

# Utjecaj intrauterinog zastoja u rastu na visinu arterijskog tlaka i bubrežnu funkciju u odrasloj dobi

---

Laganović, Mario

Doctoral thesis / Disertacija

2011

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:038852>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mario Laganović**

**Utjecaj intrauterinog zastoja u rastu  
na visinu arterijskog tlaka i bubrežnu  
funkciju u odrasloj dobi**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2011.**

Disertacija je izrađena u Zavodu za nefrologiju i arterijsku hipertenziju,  
Kliničkog bolničkog centra Zagreb, " Medicinskog fakulteta Sveučilišta u  
Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Duško Kuzmanić

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Dušku Kuzmaniću na pomoći, strpljenju i  
razumijevanju pri izradi ove disertacije te prof. dr. sc. Bojanu Jelakoviću  
na podršci i optimizmu koji su pratili ovaj rad.

## SADRŽAJ

Stranica:

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. POPIS OZNAKA I KRATICA.....                                                                                     | 1  |
| 2. UVOD I SVRHA RADA.....                                                                                          | 1  |
| 2.1. UVOD.....                                                                                                     | 1  |
| 2.1.1. Razvojno podrijetlo kroničnih bolesti.....                                                                  | 3  |
| 2.1.1.1 Povijesna perspektiva.....                                                                                 | 3  |
| 2.1.1.2. Fetalna adaptacija na nepovoljne intrauterine uvjete.....                                                 | 4  |
| 2.1.1.3. Hipoteza o „fetalnom programiranju“ kroničnih bolesti.....                                                | 6  |
| 2.1.2. Fetalni razvoj i utjecaj na bubrežnu strukturu i funkciju u kasnijem životu.....                            | 7  |
| 2.1.2.1. Porodna težina, broj nefrona i veličina glomerula.....                                                    | 7  |
| 2.1.2.2. Niska porodna težina i smanjen broj nefrona.....                                                          | 8  |
| 2.1.2.3. Uzroci smanjenog broja nefrona u osoba s poremećajem u fetalnom razvoju.....                              | 10 |
| 2.1.2.4. Niska porodna težina, smanjen broj nefrona i kronična bubrežna bolest.....                                | 13 |
| 2.1.3. Fetalni razvoj i utjecaj na visinu arterijskog tlaka u kasnijem životu.....                                 | 16 |
| 2.1.3.1. Dokazi u humanim studijama.....                                                                           | 17 |
| 2.1.3.2. Dokazi u eksperimentalnim modelima.....                                                                   | 18 |
| 2.1.4. Pokazatelji fetalnog rasta i predispozicija nastanku hipertenzije ili bubrežne bolesti u odrasloj dobi..... | 23 |
| 2.1.4.1. Fetalni rast.....                                                                                         | 23 |
| 2.1.4.2. Predispozicija nastanku hipertenzije i/ili bubrežne bolesti ovisno o pokazateljima fetalnog rasta.....    | 26 |
| 2.2. SVRHA RADA.....                                                                                               | 29 |
| 3. CILJ I HIPOTEZA.....                                                                                            | 30 |
| 4. ISPITANICI I METODE.....                                                                                        | 31 |
| 4.1. ISPITANICI.....                                                                                               | 31 |
| 4.2. METODE.....                                                                                                   | 32 |
| 4.3. STATISTIČKE METODE.....                                                                                       | 33 |
| 5. REZULTATI.....                                                                                                  | 34 |
| 6. RASPRAVA.....                                                                                                   | 70 |
| 6.1. Intrauterini zastoj u rastu i čimbenici kardiovaskularnog rizika.....                                         | 70 |
| 6.2. Intrauterini zastoj u rastu i subkliničko oštećenje ciljnih organa.....                                       | 73 |
| 6.3. Mehanizmi fetalnog programiranja arterijskog tlaka i bubrežne funkcije u odrasloj dobi.....                   | 76 |
| 7. ZAKLJUČAK.....                                                                                                  | 79 |
| 8. SAŽETAK.....                                                                                                    | 80 |
| 9. SUMMARY.....                                                                                                    | 81 |
| 10. LITERATURA.....                                                                                                | 82 |
| 11. ŽIVOTOPIS.....                                                                                                 | 98 |

## 1. POPIS OZNAKA I KRATICA

KV – kardiovaskularni

AH - arterijska hipertenzija

IUGR - intrauterini zastoj u rastu

(engl. Intrauterine growth retardation)

SGA - djeca rođena niske porodne težine za gestacijsku dob

(engl. Small for Gestational Age)

AGA - djeca rođena primjerene porodne težine za gestacijsku dob

(engl. Appropriate for Gestational Age)

KK - CG – klirens kreatinina prema Cockcroft- Gaultovoj jednadžbi

eGFR – MDRD – procijenjena glomerularna filtracija prema MDRD  
jednadžbi (eng. estimated Glomerular Filtration Rate)

MA - mikroalbuminurija

PT - porodna težina

BMI - "body mass index" - indeks tjelesne težine

BSA - "body surface area" - tjelesna površina

VB - volumen bubrega

KorVB – ukupni volumen bubrega korigiran prema tjelesnoj površini

PWV – brzina širenja pulsnog vala (engl.pulse wave velocity)

Aix - augmentacijski indeks

cIMT – debljina karotidne intime i medije

LVMI – indeks mase lijeve klijetke (engl. left ventricular mass index)

## 2.UVOD I SVRHA RADA

### 2.1. UVOD

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti kako u svijetu tako i kod nas (1). Oko 17,5 milijuna osoba umrlo je od KV bolesti u 2005. godini što odgovara oko 30% svih smrti u svijetu. Od toga 7,6 milijuna pripisano je koronarnoj bolesti srca a 5,7 milijuna moždanom udaru (2). Ukoliko se ne zaustavi ovaj trend, procjene su da bi do 2015.godine oko 20 milijuna ljudi u svijetu moglo godišnje umrijeti od KV bolesti. To predstavlja značajan društveni problem osobito zemljama u razvoju u kojima se događa 80% ovih smrtnih ishoda (2, 3). U Republici Hrvatskoj KV bolesti su vodeći uzrok smrti s udjelom od 50,3% u ukupnom mortalitetu (4) i to dominantno ishemijska bolest srca i cerebrovaskularni inzult koji uzrokuju 2/3 ukupne smrtnosti od KV bolesti (5, 6). Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije kao čimbenik za sveukupnu smrtnost u Hrvatskoj vodi hipertenzija s udjelom od 26,4% dok se u zemljama Europske regije SZO-a taj postotak kreće od 12,8% u Francuskoj do 48,8% u Gruziji (7). Također se bilježi i porast kronične bubrežne bolesti u svijetu zbog rastuće populacije, produženog životnog vijeka ali i promjene rizičnih čimbenika koja danas pogađa samo u SAD više od 20 milijuna osoba, oko 16% stanovnika Australije starijih od 25 godina ili 1 na 200 stanovnika Velike Britanije (8). U Europi oko 37 milijuna ljudi ima glomerularnu filtraciju manju od 60 ml/min (9). Za Hrvatsku još nema točnih podataka no prema brojevima drugih europskih država može se procijeniti kako u našoj zemlji oko 211 000 ljudi ima glomerularnu filtraciju manju od 60 ml/min a još veći broj osoba u ranijim stadijima bubrežne bolesti nije niti registriran (10). Arterijska hipertenzija je važan neovisni čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti i to glavni rizični čimbenik za moždani udar, te prema rezultatima INTERHEART studije nakon hiperlipidemije i pušenja nosi najveći rizik za infarkt miokarda (11). Također, arterijska hipertenzija je glavni je rizični čimbenik za nastanak kronične bubrežne bolesti (1). Dobro se zna da je povećan rizik za koronarnu bolest u bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajivanjem no danas je jasno da je i blago i umjereno oštećenje bubrežne funkcije također povezano sa značajnim rizikom za razvoj koronarne bolesti srca. Smjernice National Kidney Foundation i radne skupine American College of Cardiology /American Heart Association preporučile su da se kronična bubrežna bolest smatra ekvivalentom koronarnoj bolesti srca (12).

S obzirom na visok morbiditet i mortalitet od ovih bolesti, značajan stupanj invalidnosti i velike financijske zahtjeve koji nosi liječenje za svaki zdravstveni sustav naponi za suzbijanje ovih bolesti okreću se preventivnim akcijama i mjerama za suzbijanje rizičnih čimbenika. Osim etabliranih rizičnih čimbenika kao što su hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, smanjena fizička aktivnost, neadekvatna prehrana, pretilost itd cijeli je niz novih čimbenika rizika koji se intenzivno istražuju. Među njima je prepoznat i

nedekvatan intrauterini razvoj kao potencijalno modificirajući rizični čimbenik koji utječe kako na niz rizičnih čimbenika kao što su hipertenzija, dislipidemija, urična kiselina tako i na razvoj kardiovaskularnih bolesti i bubrežne bolesti u odrasloj dobi. Premda je još uvijek uvriježeno gledanje na bubrežnu bolest kao posljedicu jednog uzroka – štetnog čimbenika, sve više se uviđa da se zapravo radi o multifaktorijalnim poremećajima tzv „multi-hit“ modelima kod kojih više različitih čimbenika dovodi postupno do bolesti bilo da sa govori o pojedincima ili određenim populacijama s predispozicijom kao što su osobe s neadekvatnim fetalnim razvojem (13, 14). Da se ne radi o zanemarivoj populaciji govore i nedavno objavljeni podaci o učestalosti novorođenčadi male porodne mase za gestacijsku dob u 5 županija Hrvatske koja iznosi 10,9% a radi se samo o terminskoj novorođenčadi, dakle prematurna novorođenčad nisu niti uzeta u obzir (15). Kao što je poznato, mjere primarne i sekundarne prevencije učinkovite su kada su usmjerene prema populaciji visokog rizika a već samo prepoznavanje i smanjivanje rizičnih čimbenika znatno može doprinjeti smanjivanju morbiditeta i mortaliteta populacije i omogućiti da se sredstva zdravstvenih fondova racionalno usmjere prema ugroženim skupinama i/ili pojedincima koji će od njih imati i najviše koristi.

### **2.1.1. Razvojno podrijetlo kroničnih bolesti**

#### **2.1.1.1 Povijesna perspektiva**

Interes za istraživanje podrijetla kroničnih bolesti u najranijem životu seže unazad nekoliko desetljeća a motiviran je bio opažanjem da su tzv. bolesti moderne civilizacije kao što su arterijska hipertenzija, koronarna bolest srca i dijabetes melitus najučestalije među siromašnijim slojevima stanovništva koji dolaze iz tradicionalno siromašnijih krajeva. Dakle, moderna epidemija ovih bolesti paradoksalno je pratila razvoj i prosperitet društva (16). Tadašnje epidemiološke studije nisu identificirale uzrok takvih opažanja u smislu geografske distribucije i uzroka u okolišu ili u životnim navikama siromašnih ljudi (17) sve dok Rose i sur nisu 1964. godine opazili da osobe oboljele od koronarne bolesti srca imaju dvostruko više braće ili sestara koji su bili mrtvorodeni ili umrli u djetinjstvu – zaključili su da se očito koronarna bolest srca javlja u pojedinaca koji su „konstitucionalno slabijeg porijekla“ (18). Desetak godina kasnije Fordahl i sur opazili su da smrtnost od koronarne bolesti srca korelira s ranijom smrtnosti novorođenčadi u 20 Norveških okruga te zaključili da niski životni standard u djetinjstvu i adolescenciji predstavlja rizični čimbenik za bolest srca (19). Međutim, kasnije je tek pokazano da loši životni uvjeti u djetinjstvu nisu dovoljni za razvoj koronarne bolesti u odrasloj dobi, već da naprotiv, životni uvjeti moraju biti dobri, i

nadoknandni rast mora biti ubrzan da bi se pokazali nepovoljni utjecaju na razvoj koronarne bolesti srca (20).

