

Małgorzata Fiala, Małgorzata Baumert, Zofia Walencka, Małgorzata Pacula

Klinika Neonatologii Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego w Katowicach

Wczesne początki zespołu metabolicznego

Early origins of metabolic syndrome

STRESZCZENIE

Zespół metaboliczny (MS; zespół X) definiujemy jako współwystępowanie otyłości trzewnej, nadciśnienia tętniczego, nietolerancji glukozy lub cukrzycy typu 2 oraz zaburzeń gospodarki lipidowej. Najnowsze doniesienia naukowe, wskazujące na silny wpływ stanu metabolicznego matek na możliwość rozwoju otyłości lub MS u ich potomstwa, rzuciły światło na nasze rozumienie teorii „płodowego programowania metabolizmu”. Zgodnie z tą hipotezą, ekspozycja płodu na czynniki środowiska wewnątrzmacicznego może mieć dalekosiężne skutki w postaci wpływu na stan jego zdrowia w przyszłości, a także predyspozycję do rozwoju otyłości, hiperinsulinemii czy nadciśnienia tętniczego. Temat jest szczególnie istotny, biorąc pod uwagę fakt stałego wzrostu występowania otyłości, cukrzycy i MS w populacji ogólnej, których charakter przybiera postać epidemii. Celem autorów niniejszej pracy jest przegląd najnowszego piśmiennictwa dotyczącego tej tematyki.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, otyłość, płód, noworodek

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2010, tom 6, nr 1, 42–46

ABSTRACT

Metabolic syndrome (syndrome X) is combination of medical disorders such as central obesity, hypertension arterialis, glucose intolerance or diabetes type 2 and dyslipidemia. The results of recently reported investigations which demonstrate the powerful influence of the mother's metabolic state on whether the offsprings develop obesity or metabolic syndrome shed new light on our understanding of „fetal metabolic programming”. According to this hypothesis exposition of the fetus to the intrauterine milieu can have profound effects on health of the offsprings and it is predis-

position to some of diseases such as obesity, hyperinsulinemia or hypertension. The topic is especially germane, considering the world-wide rise in the incidence and prevalence of obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes, which are increasingly being characterized as an epidemic. The aim of this study was to review the newest opinion concerning this topic.

Key words: metabolic syndrome, obesity, fetus, newborn

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2010, vol. 6, No 1, 42–46

Wstęp

Zespół metaboliczny (MS, *metabolic syndrome*; zespół X) definiujemy jako współwystępowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz nadciśnienia tętniczego, u których podłoża leżą otyłość i insulinooporność. Po raz pierwszy zespół ten opisał Reaven w 1988 roku [1]. Schorzenie do niedawna obserwowano wyłącznie u osób dorosłych, jednakże gwałtowny wzrost liczby przypadków otyłości u dzieci i młodzieży spowodował, że coraz częściej stwierdza się u nich komponenty tego zespołu.

Nadwaga i otyłość stanowią jeden z najistotniejszych obecnie problemów zdrowia publicznego. W krajach rozwiniętych otyłość u dzieci i młodzieży — podobnie jak u osób dorosłych — osiągnęła poziom epidemiczny. Jak wynika z badań *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), około 20% dzieci i młodzieży w Stanach Zjednoczonych jest otyłych lub ma nadwagę, a odsetek ten jest 2-krotnie wyższy niż obserwowany w latach 1971–1974 [2].

Podobne tendencje obserwuje się w Europie, jakkolwiek istnieje zróżnicowanie między krajami północnej Europy, gdzie odsetek osób z nadwagą i otyłością

Adres do korespondencji: lek. Małgorzata Fiala
Klinika Neonatologii SP CSK
ul. Medyków 14, 40-765 Katowice
tel.: 32 789 44 62

e-mail: mfiala@wp.pl

Copyright © 2010 Via Medica

Nadesłano: 16.10.2009 Przyjęto do druku: 13.01.2010

wynosi 10–20%, a krajami południowymi — z częstością zaburzeń sięgającą 20–35% [3]. W Polsce ten problem został dostrzeżony stosunkowo późno. W jedynym ogólnopolskim badaniu przeprowadzonym w latach 1994–1995, na podstawie siatek centylowych opracowanych przez Instytut Matki i Dziecka, otyłość obserwowano u 3,4%, a nadwagę u 8,7% badanych dzieci i młodzieży w wieku 6–17 lat [4]. Wyniki badań regionalnych przeprowadzonych w drugiej połowie lat 90. w Polsce wykazały wzrost odsetka osób z nadwagą i otyłością (wg kryteriów *International Obesity Taskforce*): 18% u dzieci w wieku 7–11 lat i 12% u dzieci w wieku 14–17 lat [3]. Dane sugerują, że w Polsce, podobnie jak w innych krajach, narasta epidemia otyłości.

