklonosti za nastanak HTN i KBB najčešće koristi niska porođajna masa. Ostali surrogati su: prijevremeno rođenje, nizak rast, manji volumen bubrega, glomerulomegalija, polimorfizam gena (PAX2, RET), hiperglikemija i prekomjerna težina majke u trudnoći (18).

Konačan broj nefrona ovisi o genetskim i o čimbenicima sredine u ra-

noj fazi razvoja. Mutacije u genima koji kontroliraju metanefrosnu organogenezu odgovorne su za smanjeni broj nefrona. To je dokazano za gene PAX2, GDNF/Ret, P53 u eksperimentalnih životinja, i za gene WT1, PAX2, LMX1, EYA1, SIX6, SALL1, HNF1B(TCF2) u ljudi (17, 19, 20).

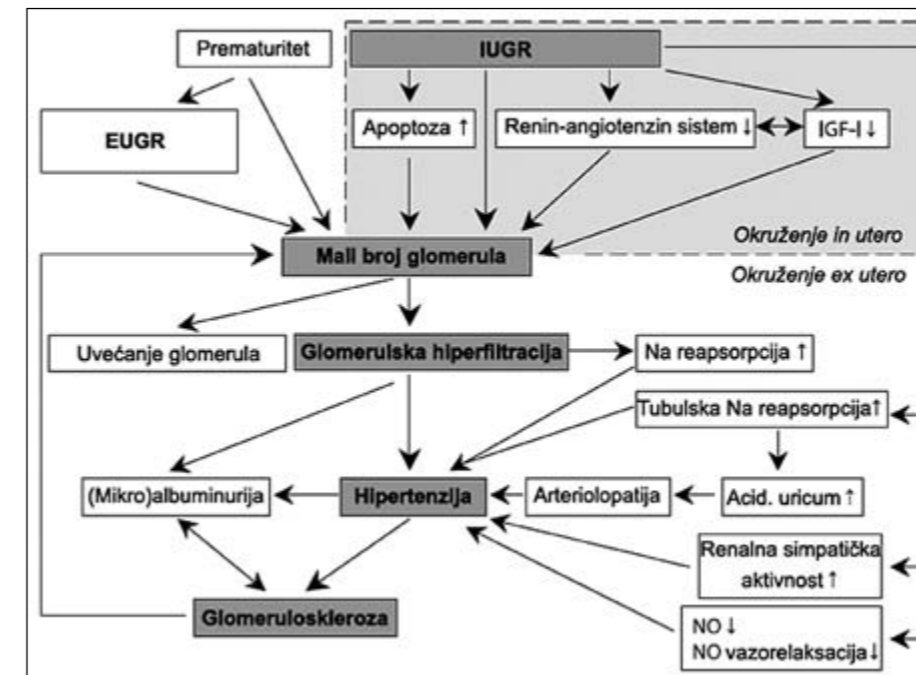
Među čimbenicima sredine najvažniji su dužina gestacije i okruženje in utero. U uvjetima nepovoljne sredine in utero rast i razvoj mozga i srca su očuvani nauštrb slabijeg razvoja bubrega i drugih organa. I u eksperimentalnim modelima u ljudi, broj nefrona je u jakoj korelaciji s masom fetusa i nesrazmjerno je snižen čimbenicima koji najčešće uzrokuju i IUGR (17-20). U eksperimentima je dokazano da oligonefroniju mogu prouzročiti: deficit proteina i mikronutrijenata u prehrani, hipoksija, infekcije, toksini, glikokortikoidi, neki lijekovi (gentamicin, beta-laktamski antibiotici, ciklosporin, inhibitori COX2, inhibitori ACE), uteroplacentarna insuficijencija,

dijabetes/hiperglikemija, nikotin, alkohol, pretjerani unos soli (17-19).

Osim utjecaja na broj nefrona, nepovoljna sredina in utero se odražava i na sustave koji sudjeluju u nefrogenezi (kao što je sustav renin-angiotenzin, RAS), kao i na programiranje ekstrarenalnih organa i tkiva s potencijalnom ulogom u povećanju rizika za buduće renalne i vaskularne bolesti (20, 21).

