

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego,

²Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

Zależność między urodzeniową masą ciała a ciśnieniem tętniczym

The Relationships between Birthweight and Arterial Blood Pressure

Summary

Low birthweight has been associated with increased prevalence of essential hypertension in adulthood. Numerous hypotheses tried to explain this association pointing into insulin resistance, activation of adrenergic system, disturbances of renal and adrenal function as potential mechanisms. Elastin — a major component which determines arterial wall elastic properties, is synthesized mostly during intrauterine period, and low birthweight may be associated with diminished compliance of arteries leading to increased blood pressure. We have investigated the relationship between birthweight and elastic properties of large arteries in 119 normotensive, healthy volunteers aged 19–23. However, in our data there seems to be no relationship between birthweight and elasticity of large arteries in adulthood.

key words: birthweight, essential arterial hypertension, arterial compliance

Arterial Hypertension 1999, vol. 3, no 4, pages 216–220.

Wysokość ciśnienia tętniczego jest wynikiem złożonego oddziaływania czynników genetycznych i środowiskowych. Wśród tych ostatnich coraz większe zainteresowanie budzi urodzeniowa masa ciała, będąca w istotnym stopniu odzwierciedleniem warunków panujących podczas wewnątrzmacicznego rozwoju płodu. W licznych badaniach epidemiologicznych wykazano odwrotną zależność pomiędzy urodzeniową masą ciała a ciśnieniem tętniczym w dzieciństwie i w wieku dorosłym.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Zbigniew Gaciong
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego,
Akademia Medyczna w Warszawie
ul. Banacha 1a, 02-027 Warszawa
tel./faks: (022) 659-75-06

W 1996 Law i Schiell [1] podsumowali wyniki 34 prac badających zależność pomiędzy ciśnieniem tętniczym a urodzeniową masą ciała. Obejmowały one 66000 osób w wieku 0–71 lat, różnych ras i płci, pochodzących z różnych obszarów geograficznych. W większości badań dotyczących osób dorosłych i dzieci przed okresem dojrzewania wykazano ujemną korelację pomiędzy urodzeniową masą ciała a ciśnieniem tętniczym. W przypadku dzieci w wieku dojrzewania i niemowląt nie znajdowano tej zależności. Wielkość zależności ciśnienia tętniczego od urodzeniowej masy ciała, wyrażająca się spadkiem ciśnienia do wzrostu urodzeniowej masy ciała o 1000 g, waha się od kilku do kilkunastu milimetrów słupa rtęci na 1000 g i zależy od takich cech badanej populacji, jak wiek, masa ciała i wzrost. Przykładowo, w grupie mężczyzn o średniej wieku 36 lat [2] wzrost masy urodzeniowej o 1 kg wiązał się z obniżeniem ciśnienia skurczowego o 2,3 mm Hg. U kobiet w tym samym wieku wartość ta wynosiła 2 mm Hg. U dzieci w wieku 9–11 lat stwierdzano podobną zależność masy urodzeniowej od ciśnienia tętniczego (wzrost masy o 1 kg — obniżenie ciśnienia tętniczego o 2,8 mm Hg) [3].

Zależność pomiędzy masą urodzeniową i ciśnieniem tętniczym zwiększa się w miarę starzenia się badanej populacji. Niektórzy badacze sądzą, że może to być potwierdzeniem hipotezy Folkowa dotyczącej patogenezы nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Hipoteza ta zakłada istnienie procesu inicjującego wzrost ciśnienia tętniczego, który ulega amplifikacji wraz z wiekiem. Takim zjawiskiem inicjującym byłyby niekorzystne warunki wewnątrzmacicznego rozwoju płodu, powodujące obniżenie masy urodzeniowej.

Oprócz wieku innymi czynnikami nasilającymi ujemny związek pomiędzy urodzeniową masą ciała a ciśnieniem tętniczym są wysoki wzrost oraz nadwaga. W badaniu szwedzkim przeprowadzonym w grupie 1333 mężczyzn w wieku 50 lat [4] wzrost masy

urodzeniowej o 1000 g wiązał się z obniżeniem skurczowego ciśnienia tętniczego o 2,2 mm Hg. Wśród mężczyzn o wzroście ≥ 176 cm wskaźnik ten (obniżenie ciśnienia skurczowego/wzrost masy urodzeniowej o 1000 g) wynosił 4,2 mm Hg/1000 g, natomiast u osób z BMI ≥ 26 , odpowiednio 9,1 mm Hg/1000 g. W grupie 66 wysokich mężczyzn (≥ 176 cm) i otyłych (BMI ≥ 26) wzrost masy urodzeniowej o 1000 g wiązał się z obniżeniem ciśnienia skurczowego aż o 15,9 mm Hg.