Otyłość, szczególnie we wczesnych latach życia, stanowi istotny problem medyczny, nie tylko ze względu na jej powiązanie z innymi stanami patologicznymi, ale także z powodu wpływu na prawidłowy rozwój psychofizyczny młodych ludzi. Walka z otyłością jest trudnym i kosztownym przedsięwzięciem. Co więcej, wyniki badań Rolland-Cachera i wsp. [5] wskazują na fakt, że u wielu otyłych dzieci i młodzieży nadwaga utrzymuje się w wieku dorosłym, a ryzyko wzrasta, gdy otyłość rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie. Około 10–15% otyłych sześciolatków ma również nadwagę w wieku 26 lat, a ryzyko otyłości w wieku dorosłym wzrasta prawie 3-krotnie, jeżeli otyłość występuje u nastolatka. W swoim badaniu Rolland-Cachera i wsp. stwierdzili, że większość otyłych niemowląt traci zwykle nadmiar tkanki tłuszczowej około 2. rż., a więc w okresie, w którym wzrasta ich aktywność ruchowa. W kolejnych latach dochodzi jednak do ponownego przyrostu tkanki tłuszczowej, nazywanego przez autorów „otyłością z odbicia”. Ryzyko otyłości w wieku dorosłym jest tym większe, im wcześniej następowała „otyłość z odbicia”.

Otyłość dziecięca ma również dalekosiężne skutki, zwiększając śmiertelność i zachorowalność w wieku dorosłym. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że otyłość, zwłaszcza znacznego stopnia, predysponuje do nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii i cukrzycy typu 2, prowadząc w rezultacie do przedwczesnego występowania chorób układu krążenia [6]. Kwintesencją powikłań metabolicznych otyłości jest MS.

Mimo opracowania kryteriów diagnostycznych MS dla dorosłych, do tej pory brakuje ujednoczonej definicji MS dla dzieci i młodzieży. Zgodnie z zaleceniami *International Diabetes Federation* (IDF) z 2007 roku, kryteriami rozpoznania MS u dzieci powyżej 10. rż. są [7]:

- otyłość brzuszna (obwód pasa > 90. centyla dla płci i wieku);
- co najmniej 2 z poniższych odchyień:
 - stężenie triglicerydów ≥ 150 mg/dl (1,70 mmol/l),

- stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy < 40 mg/dl (1,03 mmol/l),
- skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 130 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 85 mm Hg,
- glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub potwierdzona cukrzyca typu 2.

International Diabetes Federation (IDF) nie zaleca rozpoznawania MS u dzieci poniżej 10. rż., podkreślając jednocześnie, że obwód pasa powyżej 90. centyla dla płci i wieku w tej grupie wiekowej, szczególnie przy rodzinnej predyspozycji do rozwoju MS, wymaga dalszej diagnostyki i długoterminowej obserwacji [7]. U młodzieży powyżej 16. rż. eksperci zalecają posługiwanie się kryteriami IDF przeznaczonymi dla dorosłych.

W literaturze można jednak znaleźć inne kryteria MS, nieco różniące się od zaproponowanych przez IDF. Duża rozbieżność kryteriów, które dotąd służyły do definiowania MS u dzieci, spowodowała w konsekwencji różną ocenę częstości występowania MS. Ferranti i wsp. [8], przyjmując bardziej restrykcyjne kryteria, ocenili częstość MS wśród amerykańskich nastolatków na 9,2%. Cook i wsp. [9], opierając się na kryteriach łagodniejszych (wyższy punkt odcięcia dla triglicerydów i obwodu pasa, niższy dla cholesterolu frakcji HDL), rozpoznali MS jedynie u 4,2% nastolatków. W dużym wieloośrodkowym badaniu dzieci i młodych dorosłych w Finlandii schorzenie to stwierdzono u 4% uczestników [10]. U otyłych dzieci ze Śląska MS rozpoznano u 14% badanych [11].