Iako još u potpunosti nerazjašnjeni, mehanizmi pomoću kojih čimbenici okoline utječu na organogenezu su: poremećaji ekspresije gena koji reguliraju nefrogenezu, izlaganje fetusa povećanoj koncentraciji kortizola (zbog snižene aktivnosti placentalne 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaze tipa 2), povećana ekspresija renalnih transportera koji pojačavaju retenciju soli (NKCC2, NCC, NHE3, ENaC), vaskularna disfunkcija i mikrovaskularna rarefakcija, pojačana aktivnost simpatikusa i drugi (17-23).

Oligonefronija je od ključnog značenja u tumačenju povezanosti IUGR i pojave HTN i KBB kasnije u životu. IUGR ne samo da je uzrok LBW, nego se pretpostavlja da reprogramira nefrogenezu sa posljedično smanjenim brojem nefrona (17-19). Polazeći od ovih i drugih zapažanja, Brenner i sur. su hipotezom o hiperfiltraciji doveli u vezu smanjen broj nefrona i pojavu hipertenzije (24). Osnova hipoteze je da smanjenje broja nefrona, bilo zbog manjeg broja pri rođenju, bilo zbog kasnijeg gubitka, dovodi do hiperfiltracije i hipertenzije u preostalim nefronima koji se uvećavaju s ciljem održanja odgovarajućeg renalnog klirensa. Ova prilagodba, s uspostavljenom glomerularnom hipertenzijom i/ili hiperfiltracijom, dovodi do oštećenja glomerula, uz pojavu proteinurije, sistemske hipertenzije i glomeruloskleroze, čime počinje *circulus vitiosus* uz daljnji gubitak broja funkcionalnih nefrona i razvoj insuficijencije bubrega (24, 25). Posljedice prenatalnog programiranja su nevidljive ili suptilne u djetinjstvu, ali rizik s vremenom raste. Što je manji broj nefrona u početku, brže će se dostići njihov kritično nizak broj i nastanak KBB. Na slici 2 su prikazani potencijalni mehanizmi koji dovode do oligonefronije, posljedične hipertenzije i glomeruloskleroze (26).



IUGR - retardacija rasta in utero; EUGR - retardacija rasta ex utero

Slika 2.

Potencijalni mehanizmi koji uzrokuju smanjen broj nefrona i posljedičnu hipertenziju (preuzeto iz reference 26, uz modifikacije)

Niska porođajna masa povezana je sa smanjenim brojem nefrona i pojavom HTN i KBB (18, 27). Broj glomerula je u direktnoj, a njihov volumen u indirektnoj korelaciji s masom kod dojenčadi rođene s LBW (28). Dojenčad s LBW imaju manje bubrege i smanjeni broj nefrona, koji kod dojenčadi male za gestacijsku dob može biti snižen za 30-35% (29, 30). Niska porođajna masa predstavlja čimbenik povećanog rizika za nastanak HTN i KBB kod odraslih osoba, ali se ovi poremećaji mogu javiti i kod djece i adolescenata (31-36). Eksperimentalno ili genetski nastala kongenitalna oligonefronija kod životinja postnatalno dovodi do pojave KBB i insuficijencije bubrega (17). Brzi nastanak proteinurije, HTN i bubrežne insuficijencije djece s oligomeganefronijom i smanjen broj nefrona kod australijskih Aboridžina, kod kojih je progresija KBB veoma brza, kompatibilni su s vezom između broja nefrona i KBB (17).

Meta-analizom, kojom je obuhvaćeno 27 studija, pokazana je inverzna linearna povezanost porođajne mase i sistoličkog krvnog tlaka: odrasle osobe s LBW su imale za 20% veći rizik za pojavu HTN, a kod osoba rođenih s masom

>4000 g rizik za HTN je bio 22% niži nego kod rođenih s masom <4000 g (37). Jaka inverzna korelacija između porođajne mase i visine krvnog tlaka nedvosmisleno je dokazana u velikim studijama (38). Razlike u krvnom tlaku između osoba sa LBW i osoba sa normalnom porođajnom masom povećavaju se tijekom života (39). Kod osoba s esencijalnom HTN, nađen je manji broj nefrona i povećan volumen glomerula u odnosu na normotenzivne osobe (40, 41). Dugoročni nadzor bolesnika s unilateralnom agenezom bubrega pokazao je povećan rizik za HTN, proteinuriju i insuficijenciju bubrega (42). Kod australijskih Aboridžina, koji i inače imaju prosječno manji broj glomerula, taj broj je još manji, uz povećanje prosječnog volumena glomerula, kod onih koji imaju HTN (17).