Dakako, ova epidemiološka opažanja pratili su eksperimentalni radovi koji su pokazali da nepovoljni utjecaji tijekom trudnoće (slaba ishrana, stres ili infekcija kod majki) mogu imati nepovoljan utjecaj na kasniji rast i razvoj. Prvi dokazi od gotovo prije 50 godina ukazali su na „razvojnu plastičnost fetusa“ odnosno promjenljivost strukture i funkcije organa kao odgovor na nepovoljne uvjete tijekom trudnoće - ova opažanja su činila temelj hipoteze o fetalnom programiranju kroničnih bolesti u kasnijem životu (21-23). Detaljna analiza preko milijun smrti od koronarne bolesti u Engleskoj i Walesu od 1968-1978. pokazala je korelaciju geografske distribucije smrtnosti od koronarne bolesti s distribucijom smrtnosti novorođenčadi. Smrtnost je bila čak 20% veća u krajevima gdje je bila visoka smrtnost novorođenčadi i to osobito kada se uzela u obzir smrtnost u prvom mjesecu života koja je u to vrijeme najčešće pripisivana niskoj porodnoj težini (24). Barker i sur su također pokazali obrnutu korelaciju porodne težine i smrtnosti od koronarne bolesti u 10638 muškaraca rođenih između 1911 i 1930. godine u Engleskoj koja je čak bila čvršća za tjelesnu težinu u dobi od jedne godine (25). Te su studije bile temelj za ono što će kasnije u literaturi postati „Barkerova hipoteza“ ili fetalno programiranje kroničnih bolesti. Od tada su brojne epidemiološke studije potvrdile navedeno opažanje u različitim populacijama i dobnim skupinama (26-28) kao i za povezanost niske porodne težine i nastanka dijabetesa tipa 2 i moždanog udara u raznim dijelovima svijeta (29, 30).

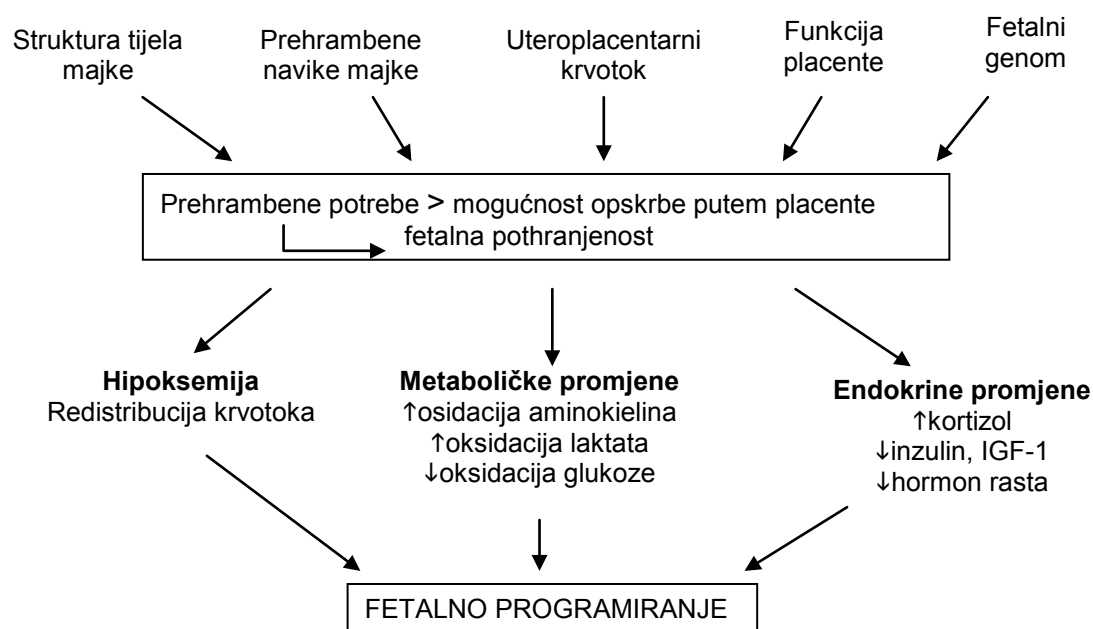
Međutim, nisu se svi slagali s predloženim konceptom. Naime, postavljeno je pitanje nije li glavni uzrok razvoja kroničnih bolesti u odrasloj dobi nastavak nepovoljnih životnih uvjeta u djetinjstvu i adolescenciji (31, 32). Danas postoje brojni dokazi koji pobijaju ovakvu sumnju a također i da niska porodna težina i razvoj kasnije kronične bolesti ovise isključivo npr. o utjecaju pušenja, alkohola, vježbanja ili socijalnog statusa (26-28). No, neupitno je također da oni mogu nepovoljno utjecati na razvoj i/ili brzinu nastanka kronične bolesti u odrasloj dobi (33, 34).

#### 2.1.1.2. Fetalna adaptacija na nepovoljne intrauterine uvjete

Rast i razvoj fetusa ovisi o kvaliteti dostave i prijenosa hranjivih tvari od majke. Sposobnost majke da prehrani fetus nije određena samo vrstom prehrane koju majka koristi tijekom trudnoće već i rezervama važnih metaboličkih sastojaka u organizmu majke, njezinim metaboličkim kapacitetom kao i njezinim dotadašnjim prehranbenim navikama (35). Dakle fetalna opskrba hranjivim tvarima ne može se izjednačiti s majčinom prehranom jer ovisi o majčinoj prilagodbi na metaboličke zahtjeve u trudnoći,

sposobnosti dostave hranjivih tvari i njihov prijenos putem placente (35). Nepobitno je da opskrba hranjivim tvarima utječe na strukturu ljudskog tijela, no ono što je značajno jest spoznaja da takve promjene u strukturi imaju posljedice u kasnijem životu u smislu veće sklonosti razvoju kroničnih bolesti (36, 37). To i ne čudi kada je poznato iz eksperimentalnih radova da fetalna pothranjenost dovodi do promjena u arterijskom tlaku, metabolizmu kolesterola, inzulinskoj rezistenciji i drugim endokrinološkim i imunološkim funkcijama važnim za razvoj bolesti kasnije u životu (36). Promjene u fetalnom organizmu koje se događaju kao reakcija na nepovoljne intrauterine uvjete prikazana je na slici 1.

Slika 1. Fetalna adaptacija na nepovoljne intrauterine uvjete (36).



Nepovoljni događaji koji mogu utjecati na rast fetusa su: neadekvatna prehrana majke, poremećen uteroplacentarni protok, insuficijencija placente, genetska predispozicija. Ljudski fetus se prilagođava smanjenoj opskrbi hranjivim tvarima različitim metaboličkim i endokrinološkim promjenama, redistribucijom krvotoka radi dotoka dovoljne količine hranjivih tvari vitalnim organima (36). Prva metabolička promjena je katabolizam dok dugotrajnija insuficijentna opskrba dovodi do usporavanja rasta. Usporavanja rasta može dovesti do disproporcije u veličini organa ovisno o tome u kojoj se fazi rasta organa zastoje događaju. Ukoliko je to period u kojem organ brzo raste ili se odvijaju završne promjene, moguća oštećenja u kasnijem životu mogu biti veća (38). Iz navedenog razloga porodna težina koja se široko koristi kao pokazatelj fetalnog rasta i razvoja nije uvijek točan pokazatelj fetalnog rasta jer ista porodna težina može biti

rezultat npr usporenog fetalnog rasta tijekom cijele trudnoće ili razvojnog aresta nakon normalnog rasta a da porodna težina bude jednaka (36). U stanjima reducirane opskrbe hranjivim tvarima fetus se prilagođava štiteći vitalne organe, prvenstveno mozak redistribucijom krvotoka na štetu drugih tkiva i organa, prvenstveno bubrega i jetre (39). Također, pokazano je da nepovoljni intrauterini uvjeti imaju značajne učinke na hormonske promjene u fetalnom organizmu te na interakciju između fetalnih, majčinih i placentarnih hormona koji imaju utjecaj na fetalni rast (38). Fetalni inzulin i IGF (insulin like growth factor) čini se da imaju ključnu ulogu u regulaciji rasta fetusa i brzo se mijenjaju kao odgovor na fetalni inzult (40). Ako se smanji dotok hranjivih tvari od majke smanjuje se i fetalni inzulin IGF i koncentracija glukoze u fetusa što utječe na brzinu rasta dok se istovremeno stimulira hipotalamo-hipofizno-adrenalna osovina i raste koncentracija glukokortikoida koji imaju učinak na diferencijaciju stanica (36, 41).

#### 2.1.1.3. Hipoteza o „fetalnom programiranju“ kroničnih bolesti

Biološka osnova koja omogućava vezu između intrauterinog razvoja i kasnijeg razvoja kroničnih bolesti kao što su koronarna bolest srca, dijabetes melitus tip 2, hipertenzija i moždani udar čini se da leži u, ranije spomenutoj, razvojnoj „plastičnosti fetusa“. Naime organi i organski sustavi tijekom razvoja prolaze određene „kritične periode“ u kojima su osjetljivi na vanjske utjecaje. Za većinu organa, uključujući i kardiovaskularni sustav i bubrege to je vrijeme in utero. Razvojna „plastičnost fetusa“ omogućava promjene u organima i organskim sustavima koje omogućavaju lakše preživljavanje organizma u nepovoljnim intrauterinim uvjetima no dugoročno predisponiraju razvoj kroničnih bolesti u odrasloj dobi (42). U eksperimentalnih životinja je lako pokazati kako se promjenama u prehrani majki prije i tijekom trudnoće može utjecati na promjene u arterijskom tlaku i metaboličkim parametrima u potomaka. Fetalna malnutricija nastala bilo zbog nedostatka bjelancevina ili uteroplacentarne insuficijencije vodi ka doživotnoj predispoziciji nastanku hipertenzije (43, 44).

Međutim, zašto bi fetalna prilagodba na nepovoljne intrauterine uvjete vodila ka predispoziciji za razvoj kroničnih bolesti u kasnijem životu? Općeniti odgovor mogao bi glasiti: zato što se u nepovoljnim životnim uvjetima favorizira rad i rast vitalnih organa kao što su mozak i srce a zanemaruje „periferija“ i usporava obnova oštećenih tkiva i organa (45). No ako bi željeli detaljniji odgovor treba razmotriti tri procesa: zrelost organa - jer nezreli organi imaju manji broj stanica odnosno funkcionirajućih jedinica što je najbolje vidljivo na bubregu kod kojeg se stvara manji broj nefrona što čini podlogu razvoju hipertenzije i bubrežne bolesti; „štedljiv“ metabolizam – kojim pothranjeni fetus štedi energiju, povećava se inzulinska rezistencija i sklonost nastanku dijabetesa; i na

kraju utjecaji okoliša prema kojem osobe koje su imale zastoj u rastu imaju smanjeni funkcionalni kapacitet za reparaciju organa i tkiva kao odgovor na nepovoljne utjecaje okoline (tzv „second hit“) teorija (16). U utjecaje okoliša mogao bi se ubrojiti i postnatalni nadoknadni rast. Naime, kada se na intrauterinu pothranjenost nadoveže optimalna prehrana nakon poroda dolazi do ubrzanog, odnosno kompenzatornog rasta. Međutim taj kompenzatorni rast ima za posljedicu skraćeno očekivano trajanje života u eksperimentalnih životinja (46). Kod ljudi postoji nekoliko procesa kojima postnatalni ubrzani rast u osoba rođenih s malom, porodnom težinom doprinosi razvoju kardiovaskularnih bolesti, dijabetesu tipa 2 i bubrežnom oštećenju (47). Jedan je nepovoljna struktura tijela kod koje dolazi do nagomilavanja masnog tkiva zbog inicijalno manje mišićne mase smanjenog potencijala za rast što dovodi do inzulinske rezistencije (48). Drugo je mogućnost bubrežnog oštećenja radi povećane potrebe za ekskrecijom razgradnih tvari metabolizma uslijed povećane tjelesne mase što dovodi do hiperfiltracije i intraglomerularnog oštećenja potencirajući već nepovoljni učinak smanjene mase nefrona što dovodi u konačnici do povišenja arterijskog tlaka važnog rizičnog čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (49). Na kraju, kao što je već ranije spomenuto, životni uvjeti također mogu modificirati razvoj bolesti što se vidi na primjeru socijalnog statusa oca osoba rođenih s niskom porođajnom težinom gdje je opažena najviša incidencija hipertenzije u onih čiji su očevi pripadali najnižim socijalnim kategorijama (50). Prema navedenom, čini se da razvoj kroničnih bolesti u osoba s poremećajem u fetalnom razvoju nije posljedica samo aditivnog efekta nepovoljnih utjecaja u pojedinim stadijima rasta i razvoje već da više ovisi o različitim razvojnim putovima koji su usmjereni vanjskim utjecajima tijekom razvoja što onda određuje vulnerabilnost organizma prema onome što slijedi kasnije u životu (16).