Eksperti *American Heart Association* (AHA) zwracają uwagę, że bez względu na przyjętą definicję w ostatnich latach doszło do znacznego wzrostu częstości występowania MS u dzieci i młodzieży.

W obliczu epidemii otyłości wczesne zapobieganie, wykrywanie i leczenie MS są istotnymi działaniami mogącymi zmniejszyć ryzyko przedwczesnego rozwoju zmian miażdżycowych.

Hipoteza „płodowego początku”

W ostatnich latach pojawiły się liczne publikacje podkreślające związek urodzeniowej masy ciała ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia otyłości, zaburzeń metabolicznych oraz chorób sercowo-naczyniowych u dorosłych [12, 13]. Ta zależność przyczyniła się do powstania hipotezy tak zwanego „płodowego początku”, według której niekorzystne warunki wewnątrzmaciczne (tzn. niedostateczne odżywienie płodu), szczególnie w krytycznych dla rozwoju płodu momentach, mogą powodować dalekosiężne konsekwencje poprzez zmianę budowy i funkcji narządów. Wyniki badań wykazały, że narządy, których wzrost jest ograni-

czony wewnątrzmacicznie, mogą się cechować zmniejszoną sprawnością przez całe życie. I tak na przykład zmniejszona liczba nefronów, zmniejszona ilość elastyny w naczyniach krwionośnych czy zmniejszona ilość tkanki mięśniowej mogą być przyczynami rozwoju nadciśnienia lub nietolerancji glukozy [14]. Niekorzystne warunki wewnątrzmaciczne mogą się również przyczynić do zaburzenia osi podwzgórze–prysadka–nadnercza, predysponując do zwiększenia ciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a także obniżonej tolerancji na sytuacje stresowe, będącej pośrednią przyczyną zwiększonej śmiertelności u tych osób [15]. Zarówno zbyt duża, jak i zbyt mała urodzeniowa masa ciała predysponuje do rozwoju stanów patologicznych w przyszłości [16, 17]. Duża urodzeniowa masa ciała koreluje dodatnio ze zwiększonym wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) w dzieciństwie i w życiu późniejszym. O ile jednak u dzieci urodzonych jako zbyt duże do wieku ciążowego (LGA, *large for gestational age*, definiowane jako urodzeniowa masa ciała > 90. centyla) stosunek beztłuszczowej masy ciała do tłuszczowej jest większy, to u dzieci urodzonych jako zbyt małe do wieku ciążowego (SGA, *small for gestational age*, definiowane jako urodzeniowa masa ciała < 10. centyla) większy jest stosunek tkanki tłuszczowej do tkanki beztłuszczowej oraz występuje większa skłonność do centralnego gromadzenia się tłuszczu w tej tkance, co z kolei jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób związanych z otyłością. Ta paradoksalna zależność u dzieci urodzonych z niską masą ciała wynika z faktu, że noworodki SGA mają predyspozycję do szybkiego zwiększania masy ciała w pierwszych 2 latach życia, głównie przez odkładanie centralnej tkanki tłuszczowej. Dotyczy to szczególnie noworodków, których wzrost wewnątrzmaciczny został zahamowany na skutek występującego u matki nadciśnienia tętniczego lub palenia przez nią papierosów w trakcie ciąży [18]. Trzewna dystrybucja tkanki tłuszczowej, oceniana przez pomiar obwodu pasa, jest podstawową składową MS oraz stanowi niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [19]. Zwiększony obwód pasa jest czynnikiem ryzyka rozwoju insulinooporności, nieprawidłowego profilu lipidowego, podwyższonego ciśnienia tętniczego, zaburzonej funkcji naczyń krwionośnych oraz pozostaje w związku z markerami zapalenia [20–22]. Stwierdzono też, że u dzieci z predyspozycją do centralnego odkładania się tłuszczu czynniki ryzyka MS mają tendencję do grupowania się [23].