Nie stwierdzono zależności pomiędzy ciśnieniem tętniczym a czasem trwania ciąży [5, 6] oraz masą ciała w 1 roku życia [2]. Wysokość ciśnienia tętniczego u matki jedynie w niewielkim stopniu wpływała na związek pomiędzy urodzeniową masą ciała i ciśnieniem tętniczym [5].

Dane na temat związku pomiędzy wielkością łożyska a wartością ciśnienia tętniczego u osób dorosłych są sprzeczne. Barker i wsp. [6] stwierdzili niezależny pozytywny związek pomiędzy masą łożyska i ciśnieniem tętniczym w wieku dorosłym (46–54 lat). W związku z tym najwyższe ciśnienie tętnicze u dorosłych dotyczyło osób z niską urodzeniową masą ciała i dużym łożyskiem. W badaniu obejmującym brytyjskie dzieci w wieku 9–11 lat [3] powyższy związek nie został potwierdzony.

Nie jest obecnie znane wytłumaczenie zależności pomiędzy urodzeniową masą ciała a ciśnieniem tętniczym u osób dorosłych. Przyjmuje się, że w powstawaniu tego związku mogą odgrywać rolę następujące czynniki:

- spadek wrażliwości tkanek na insulinę,
- wzrost aktywności układu współczulnego,
- zmniejszona podatność tętnic,
- zmniejszenie liczby nefronów,
- zaburzenia funkcji układu podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowego.

Hiperinsulinizm

Oporność na insulinę i hiperinsulinizm jest jednym z postulowanych mechanizmów patogenezy nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Zwiększone stężenie insuliny, będące wynikiem genetycznie zaprogramowanej lub nabytej insulinooporności, wywiera swoje działanie presyjne poprzez aktywację układu współczulnego, retencję sodu i wody oraz przerost ściany naczyniowej [7].

W kilku pracach wykazano zależność pomiędzy niską urodzeniową masą ciała a zwiększoną częstością występowania oporności na insulinę, hiperinsulinizmu i cukrzycy [8–11]. Przykładowo, w badaniu Barkera i wsp. [8] w grupie mężczyzn w wieku 64 lat ryzyko wystąpienia metabolicznego zespołu X było

10-krotnie większe u osób z średnią masą urodzeniową wynoszącą 2950 g niż u osób, u których wartość ta wynosiła 4310 g.

Przyjmuje się, że zwiększona oporność na insulinę może być wynikiem niekorzystnych warunków rozwoju wewnątrzmacicznego, przejawiających się niską masą urodzeniową. Niedożywienie w czasie życia płodowego może w nieznanym dotąd sposób „zaprogramować” oporność na insulinę w późniejszym życiu. Możliwe jest także, że niska urodzeniowa masa ciała jest nie przyczyną, lecz skutkiem zwiększonej oporności na insulinę u płodu, uwarunkowanej genetycznie. Sugerują to wyniki badań na zwierzętach z uszkodzonym genem dla receptora insuliny, u których obserwuje się niższą urodzeniową masę ciała i rozwój oporności na insulinę w wieku dorosłym.

Zaburzenia czynności układu autonomicznego

Nadmierna aktywność układu współczulnego lub obniżenie aktywności układu przywspółczulnego jest także jednym z głównych mechanizmów uwzględnianych w patogenezie nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Wzmocniona aktywacja współczulna może wiązać się z opornością na insulinę, będąc zarówno jej potencjalną przyczyną, jak i skutkiem.

Nie ma, jak dotąd, dowodów na istnienie związku pomiędzy masą urodzeniową a aktywnością współczulną. Pewnych przesłanek dostarczają wyniki badań Philipa i Barkera [12], którzy wykazali istotnie wyższą spoczynkową częstość tętna u osób z niską urodzeniową masą ciała spośród 449 osób w wieku 46–54 lat. Wyższa częstość tętna była jednak związana z innymi parametrami charakterystycznymi dla zespołu oporności na insulinę: podwyższonym ciśnieniem tętniczym, wzrostem stężenia glukozy na czczo, trójglicerydów i *des* 32–33 proinsuliny. Należy także podkreślić małą swoistość częstości akcji serca jako metody oceny aktywności współczulnej.