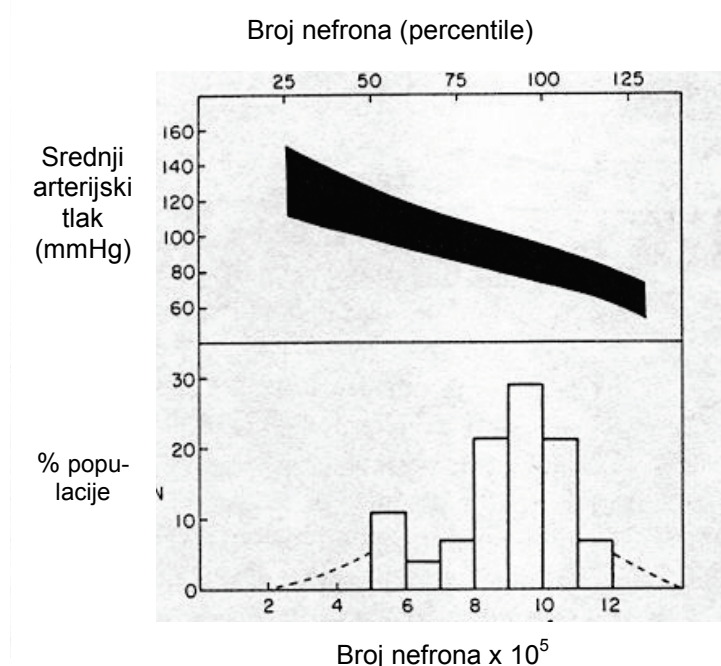
### **2.1.2. Fetalni razvoj i utjecaj na bubrežnu strukturu i funkciju u kasnijem životu**

#### **2.1.2.1. Porodna težina, broj nefrona i veličina glomerula**

Broj glomerula u zdravom ljudskom bubregu varira, ovisno o različitim studijama i metodama brojenja, od 200 000 - 1 800 000, a najčešće se spominje prosječno od 600 000 do 1 200 000 (slika 2). U studiji 37 odraslih osoba iz Danske prosječni broj nefrona kretao se oko 600 000 (331 000-1 424 000) (51). U drugoj studiji na 78 odraslih osoba iz SAD i Australije srednja vrijednost kretala se oko 800 000 (228 441 – 1 825 380) (52). Bez obzira na veliku varijabilnost u broju glomerula u ovim studijama dva opažanja se nisu razlikovala: broj nefrona je bio niži u osoba s niskom porođajnom težinom a volumen glomerula je bio obrnuto proporcionalan s brojem glomerula. Taj nalaz govorio je u prilog

tvrdnji da veći glomeruli mogu biti znak kompenzatorne hiperfiltracije i hipertrofije u osoba s manjim brojem nefrona (52, 53). Hoy i sur su pokazali da ukupni volumen glomerula (kao pokazatelj ukupne filtracijske površine) nije različit između grupa s različitim brojem nefrona i porodnih težina (54). To opažanje ukazuje da ukupna filtracijska površina može u početku biti održana ali na račun glomerularne hipertrofije što je prediktor loše prognoze bubrežne funkcije (55). Danas je dokazna i direktna ovisnost broja glomerula o porodnoj težini tako da je nađen porast od oko 250 000 glomerula za svaki kilogram porasta porođajne težine (54, 56).

Slika 2. Distribucija broja nefrona i arterijskog tlaka u općoj populaciji (65).



#### 2.1.2.2. Niska porodna težina i smanjen broj nefrona

Niskom porodnom težinom smatramo porodnu težinu ispod 2500 grama. Ona može biti rezultata intrauterinog zastoja u rastu (IUGR) ili preranog poroda (< 37 tjedna trudnoće). Niska porodna težina povezana s IUGR obično je pokazatelj intrauterinog stresa u kasnijoj fazi trudnoće dok niska porodna težina povezana s preranim porodom može biti odgovarajuća trajanju trudnoće ali niska u usporedbi s normalnom, terminskom trudnoćom. Niska porodna težina povezana s IUGR pokazuje najčvršću povezanost s kroničnim bolestima u odrasloj dobi (57).

Niska porodna težina pokazuje povezanost s manjim brojem nefrona u eksperimentalnim uvjetima i na humanom modelu. Indukcija nastanka IUGR zbog smanjivanja unosa bjelančevina, rezultirala je smanjim brojem nefrona u štakora (58). Također smanjen

broje nefrona opažen je i u drugim eksperimentalnim modelima kao što su smanjen unos kalorija i ligacija uterine arterije (59, 60). Smanjen broj nefrona nađen je kod štakora kako u spontano nastaloj niskoj porodnoj težini tako i u induciranoj (61). Rezultati eksperimentalnih modela bili su u skladu s nalazima humanih studija. Tako su Hinchcliffe i sur. našli da je broj nefrona niži u djece koja su umrla u prvoj godini života ili su bila mrtvorođena nakon intrauterinog zastoja u rastu u usporedbi s djecom rođenom primjerene težine za gestacijsku dob (62). Manalich i sur. su također pokazali da je broj nefrona manji u novorođenčadi rođene nakon intruterinog zastoja u rastu ali i da takvi nefroni imaju veći volumen (53). Slični rezultati su nađeni u odraslih osoba i nisu se razlikovali prema spolu (56). Studije koje su istraživale uzroke visoke prevalencije bubrežne bolesti u populaciji Australskih Aboriđina, populacije koja tradicionalno rađa djecu niske porodne težine, nađen je smanjen broj i povećan volumen glomerula u usporedbi s bjelačkom populacijom Australije (63). Također, važno je napomeniti da normalna porodna težina ne znači istodobno i normalan broj nefrona jer pojedine osobe rođene normalne porodne težine mogu imati smanjen broj nefrona (64).

U kliničkom istraživanju razvoj bubrega praćen je ultrazvukom a rezultati su bili slični gore navedenim histomorfometrijskim studijama. Konje i suradnici su opazili da je rast bubrega usporen u trećem trimestru kod fetusa malenih za gestacijsku dob. Njihovi bubrezi su bili normalne dužine ali tanji od burega fetusa bez zastoja u rast što može upućivati na smanjen broj nefrona (66). Da ultrazvučno određivanje veličine, odnosno volumena bubrega može poslužiti kao aproksimacija broja nefrona pokazano je u nizu istraživanja: prvo je u anatomske studijama pokazano da broj nefrona u bubregu korelira s veličinom odnosno volumenom organa. Tako su Nyenagaard i sur. na uzroku od 37 autopsijskih dobivenih bubrega pokazali da broj nefrona značajno korelira s veličinom i težinom bubrega (51). McLachlan i sur. su na 32 humana bubrega pokazali da dimenzije bubrega koreliraju s brojem glomerula (67). Radovi koji proučavaju pouzdanost UZV-a u mjerenju bubrega nedvojbeno se slažu da je UZV brza, pouzdana i jednostavna metoda u određivanju veličine organa (68-70). Kao što je ranije navedeno, više autora je naglasilo pouzdanost ultrazvučno određenog volumena bubrega. Emmamian i sur. su ga nazvali najtočnijom mjerom veličine bubrega (71). Jones i sur. smatraju da je volumen bubrega izračunat elipsoidnom formulom dovoljno točan za kliničku uporabu (72). Solvig i sur. su potvrdili dobru korelaciju in vitro određenog volumena bubrega ultrazvukom i stvarne veličine organa (73).

Osim što je opažen strukturni poremećaj bubrega koji rezultira smanjenim brojem nefrona kod osoba rođenih s niskom porodnom težinom, pokazano je i da niska porodna težina može rezultirati oštećenjem i poremećajem bubrežne funkcije. U studijama na Australskim Aboriđinima albumin/kreatin omjer je negativno korelirao s porodnom težinom (13). Proučavajući progresiju renalne bolesti na uzorku populacije s

niskom porođnom težinom, Hoy i sur. našli su povezanost niske PT s manjom težinom i ultrazvučno određenim volumenom bubrega te većim rizikom razvoja bubrežne bolesti (74). Slična opažanja su iznijeli i Spencer i Singh (75, 76).

#### 2.1.2.3. Uzroci smanjenog broja nefrona u osoba s poremećajem u fetalnom razvoju

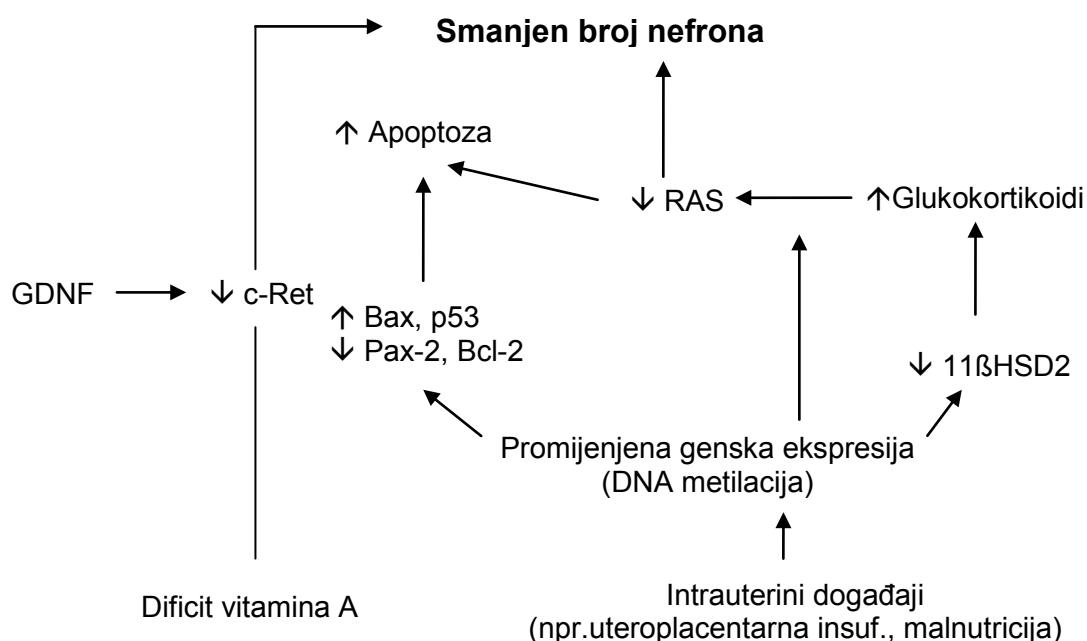
Razvoj bubrega je složen proces koji uključuje precizno kontroliranu ekspresiju određenih gena i ravnotežu između proliferacije stanica i apoptoze (77). Nefrogeneza kod ljudi počinje u 8 tjednu trudnoće i traje do 36 tjedna. Prema istraživanjima više autora veći dio nefrogeneze se odvija u zadnjih 6-8 tjedana gestacije a različiti nepovoljni utjecaji koji djeluju u tom periodu imaju za posljedicu zastoj u rastu što rezultira smanjenim brojem nefrona. Nefrogeneza završava do 36. tjedna i nakon toga nema formiranja novih nefrona (62). Histomorfološka analiza u 56 vrlo rano rođene djece pokazala je ipak kratku postnatalnu nefrogenezu. Međutim stvoreno je manje glomerula a glomerulogeneza je prestala nakon 40 dana (60). Mehanizmi zbog kojih dolazi do neadekvatne nefrogeneze u uvjetima intrauterinog zastoja u rastu još uvijek nisu u cijelosti poznati. Najviše se istražuju: smanjen unos proteina kod majki, regulacija apoptoze u bubregu, uloga renin-angiotenzin sustava i telomera kao i ostali celularni mehanizmi o koji su zbirno prikazani na slici 3.