Kod djece sa LBW zbog IUGR sistolički i dijastolički krvni tlak u dobi od 4-6 godina bili su znakovito viši nego u kontrolnoj grupi (34). Ovi nalazi su potvrđeni u još dvije studije (35, 36).

Meta-analiza, u kojoj je ispitivan odnos LBW i KBB odraslih osoba, pokazala je da su rizici za pojavu mikroalbuminurije (prediktor progresivne

bolesti bubrega), terminalne insuficijencije bubrega i snižene funkcije bubrega 81%, 58% i 79%, respektivno (43). Rizik za klirens kreatinina <100 ml/min kod osoba između 20 i 30 godina je 66% veći kod onih sa LBW i 140% veći kod rođenih sa masom <1500 g (44). Slični rezultati su i kod djece školskog uzrasta (45). Konačno, velika kohortna studija, s nadzorom u trajanju do 38 godina, pokazala je za 50% veći rizik za terminalnu insuficijenciju bubrega kod rođenih sa LBW i IUGR (46).

Odgovor na pitanje o utjecaju *prematuniteta* na nefrogenezu, krvni tlak i pojavu KBB kasnije u životu nije jednostavan: prematunitet je često kompliciran IUGR, a rezultati pojedinih studija su proturječni. Izgleda da se može zaključiti da prematurusi (<32 tjedna gestacije) mogu imati manji broj funkcionalnih nefrona pa su time i podložniji oštećenju funkcije bubrega i u ranom postnatalnom periodu i kasnije u životu. Sistolički tlak je povišen u djece rođene s vrlo niskom masom (<1500 g) i prije treće godine života, a i kasnije u djetinjstvu i adolescenciji veći je nego kod rođenih sa normalnom masom (33, 47). Hipertrofija glomerula, kao kompenzatorni mehanizam u očuvanim nefronima, može rezultirati hiperfiltracijom (20).

Programiranje u *energetski preobilnoj sredini in utero*, kao što je slučaj u loše reguliranom dijabetesu tipa I majke, također je povezano sa oligonefronijom i povećanim rizikom za glomerularnu i vaskularnu bolest (48). Debljina ili unos previše masti u trudnoći, nose visoki rizik za debljinu i dijabetes kod potomstva, a posljedično i za hipertenziju i KBB (21).

Rano postnatalno razdoblje također je faza razvoja podložna programiranju. Brz postnatalni prirast u masi novorođenčadi sa LBW i između 1. i 5. godine povezan je s povišenim krvnim tlakom (49). Postnatalna restrikcija rasta je dodatni čimbenik rizika za poremećaj funkcije bubrega kod SGA prematurusa, koji su u povećanom riziku i za jatrogeno oštećenje nefrotoksičnim lijekovima (20). S druge strane, kod gojazne novorođenčadi za svaki kilogram povećanja mase rizik za povišeni sistolički odnosno

dijastolički krvni tlak u 7. godini veći je za 119% odnosno 82% (50). Može se zaključiti da čimbenici u ranom postnatalnom životu mogu programirati povećan rizik za kasnije kardiovaskularne bolesti i kod prematurusa i kod novorođenčadi sa LBW.

Zaključak

U nedostatku savršenijih indikatora, IUGR, a eventualno i prematuritet koriste se kao najbolji pokazatelji rizika za buduću HTN i KBB. Prevencija zato treba biti usmjerena na sniženje incidencije IUGR: pravilnu prehranu majke, izbjegavanje izlaganja duhanskom dimu i upotrebe alkohola i lijekova koji remete rast fetusa, te kvalitetnu perinatalnu zdravstvenu zaštitu da bi se izbjegla hipoksija fetusa.