Zmniejszona podatność tętnic

Kolejna teoria wyjaśniająca związek pomiędzy masą urodzeniową a ciśnieniem tętniczym opiera się na założeniu zmniejszonej podatności dużych tętnic u osób z niską masą urodzeniową [13]. Zmniejszona podatność ma być wynikiem obniżonej zawartości elastyny w ścianie naczynia, co z kolei jest wynikiem zahamowania rozwoju wewnątrzmacicznego. Uważa się, że elastyna powstaje głównie w okresie płodowym i wczesnym noworodkowym, natomiast w dalszych okresach życia jej

synteza gwałtownie spada. Jest białkiem bardzo stabilnym, o okresie połowicznego rozpadu rzędu 40 lat. W aorcie osób dorosłych nie stwierdza się cech metabolizmu tego białka. Badania eksperymentalne na zwierzętach wskazują, że krótkotrwałe zahamowanie wzrostu płodu w pewnym krytycznym okresie powoduje przetrwałe obniżenie zawartości elastyny w aorcie [14].

U ludzi powyższa teoria została wsparta argumentami w pracy Martyna i wsp. [15], którzy wykazali niezależne od ciśnienia tętniczego obniżenie podatności tętnicy udowej (za pomocą oceny prędkości fali tętna w odcinku udowo-podkolanowym) u osób w wieku 50–53 lat z niską urodzeniową masą ciała.

W Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Warszawie autorzy podjęli próbę wykazania zależności pomiędzy urodzeniową masą ciała a właściwościami elastycznymi dużych naczyń tętniczych. Przebadano łącznie 119 zdrowych osób (64 kobiety i 55 mężczyzn) w wieku 19–24 lat. Elastyczność tętnicy szyjnej oceniano przy użyciu systemu *Wall Track* (*Pie Medical*, NL), elastyczność aorty oceniano na podstawie prędkości fali tętna (*Complior*, *Colson*, F). Średnia masa urodzeniowa (\pm SD) wynosiła $3353 \pm 621,31$ g, (zakres: 1360–5050 g), współczynnik rozciągliwości tętnicy szyjnej wspólnej wynosił $38,87 \pm 7,52 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ (zakres: $18,29 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3} - 64,2 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$), szybkość fali tętna wynosiła $7,85 \pm 0,85$ m/s (zakres: 6,54–11,35 m/s). Wśród przebadanych osób nie wykazano znamiennej zależności pomiędzy urodzeniową masą ciała a właściwościami elastycznymi tętnicy szyjnej wspólnej i aorty (tab. I). Wyniki te nie wskazują więc na związek pomiędzy masą urodzeniową a właściwościami elastycznymi dużych tętnic.

Niedobór nefronów

W 1988 roku Brenner i wsp. wysunęli teorię, w której patogenezę pierwotnego nadciśnienia tętniczego u ludzi ściśle związali z genetycznie uwarunkowaną

liczbą nefronów w momencie zakończenia rozwoju nerki [16]. Początki lat 90. przyniosły prace, w których wykazano, że na liczbę nefronów w momencie urodzenia istotny wpływ mają warunki rozwoju płodowego [17]. Znalaziono znamiennej korelację pomiędzy stopniem upośledzenia rozwoju w życiu płodowym a liczbą nefronów w nerce u ludzi [18]. Niska masa urodzeniowa, wynikająca z zaburzeń rozwoju płodowego, może wiązać się ze zmniejszeniem liczby nefronów nawet o 20%, mimo przyjścia dziecka na świat o czasie. Związana z tym mniejsza powierzchnia filtracyjna nerek prowadzi do hiperfiltracji pozostałych nefronów, a następnie do stopniowego pogorszenia ich funkcji. Mniejsza powierzchnia filtracyjna ogranicza możliwości wydalania jonu sodowego, przesuwając krzywą zależności pomiędzy ciśnieniem filtracyjnym a wydalaniem sodu w stronę wyższych wartości ciśnienia filtracyjnego, co umożliwia zachowanie prawidłowego bilansu sodowego. Zgodnie z teorią Guytona taka sekwencja wydarzeń prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza

Kolejna hipoteza, próbująca tłumaczyć powiązanie małej masy urodzeniowej z występowaniem chorób układu krążenia, a także zaburzeń metabolicznych w życiu dorosłym, opiera się na zaburzeniu funkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercze. Opisano zwiększone stężenie kortyzolu i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH — *adrenocorticotropic hormone*) w żyłach pępowinowej noworodków urodzonych o czasie, ale z niską masą urodzeniową [19]. Wykazano również, że stężenie hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRF — *corticotropic releasing hormone*) jest wyższe u noworodków z niską masą urodzeniową [20]. Od dawna jednak znany jest fakt, że narażenie dziecka w życiu płodowym na wyższe stężenia glikokortykosteroidów powoduje mniejszą masę urodzeniową [21]. Podobnie zwierzęta,

Tabela I Wartości podatności tętnicy szyjnej wspólnej (DC), szybkości fali tętna (PWV), średniego ciśnienia tętniczego (MAP) w zależności od kwartyła masy urodzeniowej

Table I Values of carotid artery compliance, pulse wave velocity, mean arterial pressure in relation to birthweight

Masa urodzeniowa [g]	1360–3000	3000–3310	3310–3737	3737–5050
DC [$\text{kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$]	$38,9 \pm 7,45$	$41,42 \pm 7,06$	$38,14 \pm 7,01$	$37,97 \pm 7,51$
PWV [m/s]	$7,81 \pm 0,97$	$7,61 \pm 0,76$	$7,88 \pm 0,79$	$8,00 \pm 0,79$
MAP [mm Hg]	$84,21 \pm 7,08$	$84,00 \pm 6,69$	$83,28 \pm 5,06$	$84,14 \pm 5,04$

Dane przedstawiono jako średnia \pm odchylenie standardowe

którym w okresie ciąży podawano deksametazon, mają mioty o niskiej wadze [22].

Organizm w życiu płodowym jest chroniony przed nadmierną ilością matczynych steroidów za pomocą dehydrogenazy 11β -hydroksysteroidów (11β -OHSD), która przekształca w łożysku fizjologiczne steroidy w ich nieaktywne metabolity. Wrodzony lub nabyty niedobór tego enzymu może prowadzić do nadmiernej ekspozycji płody na matczyne steroidy. Benediktsson i wsp. [23] opisali znamienne dodatnią korelację pomiędzy aktywnością łożyskowego 11β -OHSD a masą urodzeniową. Ekspozycja tkanek płodu na większe stężenia steroidów może wpływać na rozwój układu krążenia, zwiększając reaktywność naczyń na czynniki naczyniokurczące, jak i upośledzając ośrodkową kontrolę aktywności układu współczulnego oraz ekspresję receptorów steroidowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Efekty te zostały wyraźnie potwierdzone we wspomnianej pracy Benediktssona i wsp., którzy opisali nowy model nadciśnienia tętniczego występującego w życiu dorosłym potomstwa, spowodowany podawaniem matce glikokortykosteroidów w okresie ciąży. Zastosowany przez nich deksametazon nie był metabolizowany przez 11β -OHSD.

Głównym ograniczeniem teorii tłumaczących związek pomiędzy niską masą urodzeniową a zwiększonym ryzykiem ciśnienia tętniczego jest, poza niewielką ilością należycie przeprowadzonych eksperymentów, brak danych o rodzicach badanych osób. Można bowiem założyć, że to nie warunki środowiska wewnątrzmacicznego, a obciążenie genetyczne w kierunku nadciśnienia tętniczego wpływa na zmniejszenie masy płodu. Kwestia ta pozostaje nadal kontrowersyjna. Przeciwno niej mogą jednak przemawiać obserwacje dotyczące wpływu masy urodzeniowej na ciśnienie tętnicze wśród potomstwa tej samej matki (*American Heart Association Meeting, Dallas, 1998*).

Inną dyskusyjną sprawą jest ocenianie w niektórych badaniach wartości ciśnienia tętniczego po uwzględnieniu aktualnej masy ciała. Wówczas ciśnienie tętnicze u osób szczupłych ulega względnemu podwyższeniu, a jak wiadomo osoby z niską urodzeniową masą ciała mają skłonność do bycia szczuplejszymi w wieku dorosłym.