##### *Smanjen unos bjelančevina*

Smanjen unos bjelančevina tijekom trudnoće kod majke je široko korišten model u eksperimentalnih životinja za proučavanje nastanka neadekvatne nefrogeneze. Dokazano je da ženke štakora hranjene nisko proteinskom dijetom imaju mladunčad niže porođajne težine s manjim bubrezima koji sadrže reducirani broj nefrona (78). Međutim, nisu svi tipovi proteinske dijetete isti. Opaženo je da različiti tipovi imaju i različite razulate. Tako je nađeno da određene aminokiseline kao što su metionin i glicin imaju veći učinak na nefrogenezu nego ostale aminokiseline. Ti učinci su vjerojatno posredovani promjenama metilacije DNA (epigenetski način regulacije genske ekspresije) i ekspresije gena (79).

Interesantno je i opažanje da se zbog deficita bjelančevina u prehrani aktivira u fetusa tzv *gas6* gen ("growth retarding gene") čija maksimalna ekspresija korelira sa nedostatnom nefrogenezom (77). Također, proteinska restrikcija u drugoj polovici trudnoće štakora vodila je ka niskoj porođnoj težini, smanjenom broju glomerula i povećanoj apoptozi stanica glomerula i tubula (44).

Slika 3. Potencijalni mehanizmi kojima nepovoljni intrauterini uvjeti dovode do smanjenog broja nefrona -modificirano prema ref (57).



GDNF-glial derived neurotrophic factor; RAS-renin angiotenzin sistem; 11βHSD2 – 11β-hidroksisteroid dehidrogenaza tip 2; Pax2; Bcl-2 – antiapoptotični čimbenici; Bax, p53 – proapoptotični čimbenici; c-Ret- receptor tirozin kinaze

### *Regulacija apoptoze*

Više je studija pokazalo važnost regulacije apoptoze tijekom razvoja bubrega (80, 81). U životinjskim modelima intrauterini zastoj u rastu je povezan s većim nivoom apoptoze bubrežnih stanica zbog smanjivanja bubrežnih progenitorskih stanica (82). Mogući mehanizam je smanjivanje antiapoptotičnog čimbenika (Pax-2 ili Bcl-2) a porast proapoptotičnih čimbenika (npr Bax i p53) (83). Slično proteinskoj restrikciji i uteroplacentarna insuficijencija može dovesti u eksperimentalnih životinja do smanjenog broja nefrona i porasta broja apoptotičnih stanica. Te promjene s bile povezane s većom ekspresijom gena za proapoptotične čimbenika (83). Interesantno je opažanje i povezanosti albuminurije s polimorfizmom p53 koje pruža dodatni dokaz o mogućoj ulozi apoptoze u fetalnom programiranju broja nefrona (84).

### *Renin-angiotenzinski sustav*

Sve komponente renin-angiotenzinskog sustava igraju bitnu ulogu u razvoju bubrega i nefrogenezi (85). Za angiotenzin II je dokazano da povećava ekspresiju Pax-2 gena – proces koji je vjerojatno važan u razvoju bubrega. U štakora s intrauterinim zastojem u rastu renin-angiotenzinski sustav je suprimiran što dovodi do smanjene ekspresije Pax-2 gena i povećavanja apoptoze što rezultira smanjenom nefrogenezom

(86). Također, dokazana je negativna interakcija između glukokortikoida i intrarenalnog renin-angiotenzinskog sustava – jer povećana razina glukokortikoida smanjuje aktivnost renin-angiotenzinskog sustava u bregu fetusa (87).

#### *Glukokortikoidi*

U normalnim uvjetima fetus je zaštićen od prevelike količine majčinih glukokortikoida aktivnošću placentalnog enzima 11 $\beta$ hidroksisteroid dehidrogenaze tip 2 (11 $\beta$ HSD2). Ovaj enzim konvertira kortizol u kortizon dopuštajući da manje od 20% majčinih glukokortikoida dođe u fetalnu cirkulaciju (57). Izloženost majke većoj količini glukokortikoida tijekom trudnoće ili steroidu na kojeg ne djeluje 11 $\beta$ HSD2 rezultira smanjenom porođnom težinom, smanjenim brojem nefrona i hipertenzijom (88). Slični učinak opažen je i kod niske aktivnosti 11 $\beta$ HSD2 kako u eksperimentalnih životinja i ljudi (89). Također, isti efekt niske aktivnosti 11 $\beta$ HSD2 opažen je i kod niskoproteinske djeteta dobro proučenom eksperimentalnom modelu izazivanja zastoja u fetalnom rastu (90).

#### *Telomere*

Telomere predstavljaju repetitivne DNA sekvence (TTAGGG)<sub>n</sub> koje se nalaze na krajevima kromosoma a uključene su u stabilizaciju kromosoma i zaštitu gena smještenih u subtelomeričnim regijama gdje se nalaze geni važni za funkciju stanice. Svakom diobom stanice dolazi do progresivnog skraćivanja telomera zbog nemogućnosti telomerase (DNA polimeraze) da u cijelosti dovrši replikaciju krajeva kromosoma (91). Početna dužina telomera u ljudi nakon začeća se kreće oko 12-15 Mb. Nakon određenog broja dioba, stanica se prestaje dijeliti što se dovodi u vezu s dosizanjem određene kritične dužine telomera oko 2-5 kb u jednog ili više kromosoma (92). U većine organskih sustava stanice se stalno dijele i obnavljaju u zdravlju. U bolesti je taj proces još i brži kao odgovor na ozljedu. Zato se misli da je jedna subpopulacija stanica – tzv tkivnih matičnih stanica zadržana i u odrasloj dobi. Prema tome, integritet organa tijekom života ovisi o broju dijeljenja stanica organa, odnosno rastu tijekom fetalnog razdoblja, o broju dioba stanica u postnatalnom periodu u zdravlju i bolesti, brzini skraćivanja telomera prilikom tih dioba stanica i djelovanju mehanizama zaduženih za održavanje integriteta telomera. Svi ti procesi specifični su za svaki organ posebno a mogu biti ozbiljno narušeni suboptimalnim intrauterinim razvojem i postnatalnim nadoknadnim rastom (77). U epidemiološkim studijama utvrđeno je da dužina telomera negativno korelira s incidencijom kardiovaskularnih bolesti i bubrežnim oštećenjem (93). U eksperimentalnim modelima, štakori koji su imali intrauterini zastoj u rastu imali su kraći životni vijek i kraće telomere od kontrolne grupe koja nije imala intrauterini zastoj u rastu (94). Nadoknadni rast tijela kao i pojedinih organa uključuje i procese hiperplazije i hipertrofije. Svaki od tih procesa može imati različit učinak na integritet telomera i

stanični život, osobito hiperplazija, u odsutnosti enzima telomerase, može vrlo brzo dovesti do kritičnog skraćivanja telomera u kulturi bubrežnih stanica. Takve stanice onda imaju vrlo limitiranu mogućnost odgovora na eventualno bubrežno oštećenje kasnije u životu (77). Premda do sada nisu nađene kraće telomere u novorođenčadi s niskom porođnom težinom, od interesa bi bilo pratiti njihovu dinamiku skraćivanja u kasnijem životu osobito u osoba koje imaju ubrzani nadoknadni rast jer bi kod njih očekivali brže skraćivanje i s time ubranu apoptozu i smanjenu funkcionalnost organa uz nemogućnost adekvatnog staničnog odgovora na ozljedu (95). Postoje i druge teorije o ulozi skraćivanja telomera koje mogu biti od značenja za bubrežnu funkciju kao što su modulacija genske ekspresije u subtelomernim regijama gena koji su uključeni u transport natrija i sl (96).

#### *Ostali celularni i molekularni mehanizmi*

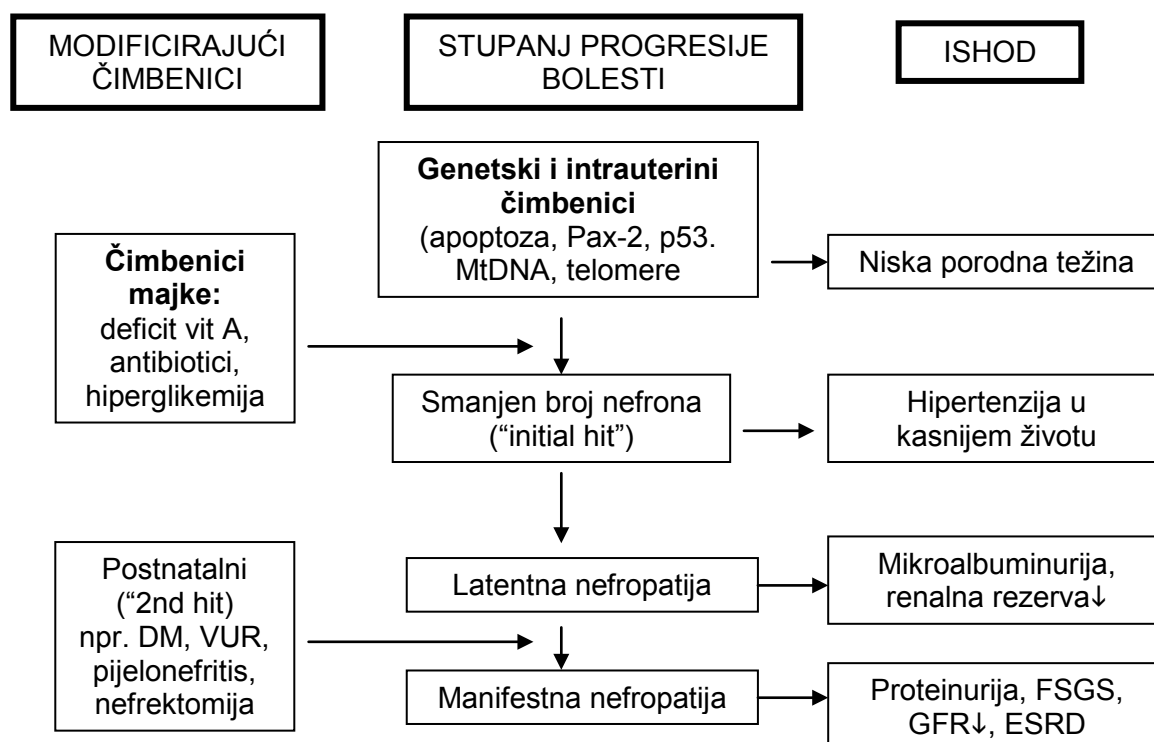
Neurotropni čimbenik glijalnih stanica (GDNF – gliac cell line-derived neurotrophic factor) je ključni faktor u inicijaciji bubrežnog razvoja na koju utječe putem receptor-tirozin kinaze (Ret). U eksperimentalnom modelu je pokazano da miševi homozigoti za nedostatak GDNF imaju renalnu disgenezu dok heterozigoti oko 30% manje nefrona te razvijaju glomerulomegalije i spontanu hipertenziju (97). Zanimljivo je da vitam A može povećati ekspresiju Ret i na taj način spriječiti insuficijentnu nefrogenezu što može biti jedan od patofizioloških mehanizama kojim neadekvatna doprema hranjivih tvari u fetusu utječe na broj nefrona (98). Također, opaženo je da disfunkcija mitohondrija u bubrežnim stanicama dovodi do hipertenzije i kroničnog zatajivanja bubrega (99). U štakora je pokazano da intrauterini zastoj u rastu uzrokuje disfunkciju mitohondrija što može dovesti do smanjenog broja nefrona i posljedičnog razvoja hipertenzije i bubrežne bolesti (100).