Również u otyłych matek ryzyko posiadania otyłych dzieci jest 4-krotnie większe [24], jednak w większym stopniu wiąże się to z nadmiernym przyrostem

masy ciała we wczesnym dzieciństwie niż z występowaniem zwiększonej ilości tkanki tłuszczowej po porodzie [25]. W swoim badaniu Forsen i wsp. [26] wykazali szczególnie duże ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u osób urodzonych jako SGA przez otyłe matki. Może się to wiązać z ponad 5-krotnie większym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego u otyłych matek, co spowoduje opóźniony wzrost płodu i szybki przyrost masy ciała dziecka po porodzie. Cukrzyca matki także może się przyczynić do otyłości jej potomstwa. W porównaniu do dzieci matek bez cukrzycy noworodki matek chorych na cukrzycę mają większą ilość tkanki tłuszczowej po porodzie oraz istnieje u nich większe ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 [27].

Zespół metaboliczny a niska urodzeniowa masa ciała

Jak dowodzą wyniki licznych badań, zarówno opóźniony rozwój płodu w macicy, jak i wolny przyrost masy ciała dziecka w pierwszych 2 latach życia zwiększają ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u dorosłych [28–30]. Dla różnych komponentów MS związek z niską urodzeniową masą ciała jest odmienny. Na przykład urodzeniowa masa ciała silnie wiąże się z rozwojem oporności na insulinę, podczas gdy jej związek z rozwojem nadciśnienia tętniczego jest dużo słabszy. Możliwym wytłumaczeniem tego faktu jest teoria, według której zmiany powstałe w czasie życia płodowego mogą pozostać nieme klinicznie aż do momentu wyczerpania się mechanizmów regulacyjnych na skutek innych czynników, to znaczy otyłości czy wieku. Taki model zaproponowali Brenner i wsp. [31] dla rozwoju nadciśnienia tętniczego, upatrując jego przyczyny w zmniejszonej liczbie nefronów u noworodków SGA. Udowodniono, że wolny wzrost przedurodzeniowy i pourodzeniowy to czynniki ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego [32] i cukrzycy typu 2 [33]. Brak jednak jednoznacznego stanowiska dotyczącego związku urodzeniowej masy ciała z zaburzeniami lipidowymi [34–36]. Wyniki badań prospektywnych wykazały, że osoczowe stężenie cholesterolu pozostaje na stałym poziomie począwszy od 6. mż. (średni okres karmienia noworodków mlekiem matki) [37]. Wysokie stężenie cholesterolu w mleku kobiecym może być odpowiedzialne za programowanie gospodarki lipidowej na całe życie [38]. Fall i wsp. [39] wykazali w badaniach, że niska masa ciała osiągnięta w 1. rż. jest związana z podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz apolipoproteiny B. Głównym narządem odpowiedzialnym za regulację gospo-

darki lipidowej jest wątroba, stąd wniosek, że nieprawidłowy stan odżywienia dzieci w pierwszych latach życia może przyczynić się do zmiany mikrostruktury wątroby, jednocześnie wpływając na zaburzenie regulacji syntezy i przemian lipidowych w tym narządzie. Potwierdziły to wyniki badań Kajantie i wsp. [40], które wykazały, że słaby przyrost masy ciała do 2. rż. wiąże się z aterogennym profilem lipidowym w późniejszym życiu. Cytowani autorzy stwierdzili też, że znaczny przyrost masy ciała w pierwszych 6 miesiącach życia był związany z korzystniejszym profilem lipidowym, przejawiającym się wysokim stężeniem cholesterolu frakcji HDL i niskim stężeniem cholesterolu frakcji nie-HDL oraz apolipoproteiny B. Povolny wzrost po 6. mż. wiązał się z wyższym stężeniem cholesterolu frakcji nie-HDL, a nie miał wpływu na cholesterol frakcji HDL. Można zatem wysunąć wniosek, że pierwsze półrocze życia dziecka jest okresem szczególnie ważnym dla ustalenia metabolizmu cholesterolu frakcji HDL. Karmienie piersią mlekiem o wysokiej zawartości cholesterolu może odgrywać ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu anabolicznym i wydzielniczym wątroby. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa można wnioskować, że karmienie piersią wiąże się z niższym stężeniem cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL u dorosłych [41].