Streszczenie

Wśród czynników wpływających na powstanie pierwotnego nadciśnienia tętniczego coraz większe zainteresowanie budzą warunki panujące podczas wewnątrzmacicznego rozwoju płodu, których wskaźnikiem jest urodzeniowa masa ciała. W licznych badaniach epidemiologicznych wykazano, że u osób

z małą masą urodzeniową częściej dochodzi do nadciśnienia tętniczego w wieku dorosłym. Przyjmuje się, że w powstawaniu tego związku mogą odgrywać rolę następujące czynniki: wrażliwość tkanek na insulinę, aktywność układu współczulnego, funkcja nerek, funkcja układu podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowego, podatność tętnic. Ten ostatni parametr był przedmiotem badania przeprowadzonego w Klinice Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego w Akademii Medycznej w Warszawie. Wśród przebadanych 119 zdrowych osób w wieku 19–24 lat nie znaleziono istotnej zależności pomiędzy urodzeniową masą ciała a podatnością dużych naczyń tętniczych.
słowa kluczowe: urodzeniowa masa ciała, pierwotne nadciśnienie tętnicze, podatność naczyń
Nadciśnienie Tętnicze 1999, tom 3, nr 4, strony 216–220.

Piśmiennictwo

1. Law C., Shiell A.: Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J. Hypertens.* 1996, 14, 935–941.
2. Law C., Swiet M., Osmond C. i wsp.: Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *Br. Med. J.* 1993, 306, 24–27.
3. Whincup P., Cook D., Papacosta O., Walker M.: Birth weight and blood pressure: cross sectional and longitudinal relations in childhood. *Br. Med. J.* 1995, 311, 773–776.
4. Leon D., Koupilova I., Lithell H. i wsp.: Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *Br. Med. J.* 1996, 312, 401–406.
5. Barker D., Osmond C., Golding J., Kuh D., Wadsworth M.: Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br. Med. J.* 1988, 298, 564–567.
6. Barker D., Bull A., Osmond C., Simmonds S.: Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Br. Med. J.* 1990, 301, 259–262.
7. Kaplan N.: *Clinical Hypertension*. Wiliam and Wilkins, Baltimore, USA 1994.
8. Barker D., Hales C., Fall C., Osmond C., Phipps K., Clark P.: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth *Diabetologia* 1993, 36, 62–67.
9. Lithell H., McKeigue P., Berglund L., Mohsen R., Lithell U., Leon D.: Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentration in men aged 50–60 years. *Br. Med. J.* 1996, 312, 406–411.
10. Robinson S., Walton R., Clark P., Barker D., Hales C., Osmond C.: The relation of fetal growth to plasma glucose in young men. *Diabetologia* 1992, 35, 444–446.
11. Hales C.N., Barker D., Clark P., Cox L., Osmond C., Winter P.: Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br. Med. J.* 1991; 303, 1019–1022.
12. Phillips D., Barker D.: Association between low birthweight 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.

13. Martyn C., Greenwald S.: 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, 953–955.
14. Berry C., Looker T.: An alteration in the chemical structure of the aortic wall induced by a finite period of growth inhibition. *J. Anat.* 1973, 114, 83–94.
15. Martyn C., Barker D., Jespersen S., Greenwald S., Osmond C., Berry C.: Growth in utero, adult blood pressure and arterial compliance. *Br. Heart J.* 1995, 73, 116–121.
16. Brenner B., Garcia D., Anderson S.: Glomeruli and blood pressure. Less of one, more of the other? *Am. J. Hypertens.* 1988; 1, 335–347.
17. Hinchliffe S., Howard C., Lynch M., Sargent P., Judd B.: Renal developmental arrest in sudden infant death syndrome. *Pediatr. Pathol.* 1993; 13, 333–343.
20. Hinchliffe S., Lynch M., Sargent P., Howard C., Van Velzen D.: The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1992, 99, 296–301.
21. Economides D., Nicolaides K., Linton E., Perry L., Edwards C.: Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. *Fetal Therapy* 1988, 3, 158–164.
22. Goland R., Jozak S., Warren W., Conwell I., Stark R., Tropper P.: Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *J. Clin. Endocrin. Metabol.* 1993, 77, 1174–1179
21. Reinisch J., Simon N., Karow W. i wsp.: Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978, 202, 436–438
22. Gunberg D.L.: Some effects of exogenous hydrocortisone on pregnancy in the rat. *Anat. Rec.* 1957, 129, 133–153.
23. Benediktsson R., Lindsay R.S., Noble J., Seckl J.R., Edwards C.R.W.: Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 1993, 341, 339–341.