#### 2.1.2.4. Niska porođna težina, smanjen broj nefrona i kronična bubrežna bolest

Povezanost neadekvatnog intrauterinog razvoja, smanjenog broja nefrona i razvoja hipertenzije i bubrežne bolesti prvi je opisao Brenner 1988. g. a temeljila se na više kliničkih opažanja. Bolesnici koji boluju od kongenitalne oligomeganeftonije ili osobe koje su donirale bubreg ili im je odstranjena veća količina bubrežne mase imaju veću učestalost hipertenzije i bubrežne bolesti u kasnijem životu (65, 101). Interesantni rezultati su nađeni u transplantiranih bolesnika. Naime manji broj nefrona u transplantiranom bubregu može imati ulogu u kroničnom zatajivanju transplantata osobito ako veličina transplantiranog bubrega, odnosno broj nefrona nije prilagođen primatelju. U prilog ovoj tvrdnji idu nalazi više studija koje su pokazale da učestalost

zatajivanja grafta u trogodišnjem periodu nakon transplantacije veća ako je transplantiran bubreg od žena, djece mlađe od 3 godine ili osobe starije od 60 godina (65). U istraživanju 31515 kadaveričnih bubrega, zakazivanje grafta bilo je povezano s dobi donora, spolom i površinom tijela primatelja (102, 103). Transplantirani bubreg u primatelja koji je imao preko 100 kg bio je povezan s nižom stopom preživljavanja presatka (103). Ova klinička opažanja su u skladu s eksperimentalnim podacima gdje je opisana važnost broja nefrona u razvoju kronične nefropatije presatka (104). Navedeno govori u prilog važnosti čimbenika povezanih s brojem nefrona u donora (donator dijete ili starija osoba, transplantacija ženskog bubrega u muškog primatelja ili povećane potrebe primatelja kao što je u pretilih bolesnika) koji igraju značajnu ulogu u gubitku transplantiranog bubrega. Tome također govori u prilog tvrdnja da je broj nefrona važan čimbenik u preživljavanju transplantiranog ali i nativnog bubrega. Povećana prevalencija kronične bubrežne bolesti u odraslih koji su bili rođeni s niskom porodnom težinom može se objasniti razvojnim podrijetlom nastanka kroničnih bolesti. Naime, osobe sa intrauterinim zastojem u rastu započinju život sa smanjenim brojem nefrona što ih čini osjetljivima na razvoj manifestne bubrežne bolesti u slučaju druge bolesti (npr dijabetes,) ili bubrežnog oštećenja u kasnijem životu. Ako se uzme u obzir i dodatno opterećenje nefrona tijekom ubrzanog nadoknadnog rasta kada se javljaju povećani metabolički zahtjevi na već u startu smanjen funkcionalni kapacitet organa onda je izgled razvoja bubrežne bolesti još veći (slika 4) (77).

Slika 4. Niska porodna težina i progresija prema bubrežnoj bolesti u odrasloj dobi (77).

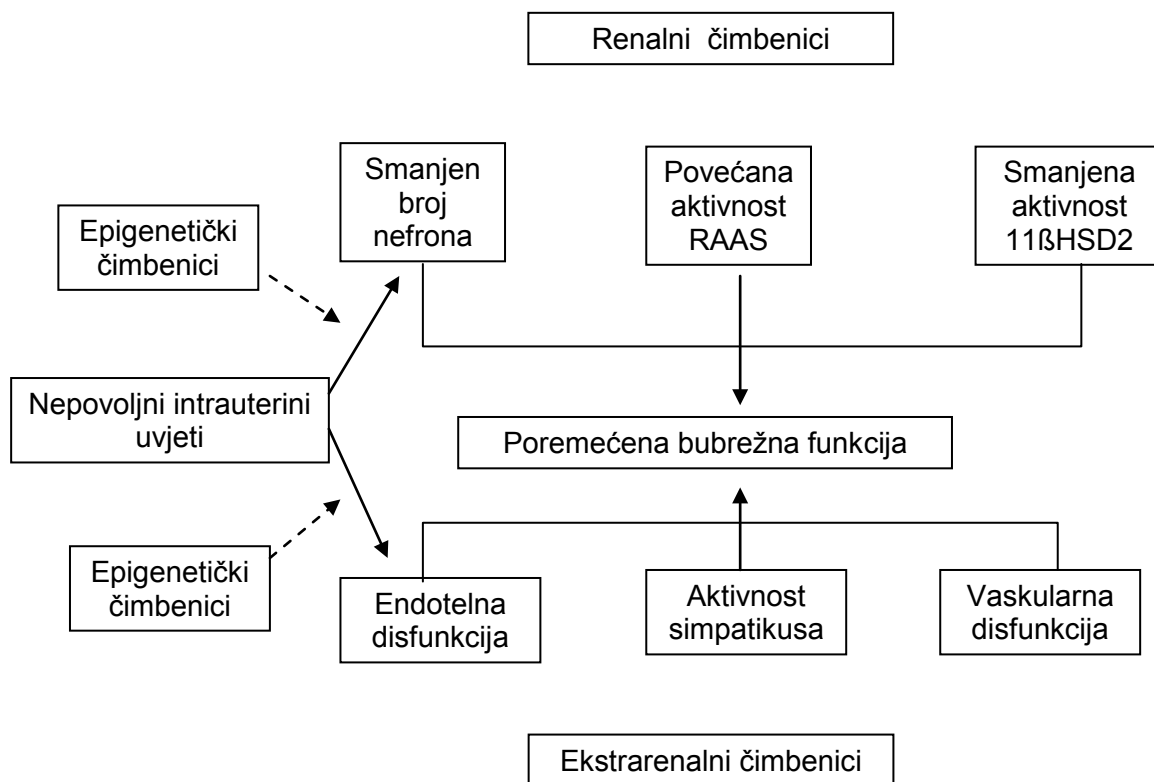


Dokazana je povezanost smanjenog broja nefrona s nastankom hipertenzije i kronične bubrežne bolesti i u eksperimentalnim modelima a patofiziološki gledano uzrok barem dijelom leži u glomerularnoj hiperfiltraciji i hipertrofiji (105). Smanjena masa nefrona ima za posljedicu prilagodbu preostalih nefrona hipertrofijom kako bi smanjili gubitak bubrežne funkcije. Posljedično, javlja se hiperfiltracija u svakom funkcionirajućem nefronu. Ta hiperfiltracija nije bez posljedica jer se odvija pod povećanim intraglomerulskim tlakom koji s vremenom oštećuje stijenku kapilara glomerula a što je dokazano da dovodi razvoja proteinurije, fokalne segmentalne glomeruloskleroze i progresivnog propadanja bubrežne funkcije (105). Brža progresija bolesti opažena je u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom, IgA nefropatijom, membranskim glomerulonefritisom kao i kroničnim pijelonefritisom ako su bili rođeni s niskom porodnom težinom (57). Lackland i sur su pokazali da je rizik terminalnog bubrežnog zatajivanja 1,4x veći u osoba rođenih lakših od 2500 grama u usporedbi s osobama rođenim s normalnom porodnom težinom (106). U velikoj Nord Trondelag Health (HUNT 2) Study na 7457 odraslih, zdravih sudionika u dobi od 20-30 godina opažena je ovisnost renalne funkcije o porodnoj težini. Kod muškaraca je OR za nisko-normalni klirens kreatinina ( $<100$  ml/min) bio 1,66 (95% CI 1,16-2,37) ako su ispitanici rođeni maleni za gestacijsku dob ( $< 10$ . percentile za gestacijsku dob) i 2,40 (95% CI 1,46-3,94) ako su rođeni vrlo maleni za gestacijsku dob ( $< 3$ . percentile za gestacijsku dob). Slični rezultati su opeženi i u žena (107). Za razliku od HUNT2 studije, Li i sur su našli da je niska porodna težina povezana s kroničnom bubrežnom bolesti samo u muškaraca (108) dok je povezanost s blagim poremećajem renalne funkcije prisutna u oba spola no povezanost je slabija u žena (107).

Nedavno je publicirana i velika metaanaliza koja je obuhvatila 31 studiju o utjecaju niske porodne težine na rizik razvoja bubrežne bolesti na ukupno 49376 ispitanika koja je pokazala da se rizik razvoja albuminurije u osoba s niskom porodnom težinom kreće oko 1,81 (95% CI 1,19-2,77), rizik razvoja kronične bubrežne bolesti 1,73 (95% CI 1,44-2,08) a progresije u ESRD 1,58 (95% CI 1,33-1,58). Zaključak autora je bio da je niska porodna težina povezana s povećanim rizikom razvoja bubrežne bolesti tijekom života. No važno je tu napomenuti da su u studiju uzeti u ozir samo termniski porodi kao što je bio slučaj i u HUNT 2 studiji (109). Premda uvjerljivi epidemiološki podaci govore u prilog povezanosti neadekvatnog intrauterinog razvoja i bubrežnog oštećenja u kasnijem životu postoje rezultati koji se ne slažu u potpunosti s navedenim. Naime, smanjen broj nefrona vjerojatno igra značajnu ulogu u predisponiranju osobe nastanku hipertenzije i/ili bubrežne bolesti u kasnijem životu. No niska porodna težina nije uvijek indikator niskog broja nefrona kao što niti broj nefrona nije vjerojatno jedini čimbenik koji dobarinosi nastanku hipertenzije i bubrežne bolesti. Eksperimentalni podaci govore u prilog važnosti

tubuloglomerularnog „feedback-a“ kao i kompenzatornih mehanizama u bubregu no tu su potrebne daljnje studije radi razjašnavanja točne uloge navednih mehanizama (110). Potencijalni renalni i ekstrarenalni mehanizmi uključeni u fetalno programiranje renalne funkcije prikazani su zbirno na slici 5.

Slika 5. Potencijalni renalni i ekstrarenalni mehanizmi uključeni u fetalno programiranje renalne funkcije (111).



### 2.1.3. Fetalni razvoj i utjecaj na visinu arterijskog tlaka u kasnijem životu

Arterijska hipertenzija je heterogeni poremećaj čiji nastanak određuju brojni genski i vanjski čimbenici koji su različito izraženi kod različitih bolesnika s arterijskom hipertenzijom. U njemu se isprepliću razni metabolički (dislipidemija, inzulinska rezistencija, centralna debljina, promjene simpatikusa i renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i dr.) i strukturni poremećaji (poremećaj proliferacije i pregradnje stanica glatkih mišića krvnih žila, poremećaj transporta elektrolita na razini membrana stanica bubrega i krvnih žila i dr.) koji rezultiraju ubrzanom aterosklerozom i disfunkcijom ciljnih organa (1). Ova interakcija nasljednih i okolišnih čimbenika započinje već tijekom intrauterinog života i poznata je pod nazivom „razvojno programiranje bolesti“ - tzv Barkerova hipoteza (25). Razvoj hipoteze opisan je u poglavlju 2.1.1.

Povezanost niske porodne težine i arterijske hipertenzije u odrasloj dobi prvi je opisao Gennser 1988.g. koji je na skupini od 104 ispitanika u dobi od 28 godina našao 3,6x veći rizik nastanka povišenog dijastoličkog tlaka u onih rođenih s niskom porodnom težinom (112). Od tada je publicirano mnogo radova a velike metaanalize na preko 400 000 ispitanika svih dobnih skupina, našle su inverznu povezanost arterijskog tlaka i porodne težine i to u prosjeku za svaki kilogram porasta porodne težine smanjenje sistoličkog tlaka za 1-2 mmHg (113, 114). Na prvi pogled to može izgledati zanemarivo, no treba imati na umu rezultate Lewingtona i sur koji su pokazali u meta-analizi 61 studije na više od milijun odraslih ispitanika da sniženje sistoličkog tlaka za 2 mmHg dovodi do sniženja rizika mortaliteta od ishemijske srčane bolesti za 7% i 10% sniženje rizika mortaliteta od CVI-a (115). Ako se gleda spolna raspodjela, negativna povezanost niske porodne težine i hipertenzije je prisutna u oba spola (116). No, postoje određene razlike po spolu u odnosu na fetalni inzult. Obrnuta povezanost porodne težine i kardiovaskularne bolesti je veća za donje percentile porodne težine u žena (117). U mlađih ispitanika, opažena je povezanost niske porodne težine i arterijskog tlaka koji je bio viši u muškog spola uz povećanu vaskularnu rezistenciju (118).