Wolny wzrost przedurodzeniowy i pourodzeniowy wiąże się także z podwyższonym stężeniem triglicerydów [42], które odkładając się w tkance mięśniowej, zwiększają insulinooporność, stanowiącą ważny czynnik rozwoju MS. Wyniki badań Arends i wsp. [13] wykazały, że noworodki SGA miały w późniejszym wieku

insulinowrażliwość o blisko 40% mniejszą niż ich rówieśnicy z prawidłową masą urodzeniową.

Wnioski

Wczesna geneza MS, jak również związek między narażeniem na czynniki ryzyka a zapadalnością na ten zespół są przedmiotem licznych opracowań. Nie ulega wątpliwości, że w większości przypadków pierwsze objawy MS pojawiają się w dzieciństwie. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa oraz opinii ekspertów AHA zalecana jest wczesna profilaktyka i interwencja terapeutyczna w przypadku stwierdzenia cech MS w wieku rozwojowym. Podstawowymi zaleceniami u wszystkich pacjentów z otyłością narażonych na rozwój MS powinny być stopniowa redukcja masy ciała oraz zwiększona aktywność fizyczna połączona ze zmianą trybu życia. Jako że u otyłych matek istnieje znacznie większe ryzyko posiadania otyłego potomstwa, wczesna profilaktyka powinna obejmować nauczanie zdrowego stylu życia całej rodziny, jak również wzmoczoną czujność w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy i nadciśnienia tętniczego u tych kobiet.

Nadal nie wiadomo, kiedy i jak zapobiegać nadmiernemu przyrostowi masy ciała w pierwszych miesiącach życia. Ustalenie takich wskazań wymaga dalszych obserwacji. Obecnie jedynym zaleceniem dotyczącym zapobiegania otyłości u niemowląt jest, zgodnie ze wskazaniami *World Health Organization*, wyłączne karmienie piersią do 6. mż.

Piśmiennictwo

1. Reaven G.: Role of insulin resistance in human diseases. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
2. Ogden C., Carroll M., Curtin L., McDowell M., Tabak C., Flegal K.: Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295: 1549–1555.
3. Lobstein T., Frelut M.: Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes. Rev.* 2003; 4: 195–200.
4. Oblacińska A., Wroclawska M., Wojnarowska B.: Częstość występowania nadwagi i otyłości w populacji w wieku szkolnym w Polsce oraz opieka zdrowotna nad uczniami z tymi zaburzeniami. *Pediatr. Pol.* 1997; 72: 241–245.
5. Rolland-Cachera M., Deheeger M., Bellisle F., Sempé M., Guillaud-Bataille M., Patos E.: Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1984; 39: 129–135.
6. Bays H., González-Campoy J., Henry R. i wsp.: Adiposopathy Working Group: Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 1474–1483.
7. Zimmet P., Alberti K., Kaufman F.: The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr. Diabetes* 2007; 8: 299–306.
8. Ferranti A., Gauvreau K., Ludwig D., Neufeld E., Newburger J., Rifai N.: Prevalence of metabolic syndrome in American adolescents. Findings from third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110: 2494–2497.
9. Cook S., Wietzman M., Auinger P., Nguyen M., Dietz W.: Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch. Pediatr. Med.* 2003; 157: 821–827.
10. Csabi S., Torok K., Jeges S., Monar D.: Presence of metabolic syndrome in obese children. *Eur. J. Pediatr.* 2000; 159: 91–94.
11. Raitakari O., Porenka K., Ronnema T.: The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia* 1995; 38: 1042–1050.
12. Barker D., Osmond C., Simmonds S., Wield G.: The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular diseases in adult life. *BMJ* 1993; 306: 422–426.
13. Arends N., Boonstra V., Dulvenvoorden H., Hofman P., Cutfield W., Hokej-Kolega A.: Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin. Endocrinol.* 2005; 62: 44–50.
14. Martyn C., Greenwald S.: A hypothesis about mechanism for the programming of blood pressure and vascular disease in early life. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001; 28: 948–951.
15. Kajantie E., Heldt K., Raikonen K. i wsp. Body size at birth predicts hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to psychosocial stress at age 60 to 70 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 4094–4100.