Rizična djeca trebaju se identificirati odmah po rođenju da bi se poduzele mjere s ciljem da se izbjegnu dodatni rizici kao što su pretilost, pušenje, upotreba nefrotoksičnih lijekova i hipertenzija. Ispravnim zdravstvenim nadzorom treba se pravovremeno otkriti i odmah i agresivno liječiti hipertenzija tako da se na vrijeme otkrije proteinurija kao prvi znak oštećenja bubrega.

Autor izjavljuje da nije bio u sukobu interesa.
Author declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003; 361: 1629-41.
2. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: The role of fetal programming. *Hypertension*, 2006; 47 (2): 502-8.
3. Hales CN, Barker DJ, Clark PM et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991; 303: 1019-22.
4. Barker DJP, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: Strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002; 31: 1235-9.
5. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 691-73.
6. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2011; 41: 158-76.

7. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic disease? *Br J Prev Soc Med* 1977; 31: 91-5.
8. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986; 1: 1077-81.
9. Osmond C, Barker DJP, Winter PD, Fall CHD. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ*. 1993; 307: 1519-24.
10. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *Intern Med* 2007; 261: 412-7.
11. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001; 60: 5-20.
12. Crews F, He J, Hodge C. Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol Biochem Bihev*. 2007; 86: 189-99.
13. Dressler GR. Epigenetics, development, and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 2060-7.
14. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res*. 2004; 56: 311-7.
15. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG. Predictive adaptive responses and human evolution. *TRENDS Ecol Evol* 2005; 20: 527-33.
16. O'Sullivan L, Little H, Combes AN, Moritz KM. Epigenetics and developmental programming of adult onset diseases. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 2175-82.
17. Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, Amann K. Nephron number, hypertension, renal disease and renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2557-64.
18. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 898.
19. Ritz E, Amann K, Kolegaova N, Benz K. Prenatal programming-effects on blood pressure and renal function. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 137-44.
20. Chong E, Yosypiv IV. Developmental programming of hypertension and kidney disease. *Int J Nephrol*, doi:10.1155/2012/760580, 2012.
21. Dotsch J, Plank C, Amann K. Fetal programming of renal function. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 513-20.
22. Nuyt AM. Mechanisms underlying developmental programming of elevated blood pressure and vascular dysfunction: evidence from human studies and experimental animal models. *Clin Sci* 2008; 114: 1-17.
23. Dotsch J, Plank C, Amann K, Ingelfinger J. The implications of fetal programming of glomerular number and renal function. *J Mol Med* 2009; 87: 841-8.

24. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure: Less of One, more the other? *Am Hypert* 1988; 1: 335-47.
25. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: A paradigm shift in neurology. *Kidney Int*. 1996; 49: 1774-7.
26. Schreuder M, Delemarre-van de Waal H, van Wijk A. Consequences of intrauterine growth restriction for the kidney. *Kidney Blood Press Res*. 2006; 29: 108-25.
27. Hughson MD, Douglas-Denton R, Bertram JF et al. Hypertension, glomerular number, and birth weight in African Americans and white subjects in the southeastern United States. *Kidney Int* 2006; 69: 671-8.
28. Manalich R, Reyes L, Herrera M et al. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: A histomorphometric study. *Kidney Int*. 2000; 58: 770-3.
29. Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int*. 2005; 68: 731-40.
30. Hinchliffe SA, Lynch MRJ, Sargent PH, Howard CV. Growth restriction at birth and kidney function during childhood. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 296-301.
31. Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJ. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1472-6.
32. Hoy WE, Rees M, Kile E, Mthews JD, Wang Z. A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int*. 1999; 56: 1072-7.
33. Duncan AF, Heyne RJ, Morgan JS et al. Elevated systolic blood pressure in preterm very-low-birth-weight infants ≤ 3 years of life. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1115-21.
34. Fattal-Valevski A, Bernheim J, Leitner Y, Redianu B, Bassan H, Harel S. "Blood pressure values in children with intrauterine growth retardation. *Isr Med Assoc* 2001; 3: 805-8.
35. Walker SP, Gaskin P, Powell CA, Bennett FI, Forrester TE, Grantham-McGregor. The effects of birth weight and postnatal linear growth retardation on blood pressure at age 11-12 years. *J Epidemiol Com Health* 2001; 394-8.
36. Shankaran S, Das A, Bauer CR et al. Fetal origin of childhood disease: intrauterine growth restriction in term infants and risk for hypertension at 6 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160: 977-81.
37. Mu M, Wang S, Sheng J et al. Birth weight and subsequent blood pressure: A meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105: 99-113.