Premda je s epidemiološke strane povezanost dokazana, potencijalni patofiziološki mehanizmi se intenzivno istražuju kako na eksperimentalnom tako i na humanom modelu.

#### 2.1.3.1.Dokazi u humanim studijama

Povezanost porodne težine i nastanka hipertenzije u kasnijem životu može biti posljedica djelovanja fetoplacentarnih, nasljednih i čimbenika povezanih s majkom (77). Studija na blizancima na 653 ispitanika pokazala je važniju ulogu fetoplacentarnih čimbenika a manju nasljednih i čimbenika povezanih s majkom (119). Slične rezultate opisali su i Poulter i sur koji se također na blizanačkim parovima našli da su razlike u tlaku rezultat usporenog intrauterinog rasta (120) Međutim ne slažu se svi s navednim opažanjima. Christensen i sur i RG i sur našli su da genetski čimbenici imaju važniju ulogu u razvoju arterijske hipertenzije u osoba s niskom porodnom težinom (121, 122). Uloga bubrega, odnosno broja nefrona u nastanku hipertenzije osoba s niskom porodnom težinom tzv Brennerova hipoteza opisana je u poglavlju 2.1.2. Patofiziološka podloga navedenog zbivanja sastoji se u tome da je zbog manjeg broja nefrona smanjena ukupna glomerularna filtracijska površina što dovodi do retencije natrija čime se povećava volumen plazme i arterijski tlak što doprinosi glomerulosklerozi i daljnjem propadanju nefrona čime se zatvara "začarani krug" (65). U prilog navedenoj hipotezi govori studija Kellera i sur koji su uspoređivali broj i volumen nefrona u 10 ispitanika s esencijalnom hipertenzijom i 10 normotoničara stradalih u nesrećama i našli da je broj

nefrona u hipertoničara reduciran za 46%. Takođe je dokazano da je volumen glomerula obrnuto proporcionalan broju glomerula, no s obzirom na hipertrofiju, indikator je nepovoljnog ishoda (123).

Osim broja glomerula na humanom modelu pokazana je i uloga endotelne disfunkcije koja ima također značajnu ulogu u razvoju kardiovaskularnih bolesti i hipertenzije (124). Endotelna disfunkcija dovodi do vaskularne disfunkcije, odnosno povećane krutosti arterija (engl. arterial stiffness) koja može utjecati na visinu arterijskog tlaka u odrasloj dobi kod osoba koje su imale poremećaj fetalnog razvoja (125, 126). Krutost arterija je neovisni čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti (127). Također je i važan prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u osoba s esencijalnom hipertenzijom i kroničnom bubrežnom bolešću (127, 128). Osim kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, pokazalo se da postoji korelacija brzine pulsog vala (PWV) kao pokazatelja krutosti arterija i glomerulane filtracije čak i u normalnom rasponu bubrežne funkcije (129). Brojne studije su testirale hipotezu da nepovoljni intrauterini utjecaji dovode do povećane krutosti arterija što predisponira razvoju hipertenzije u kasnijem životu, no često su rezultati bili kontradiktorni (130). U osoba rođenih s niskom porodnom težinom opažena je endotelna disfunkcija već u mlađih zdravih osoba što govori u prilog da nepovoljni intrauterini uvjeti imaju učinak na angiogenezu i vaskularnu disfunkciju koja može prethoditi i doprinositi razvoju hipertenzije u kasnijem životu (131).

#### 2.1.3.2. Dokazi u eksperimentalnim modelima

Brojni čimbenici reguliraju fetalni rast: genetička predispozicija, hormoni, opskrba hranjivim tvarima i kisikom. Moduliranjem navedenih čimbenika u eksperimentalnim uvjetima moguće je izazvati različite stupnjeve i vrste neadekvatnog fetalnog razvoja a ovisno o vremenu i jačini inzulta ovisit će i adaptacijski mehanizmi koji mogu dovesti do strukturalnih i funkcionalnih promjena (124).

##### *Niska porodna težina i hipertenzija*

Opažanja epidemioloških studija o negativnoj povezanosti porodne težine i arterijskog tlaka potvrđena su i u eksperimentalnim istraživanjima. Neadekvatna opskrba fetusa hranjivim tvarima bilo zbog pothranjenosti majke, kalorijske ili proteinske restrikcije ili insuficijencije placente imala je za posljedicu nisku porodnu težinu potomaka i kasnije više vrijednosti arterijskog tlaka (43, 44). Također, pokazalo se važnim i vrijeme kao i opseg intrauterinog inzulta što su pokazali Langley i sur jer su vrijednosti arterijskog tlaka značajno korelirale s opsegom proteinske malnutricije i vremenom gestacije u kojem je ona primjenjena (132).

### *Smanjen broj nefrona*

Bubreg se smatra centralnim organom odgovornim za regulaciju arterijskog tlaka razvoj hipertenzije. U hipertoničara je zbog poremećene ekskrecije potreban veći perfuzijski tlak za izlučivanje iste količine natrija nego u normotenzivnih osoba (133). Uninefektomija tijekom nefrogeneze rezultira smanjenom glomerularnom filtracijom i hipertenzijom u štakora (134). Brojni pokusi na eksperimentalnim životinjama potvrdili su spomenuti slijed događaja. Skokov i sur našli su značajno, 14% smanjenje broja nefrona u spontano hipertenzivnih štakora prema kontrolnoj grupi (Wistar-Kyoto), a Helman i sur 19% manje glomerula u modelu PHR ("Prague hypertensive rat") (135, 136). Slično opažanje je nađeno i pri usporedbi hipertenzivnih MWF (Munich-Wistar-Fromter) sa normotenzivnim Wistar sojem štakora. Autori su našli da je razvoj hipertenzije i glomerularnog oštećenja u MWF soju bio povezan sa značajno manjim brojem nefrona (137). Također Black i sur nisu našli razliku u broju nefrona između spontano hipertenzivnih štakora i WKY kontrola u razdoblju prije razvoja hipertenzije, dok je nađen manji broj nefrona u spontano hipertenzivnih štakora u odrasloj dobi uz prisutnu hipertenziju (138). Nadalje, u prilog Barkerovoj hipotezi ide i vrijeme fetalnog inzulta jer je dokazano da proteinska restrikcija koja se dogodi uzadnjem trimestru gestacije štakora, kada se događa glavina nefrogeneze, dovodi do značajno manjeg broja nefrona u potomaka nego kad se ona dogodi u ranoj gestaciji prije početka nefrogeneze, rezultira s nastankom normalnog broja nefrona u potomaka (132). No, smanjenje broja nefrona zasigurno nije jedini uzročni čimbenik u nastanku arterijske hipertenzije čim više što je pokazano u eksperimentalnim istraživanjima da hipertenzija može nastati uz nisku porodnu težinu i bez smanjenog broja nefrona kao što može postojati snižen broj nefrona bez razvoja hipertenzije (110, 124).

### *Uloga renin-angiotenzinskog sustava (RAS)*

Renin-angiotenzinski sustav je važan regulatorni mehanizam arterijskog tlaka i tjelesnih tekućina kroz systemske i intrarenalne učinke angiotenzina. Također igra važnu ulogu u razvoju bubrega (85). Woods i Rasch su pokazali značaj RAS-a u nefrogenezi blokiranjem AT1 receptora što je rezultiralo smanjenim brojem nefrona, smanjenjem glomerularne filtracije i porastom arterijskog tlaka (139). Woods je također pokazao da kod štakora proteinska malnutricija kod majke ima za posljedicu snižavanje renina i angiotenzina II u tkivu bubrega potomaka što je rezultiralo nastankom manjeg broja nefrona, snižavanjem glomerularne filtracije i nastankom arterijske hipertenzije (140). Nastanak hipertenzije u tih eksperimentalnih životinja bio je popraćen sada hiperaktivnošću RAS-a kako su opazili Gilbert i sur jer su našli veću aktivnosti reninske aktivnosti plazme i dvostruko veću ekspresiju ACE enzima u bubrega uz značajan porast srednjeg arterijskog tlaka (141). Indirektan dokaz bila je i prevencija nastanka

hipertenzije u eksperimentalnih životinja s intrauterinim zastojem u rastu, nastale zbog proteinske malnutricije majki, davanjem ACE inhibitora. Nadalje promjene intrarenalnog angiotenzina II mogu igrati važnu ulogu u nastanku strukturnih promjena bubrega u razvoju u eksperimentalnom modelu intrauterinog zastoja u rastu dok je točna uloga različite ekspresije AT<sub>1</sub> i AT<sub>2</sub> receptora još dvojben (124).

#### *Uloga simpatičkog živčanog sustava*

Za povećanu simpatičku aktivnost se zna da može imati značajnu ulogu u patogenezi esencijalne hipertenzije (142). Kada su u pitanju osobe rođene s niskom porođnom težinom pojedini autori su našli povećanu aktivnost simpatikusa u odrasloj dobi (143) ali ne svi (144). U eksperimentalnim modelima puno je više dokaza koji govore o povećanoj simpatičkoj aktivnosti. Tako su Petry i sur i Simonetta i sur našli povećanu razinu noradrenalina u štakora s intrauterinim zastojem u rastu zbog proteinske malnutricije ili placentarne insuficijencije (145, 146). Kronična prenatalna hipoksija dovodi do simpatičke hiperinerinervacije i povećanog sadržaja norepinefrina u nadbubrežnoj žlijezdi (147), a dokazano je i da simpatička denervacija bubrega dovodi do normalizacije arterijskog tlaka u štakora s intrauterinim zastojem u rastu (148). Takav mehanizam je zasigurno značajan za bubrežnu funkciju jer simpatikus utječe na sintezu renina i posljedično retenciju soli (111).

#### *Uloga bubrežnih transportnih sustava za natrij*

Poremećaj ekspresije specifičnih transportnih sustava za natrij u tubulima bubrega može imati ulogu u fetalnom programiranju hipertenzije kod eksperimentalnih životinja čiji je fetalni razvoj bio poremećen redukcijom bjelančevina u hrani majke (90). Bertram i sur opazili su povećanu ekspresiju mRNA za  $\alpha$  i  $\beta$  podjedinicu Na-K ATPaze dok su Vehaskari i sur pokazali povećanu transkripciju i produkciju bjelančevina za dva važna transportna sustava za natrij: bumetanid osjetljiv Na-K-2Cl kotransporter u uzlaznom kraku Henleove petlje i tiazid osjetljiv Na-Cl kotransporter u distalnom zavijenom kanaliću. Aktivnost oba ova transportna sustava bila je povećana i prije razvoja hipertenzije što govori u prilog tvrdnji da poremećaji u gospodarenju natrijem zbog promjena u transportnim sustavima bubrežnih tubula mogu imati ulogu u nastanku hipertenzije uvjetovane fetalnim razvojem (44, 90). Međutim, mehanizam tog utjecaja nije posve jasan s obzirom na činjenicu da nije nađeno promjena u ekskreciji natrija u bazalnim uvjetima kod eksperimentalnih životinja koje su bile izložene proteinskoj malnutriciji (149).