16. Loos R., Beunen G., Fagard R., Derom C., Vlietinck R.: Birth weight and body composition in young adult men — a prospective twin study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25: 1537–1545.
17. Loos R., Beunen G., Fagard R., Derom C., Vlietinck R.: Birth weight and body composition in young adult women — a prospective twin study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75: 676–682.
18. Ong K., Preece M., Emmett P., Achmed M., Dunger D.: Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatr. Res.* 2002; 52: 863–867.
19. Savva S., Tornaritis M., Savva M.: Waist circumference and waist to height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24: 1453–1458.
20. Lee S., Bacha F., Gungor N.: Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J. Pediatr.* 2006; 148: 188–194.
21. Hirschler V., Aranda C., Calcagno L.: Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2005; 159: 740–744.
22. Retnakaran R., Hanley A., Connelly P.: Elevated C-reactive protein in Native Canadian children: an ominous early complication of childhood obesity. *Diab. Obes. Metab.* 2006; 8: 483–491.
23. Dweyer T., Blizzard L., Venn A., Stanovich J., Ponsonby A., Morley R.: Syndrome X in 8-y-old Australian children: stronger association with current body fitness than with infant size or growth. *Int. J. Obes.* 2002; 26: 1301–1309.
24. Reilly J., Armstrong J., Dorost A. i wsp.: Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005; 330: 1357.
25. Berkowitz R., Stallings V., Maislin G., Stunkard A.: Growth of children at high risk of obesity during first 6 y of life; implications for prevention. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81: 140–146.
26. Forsen T., Eriksson J., Tuomilehto J., Teramo K., Osmond C., Barker D.: Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *BMJ* 1997; 315: 837–840.
27. Sobngwi E., Boudou P., Mauvais-Jarvis F. i wsp.: Effect of diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 2003; 361: 1861–1865.
28. Barker D., Winter P., Osmond C., Margetts B., Simmonds S.: Weight in infancy and death from ischaemic heart diseases. *Lancet* 1989; 2: 577–580.
29. Godfrey K., Barker D.: Fetal nutrition and adult diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 1344–1352.
30. Osmond C., Kajantie E., Forsen T., Eriksson J., Barker D.: Infant growth and stroke in adult life. *Stroke* 2007; 38: 264–270.
31. Brenner B., Chertow G.: Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am. J. Kidney. Dis.* 1994; 23: 171–175.
32. Huxley R., Shiell A., Law C.: The role of size at birth and postnatal catch-up growth determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J. Hypertens.* 2000; 18: 815–831.
33. Eriksson J., Osmond C., Kajantie E., Forsen T., Barker D.: Patterns of growth among children who later develop type 2 diabetes or its risk factors. *Diabetologia* 2006; 49: 2853–2858.
34. Lauren L., Jarvelin M., Elliott P.: Relationship between birth weight and blood lipid concentrations in later life: evidence from existing literature. *Int. J. Epidemiol.* 2003; 32: 862–876.
35. Huxley R., Owen C., Whincup P., Cook D., Dolman S., Collins R.: Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the "fetal origins" hypothesis. *JAMA* 2004; 292: 2755–2764.
36. Robinson S., Batelaan S., Syddall H.: Combined effects of dietary fat and birth weight on serum cholesterol concentrations: the Hertfordshire Cohort Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84: 237–244.
37. Kallio M., Salmenpera L., Siimes M., Perheentupa J., Miettinen T.: Tracking of serum cholesterol and lipoprotein levels from the first year of life. *Pediatrics* 1993; 91: 949–954.
38. Jones P., Hrboticky N., Hahn P., Innis S.: Comparison of breast-feeding and formula feeding on intestinal and hepatic cholesterol metabolism in neonatal pigs. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 51: 979–984.
39. Fall C., Barker D., Osmond C., Winter P., Clark P., Hales C.: Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischemic heart diseases. *Br. Med. J.* 1992; 304: 801–805.
40. Kajantie E., Barker D., Osmond C., Forsen T., Eriksson J.: Growth before 2 years of age and serum lipids 60 years later: The Helsinki Birth Cohort Study. *Int. J. Epidemiol.* 2008; 37: 280–289.
41. Owen C., Whincup P., Odoki K., Gilg J., Cook D.: Infant feeding and blood cholesterol a study in adolescents and a systemic review. *Pediatrics* 2002; 110: 597–608.
42. Philips D.: Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* 1996; 39: 1119–1122.