38. Jarvellin MR, Sovio U, King V et al. Early life factors and blood pressure at age 31 years in the 1966 northern Finland birth cohort. *Hypertension*, 2004; 44: 838-46.
39. Law CM, De Swiet M, Osmond C et al. Initiation of hypertension in utero and its amplifications throughout life. *BMJ* 1993; 306: 24-7.
40. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2.
41. Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R et al. Glomerular number and size in autopsy kidneys: The relationship to birth weight. *Kidney Int*. 2003; 63: 2113-22.
42. Argueso L, Ritchey ML, Boyle ET et al. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol*. 1992; 6: 412-6.

43. White SL, Perkovic V, Cass A. Is low birth weight and antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 248-61.
44. Hallan S, Euser AM, Irgens LM et al. Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trøndelag Health (HUNT2) Study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51:10-20.
45. Lopez-Bermejo A, Sitjar C, Cabacar A et al. Prenatal programming of renal function: The estimated glomerular filtration rate is influenced by size at birth in apparently healthy children. *Ped Res* 2008; 64: 97-9.
46. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T et al. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 151-7.

47. Jong F, Monuteaux MC, Elburg RM. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*, 2012; 59: 226-34.
48. Khalil CA, Traver F, Fetita S et al. Fetal exposure to maternal type 1 diabetes is associated with renal dysfunction at adult age. *Diabetes* 2010; 59: 2631-6.
49. Law CM, Schiell AW, Newsome CA et al. Fetal, infant, and childhood blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002; 105: 1088-92.
50. Hemachandra AH, Howards PP, Furth SL, Klebanoff MA. Birth weight, postnatal growth, and risk for high blood pressure at 7 years of age: results from the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics* 2007; 119: 1264-70.

Summary

PRENATAL PROGRAMMING OF HYPERTENSION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

R. Bogdanović

Intrauterine growth restriction, resulting in low birth weight, confers a significant risk for adult diseases. This is the basis of the concept of developmental programming adult diseases. Programming refers to the long-term structural and functional effects induced by transient exposure to an adverse environmental stimulus experienced during a critical period of development in utero or early postnatal period. Low birth weight due to fetal malnutrition is associated with low nephron number and represents a risk factor for hypertension and/or chronic kidney disease in adult life. Low nephron number, with reduced filtration surface results in reduced capacity of renal sodium excretion, and, therefore, in increased susceptibility to essential hypertension. Besides reduced nephron number, prenatal programming affects apoptosis, renin-angiotensin system, increases activity of Na/K-ATPase, NHE-3, and mineralocorticoid receptor. Prenatally programmed risk for chronic kidney disease increases during life course leading to overt disease when glomerular hyperfiltration, as a compensatory mechanism for sustaining adequate renal function, causes glomerulosclerosis and further loss of functioning glomeruli. This process may be hastened by numerous factors such as obesity, diabetes, hypertension, smoking. Low birth weight as a surrogate marker of low nephron number can be regarded as the most valuable risk indicator for future chronic kidney disease. Prevention should be directed to decrease the incidence of low birth weight by optimizing maternal nutrition, to avoid smoking and use of drugs affecting fetal growth. Children at risk should be identified postnatally in order to minimize additional risk factors, to control proteinuria as a first sign of renal injury and to institute pharmacological therapy if needed.

Descriptors: PROGRAMMING, HYPERTENSION, CHRONIC KIDNEY DISEASE

Primljeno/Received: 25. 2. 2013.

Prihvaćeno/Accepted: 26. 3. 2013.