### *Poremećaj hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine*

Intrauterini stres dovodi do povećane aktivnosti hipotalamo-hipofizno adrenalne osovine što rezultira povećanom količinom fetalnih glukokortikoida. Glukokortikoidi su potentni regulatori fetalnog rasta i razvoja zbog svojeg utjecaja na ekspresiju brojnih bjelančevima na molekularnoj i staničnoj razini (150). Kao što je ranije navedeno, fetus je tijekom intrauterinog razvoja relativno zaštićen od utjecaja vanjskih glukokortikoida enzimom placente 11 $\beta$ hidroksisteroid dehidrogenazom tip 2 (11 $\beta$ HSD2) koja konvertira kortizol u inaktivni kortizon. U prilog hipotezi o važnosti glukokortikoida u fetalnom programiranju govore i eksperimentalni podaci kojima je utvrđeno da izloženost egzogenim glukokortikoidima tijekom trudnoće ima za posljedicu nastanak arterijske hipertenzije u potomaka (88). Hipoksija kao i proteinska malnutricija smanjuje aktivnost 11 $\beta$ HSD2 u kulturi stanica (151). Također, izloženost vanjskim glukokortikoidima dovodi do smanjivanja broja nefrona, povećane bubrežne ekspresije AT<sub>1</sub> i AT<sub>2</sub> receptora i poremećaja tubularnih transportnih sustava za natrij (88). U zaključku se može reći da izloženost fetusa neprimjerenoj količini glukokortikoida može dovesti do strukturnih i funkcionalnih promjena koje u konačnici mogu voditi razvoju hipertenzije u kasnijem životu (124).

### *Uloga endotelne disfunkcije*

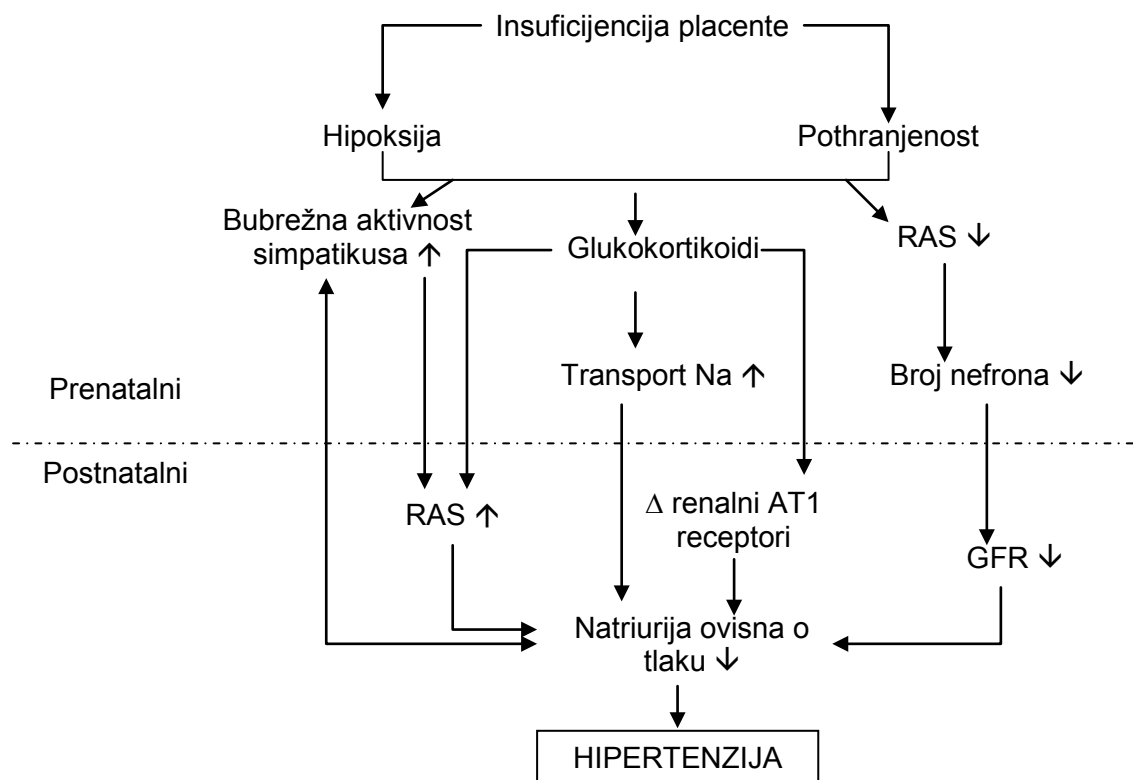
Kao što je ranije navedeno u poglavlju 2.1.3.1 nedakvatna endotelna funkcija je opažena u kliničkim studijama osoba s niskom porodom težinom a što je potvrđeno i u eksperimentalnim modelima. Payne i sur pokazali su inadekvatnu vaskularnu relaksaciju posredovanu dušičnim oksidom (NO) u hipertenzivnih štakora nakon intrauterinog zastoja u rastu uslijed kompromitirane uterine perfuzije (152). Na sličnom modelu Franco i sur su našli hipertenziju i neadekvatnu vaskularnu relaksaciju povezanu s niskom aktivnošću endotelne NO sintetaze (eNOS) dok su Williams i sur pokazali i smanjenu bioraspoloživost NO uz poremećenu vaskularnu relaksaciju (153, 154). Dakle izloženost nepovoljnim intrauterinim uvjetima u eksperimentalnih životinja dovodi do poremećaja u NO, aktivnosti eNOS i bioraspoloživosti NO i oksidativnom stresu što dovodi do endotelne disfunkcije i može pridonijeti razvoju hipertenzije u uvjetima nepovoljnog intrauterinog razvoja (124).

### *Spolne razlike u fetalnom programiranju hipertenzije*

Spolno specifičan odgovor na fetalni inzult opisan je i u eksperimentalnim studijama. Kao odgovor na umjerenu redukciju proteina u hrani tijekom gestacije, smanjen broj nefrona i povezanost s hipertenzijom opažena je samo u muških štakora dok je tek izrazito smanjenje unosa proteina kod majki imalo utjecaja na razvoj ženskih potomaka (58). Samo muška mladunčad su pokazala vaskularnu disfunkciju kao

rezultat fetalne hipoksije a također i povišeni tlak kao odgovor na placentalnu insuficijenciju (155-157). Prema ovim rezultatima muški spol predstavlja rizičniju skupinu za nepovoljne kardiovaskularne i renalne ishode od ženskog spola. Mali je broj studija istraživao mehanizme navedenih opazanja. Naglašena je uloga spolnih hormona s obzirom da je dokazana nepovoljna uloga testosterona u eksperimentalnim radovima gdje su nađene povišene vrijednosti nakon intrauterinog zastoja u rastu koje su korelirale sa vrijednostima arterijskog tlaka a u podlozi je vjerojatno bila modulacija renin-angiotenzinskog sustava (stvaranje angiotenzina 1-7 putem ACE2 puta) , dok je za estrogen dokazano obratno kao što je i dobro poznata njegova postnatalna kardioprotektivna uloga (156, 157). Potencijalni mehanizmi koji doprinose nastanku hipertenzije u eksperimentalnim modelima fetalnog programiranja zbirno su prikazani na slici 6 (124).

Slika 6. Potencijalni mehanizmi koji doprinose nastanku hipertenzije u eksperimentalnim modelima fetalnog programiranja (124).



## 2.1.4. Pokazatelji fetalnog rasta i predispozicija nastanku hipertenzije ili bubrežne bolesti u odrasloj dobi

### 2.1.4.1. Fetalni rast

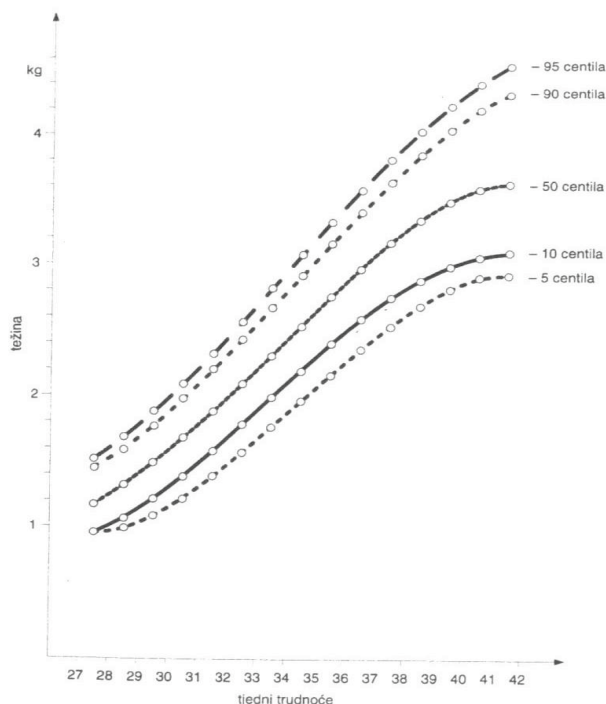
Čimbenici koji utječu na rast fetusa i uzroci smanjenog rasta mogu se podijeliti na majčine, fetalne i okolišne (tablica 1) (158). Pod normalnim rastom podrazumijeva se porod djeteta normalne težine za dob trudnoće što se prema međunarodnom konsenzusu strukovnih udruga smatra između 10 i 90. centile porodne težine za dob trudnoće. Ovisno o porodnoj težini i trajanju trudnoće osobe mogu biti podjeljene u one rođene primjerene porodne težine za gestacijsku dob (engl. AGA – appropriate for gestational age) ili smanjene porodne težine za gestacijsku dob (engl. SGA – small for gestational age) što znači da su rođene ispod 10. percentile porodne težine za gestacijsku dob bilo da su rođene prije termina (<37 tjedna trudnoće) ili u terminu (37-42 tjedna trudnoće) (159).

Tablica 1 Čimbenici fetalnog rasta i uzroci smanjenog rasta fetusa

| Čimbenici rasta                                                                                                                                               | Smanjeni rast                                                                                                                                                                  | Povećani rast                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Okolišni <ul style="list-style-type: none"> <li>• prehrana majke</li> <li>• O<sub>2</sub></li> <li>• teratogene nokse</li> </ul>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• gladovanje</li> <li>• boravak na visini</li> <li>• infekcije, radijacija</li> </ul>                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• povećana prehrana</li> </ul>                             |
| Majčini <ul style="list-style-type: none"> <li>• paritet</li> <li>• visina i težina</li> <li>• oksigenacija</li> </ul>                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• prvorotkinje</li> <li>• niske i mršave žene</li> <li>• pušenje, anemija, srčane i plućne bolesti</li> </ul>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• višerotkinje</li> <li>• visoke i pretile žene</li> </ul> |
| Uteroplacentarni <ul style="list-style-type: none"> <li>• uteroplacentarni krvotok</li> <li>• Anomalije placentacije</li> <li>• kronične infekcije</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EPH gestoze</li> <li>• Hipertenzija</li> <li>• Bolesti bubrega</li> <li>• Placenta previja</li> <li>• Virusne, bakterijske</li> </ul> |                                                                                                   |
| Fetalni <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spol</li> <li>• nasljeđe</li> </ul>                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ženski</li> <li>• kong.anomalije</li> </ul>                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• muški</li> </ul>                                         |

Preobilna prehrana u trudnoći dovodi do fetalne hipertrofije dok kod gladovanja nastaje hipotrofija. Visina i težina majke, njezin paritet i etnička pripadnost također određuju veličinu djeteta. Visoke i pretile žene rađaju težu djecu za razliku od niskih i mršavih. Dijete drugorotke je u prosjeku 200 grama teže nego prvorotke. Nadalje, velika važnost za rast fetusa leži u adekvatnom uteroplacentarnom protoku. Protok se povećava s oko 50 ml u 8. tjednu trudnoće do 700 ml na kraju trudnoće. Od 36. tjedna počinje fiziološka insuficijencija posteljice zbog suženja odnosno obliteracije krvnih žila resica i interviloznog taloženja fibrina što je popraćeno fiziološkim usporenejm rasta fetusa a javlja se negdje oko 38 tjedna trudnoće ( slika 7). Fetalni faktori koji igraju u logu u rastu su spol (muška djeca su u prosjeku 200 g teža od ženske), genetska osnova, hormonski i enzimatski profil itd. Poremećaj nasljedne osnove može dovesti do smanjenog rasta fetusa (158).

Slika 7 Krivulja centilnih vrijednosti fetalnog rasta u Zagrebu 1982.godine (158).



Procjena rasta fetusa obavlja se na temelju krivulja rasta analizom dovoljnog uzorka ričnih i prijerotčnih trudnoća za svaki tjedan trudnoće počevši od obično 27-29 tjedna izračunavanjem prosječnih vrijednosti sa standardnim devijacijama ili medijane i centilne vrijednosti težine i duljine novorođenčeta dobiju se standardi intrauterinog rasta djeteta. Vrijednosti se posebno računaju za za prvorotkinje i drugo-višerotkinje, za mušku i žensku djecu jer među njima postoje značajne razlike. Centilne vrijednosti težine novorođenčadi po rodnoći majke i spolu djeteta u Zagrebu 1982.g. korigirane za tekuće tjedne prikazane su tablici 2 (158).

Tablica 2. Centilne vrijednosti težine novorođenčadi po rodnosti majke i spolu djeteta u Zagrebu 1982.g. korigirane za tekuće tjedne (158).

| Tekući<br>tjedan          | Centile |      |      |      |      |      |                            |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------|---------|------|------|------|------|------|----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
|                           | 5       | 10   | 25   | 50   | 75   | 90   | 95                         | 5    | 10   | 25   | 50   | 75   | 90   | 95   |
| <i>Prvorotkinje muški</i> |         |      |      |      |      |      | <i>Prvorotkinje ženski</i> |      |      |      |      |      |      |      |
| 28                        | 940     | 960  | 980  | 1090 | 1280 | 1410 | 1450                       | 980  | 980  | 1060 | 1080 | 1270 | 1310 | 1320 |
| 29                        | 1000    | 1020 | 1090 | 1240 | 1430 | 1560 | 1570                       | 950  | 1010 | 1120 | 1210 | 1350 | 1410 | 1480 |
| 30                        | 1040    | 1110 | 1240 | 1410 | 1600 | 1730 | 1760                       | 980  | 1080 | 1220 | 1360 | 1470 | 1600 | 1670 |
| 31                        | 1120    | 1230 | 1400 | 1590 | 1780 | 1920 | 1970                       | 1060 | 1190 | 1360 | 1530 | 1640 | 1800 | 1890 |
| 32                        | 1240    | 1380 | 1590 | 1780 | 1980 | 2140 | 2210                       | 1180 | 1340 | 1530 | 1720 | 1850 | 2020 | 2120 |
| 33                        | 1380    | 1550 | 1780 | 1990 | 2190 | 2360 | 2460                       | 1340 | 1510 | 1710 | 1920 | 2070 | 2250 | 2370 |
| 34                        | 1540    | 1740 | 1990 | 2200 | 2410 | 2590 | 2710                       | 1530 | 1700 | 1910 | 2130 | 2310 | 2500 | 2620 |
| 35                        | 1730    | 1930 | 2200 | 2410 | 2630 | 2830 | 2970                       | 1730 | 1910 | 2120 | 2340 | 2560 | 2740 | 2880 |
| 36                        | 1920    | 2130 | 2410 | 2620 | 2850 | 3060 | 3230                       | 1930 | 2110 | 2330 | 2550 | 2800 | 2990 | 3130 |
| 37                        | 2120    | 2330 | 2610 | 2830 | 3070 | 3290 | 3480                       | 2140 | 2300 | 2530 | 2750 | 3030 | 3220 | 3360 |
| 38                        | 2320    | 2520 | 2800 | 3030 | 3280 | 3510 | 3710                       | 2330 | 2490 | 2720 | 2950 | 3240 | 3440 | 3580 |
| 39                        | 2520    | 2710 | 2980 | 3230 | 3480 | 3720 | 3920                       | 2450 | 2650 | 2890 | 3120 | 3420 | 3630 | 3780 |
| 40                        | 2700    | 2870 | 3130 | 3400 | 3670 | 3910 | 4100                       | 2640 | 2780 | 3030 | 3280 | 3560 | 3800 | 3940 |
| 41                        | 2860    | 3010 | 3270 | 3560 | 3840 | 4070 | 4250                       | 2740 | 2870 | 3140 | 3410 | 3650 | 3940 | 4070 |
| 42                        | 3090    | 3130 | 3370 | 3700 | 3990 | 4210 | 4360                       | 2790 | 2920 | 3200 | 3500 | 3690 | 4030 | 4150 |
| <i>Višerotkinje muški</i> |         |      |      |      |      |      | <i>Višerotkinje ženski</i> |      |      |      |      |      |      |      |
| 28                        | 1040    | 1070 | 1180 | 1270 | 1400 | 1440 | 1830                       | 1020 | 1040 | 1050 | 1200 | 1200 | 1250 | 1370 |
| 29                        | 1050    | 1100 | 1270 | 1360 | 1510 | 1570 | 1900                       | 1000 | 1060 | 1030 | 1280 | 1380 | 1460 | 1560 |
| 30                        | 1110    | 1170 | 1390 | 1490 | 1640 | 1740 | 2020                       | 1040 | 1130 | 1250 | 1400 | 1570 | 1670 | 1770 |
| 31                        | 1210    | 1290 | 1540 | 1650 | 1800 | 1930 | 2170                       | 1130 | 1240 | 1390 | 1560 | 1760 | 1890 | 2000 |
| 32                        | 1350    | 1440 | 1700 | 1820 | 1980 | 2140 | 2350                       | 1260 | 1380 | 1560 | 1740 | 1960 | 2110 | 2240 |
| 33                        | 1510    | 1610 | 1890 | 2020 | 2190 | 2370 | 2560                       | 1420 | 1560 | 1750 | 1940 | 2160 | 2340 | 2480 |
| 34                        | 1690    | 1810 | 2080 | 2230 | 2410 | 2610 | 2780                       | 1600 | 1750 | 1950 | 2150 | 2370 | 2570 | 2740 |
| 35                        | 1880    | 2020 | 2290 | 2450 | 2640 | 2860 | 3020                       | 1800 | 1950 | 2150 | 2370 | 2580 | 2800 | 2990 |
| 36                        | 2090    | 2230 | 2490 | 2670 | 2880 | 3120 | 3270                       | 2000 | 2160 | 2360 | 2600 | 2800 | 3040 | 3240 |
| 37                        | 2300    | 2450 | 2700 | 2900 | 3120 | 3370 | 3530                       | 2210 | 2370 | 2570 | 2820 | 3010 | 3280 | 3490 |
| 38                        | 2500    | 2660 | 2900 | 3110 | 3360 | 3630 | 3780                       | 2420 | 2570 | 2770 | 3030 | 3230 | 3520 | 3730 |
| 39                        | 2700    | 2850 | 3090 | 3320 | 3600 | 3880 | 4030                       | 2610 | 2570 | 2960 | 3220 | 3450 | 3770 | 3960 |
| 40                        | 2890    | 3030 | 3260 | 3510 | 3830 | 4120 | 4260                       | 2790 | 2910 | 3130 | 3390 | 3680 | 4020 | 4180 |
| 41                        | 3050    | 3180 | 3420 | 3680 | 4050 | 4340 | 4480                       | 2930 | 3040 | 3280 | 3540 | 3900 | 4270 | 4380 |
| 42                        | 3190    | 3290 | 3550 | 3820 | 4260 | 4540 | 4670                       | 3040 | 3130 | 3400 | 3650 | 4130 | 4530 | 4560 |

Novorođenčad koja su po paritetu i spolu lakša od 10. centile dogovorno se shvaćaju s usporenim rastom i nazivaju hipotrofična a novorođenčad iznad 90. centile hipertrofičnom. Eutrofična su između 10. i 90. centile. Osim prema centilnim krivuljama rast fetusa procjenjujemo i prema težini pri porodu: djecom niske porodne težine smatraju se sva djeca rođena ispod 2500 grama bez obzira na trajanje trudnoće, ispod 1500 grama vrlo niske porodne težine a ispod 1000 grama ekstremno niske porodne težine dok se prema trajanju trudnoće novorođenčad dijele na donošenu onu koja se rode nakon 37 navršenog tjedna trudnoće (259 dana) do 42 tjedna trudnoće (293 dana) od prvog dana posljednje menstruacije majke; nedonošeno dijete koje se rodi prije 37 tjedna trudnoće bilo da se radi o ranom prijevremenom porodu < 32 tjedna trudnoće ili

kasnom prijevremenom porodu 33-37. tjedna trudnoće dok je prenošeno preko 42 tjedna trudnoće.

Značenje usporenog rasta ploda (IUGR – intrauterine growth retardation) jest u povišenom perinatalnom morbiditetu i mortalitetu. Uzroci su brojni a najčešći je u razvijenim zemljama uteroplacentarna vaskularna insuficijencija, odnosno hipertenzija majke u oko 1/3 svih uzroka. Drugu trećinu čine nedovoljna prehrana majke, anemija, srčane greške infekcije fetusa ili placente te kongentalne anomalije dok trećina ostaje nepoznata. Prema izgledu novorođenčeta IUGR može biti simetričan dakle proporcionalno smanjene duljine i težine ili asimetričan – veće smanjenje težine od duljine. Asimetričan rast je najčešće posljedica uteroplacentarne vaskularne insuficijencije najčešće kod kasno nastalih EPH gestoza dok je simetrično usporen rast posljedica poremećene nasljedne osnove za rast ili dugotrajnog djelovanja štetne nokse – kronično gladovanje ili hipiksemija majke, kronična hipertenzija, rano nastale EPH gestoze, fetalne ili placentalne infekcije (159).

#### 2.1.4.2. Predispozicija nastanku hipertenzije i/ili bubrežne bolesti ovisno o pokazateljima fetalnog rasta

U epidemiološkim studijama najčešće korišteni parameter fetalnog rasta bila je (niska) porodna težina. Analizirana je njezina povezanost s nastankom arterijske hipertenzije, bubrežnom funkcijom i kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom bez da je bilo razjašnjeno je li niska porodna težina posljedica intruterinog zastoja u rastu ili preranog poroda kao dva glavna uzroka rađanja djece s niskom porodnom težinom (109, 113, 114). No porodna težina nije „okidač“ patofizioloških zbivanja sama po sebi već se treba smatrati relativno grubim pokazateljem promjena u organizmu fetusa koji dovode do poremećaja u razvoju i funkciji različitih organa i organskih sustava (160). Kada se gledao odvojeno utjecaj porodne težine i gestacijske dobi na visinu arterijskog tlaka dobiveni su suprotni rezultati. Siewert-Delle je pokazala na populaciji muškaraca srednje dobi da je arterijski tlak u odrasloj dobi povezan s različitim varijablama u različitim stadijima trudnoće. Tako je nađeno da samo u prerano rođenih osoba gestacijska dob pokazuje najveći utjecaj na vrijednosti arterijskog tlaka u odrasloj dobi dok je kod ispitanika rođenih u terminu najveći utjecaj na arterijski tlak imao indeks tjelesne mase u odrasloj dobi (161). Slične rezultate pokazali su i Evensen i sur koji su na populaciji 18-godišnjaka istražili učestalost kardiovaskularnih rizika nakon vrlo ranog poroda (< 32 tjedna) u usporedbi s ispitanicima s intrauterinim zastojem u rastu i kontrolnom grupom bez poremećaja u razvoju. Našli su da samo grupa vrlo rano rođenih s niskom porodnom težinom pokazuje više vrijednosti arterijskog tlaka dok navedena

povezanost nije nađena kod ispitanika s intrauterinim zastojem u rastu rođenih u terminu (162). Različite rezultate prikazali su Bonamy i sur na populaciji 6269 ispitanika rođenih između 1925. i 1949. godine. Prema registru hospitalno liječenih bolesnika od 1987 do 2006. godine za ispitanike je evidentirano jesu li imali hipertenziju. Nađena je negativna povezanost porodne težine i hipertenzije a glavni učinak je objašnjen intrauterinim zastojem u rastu dok nije nađeno povezanosti gestacijske dobi i hipertenzije (163).

Razultati također nisu konzistentni kada je istraživao utjecaj parametara fetalnog rasta na bubrežnu funkciju. U HUNT 2 studiji koja je istraživala utjecaj intrauterinog zastoja u rastu na bubrežnu funkciju procijenjenu klirensom kreatinina i MDRD formulom nađen je povećani rizik za blago oštećenje bubrežne funkcije ( $< 100$  ml/min) u muških ispitanika rođenih s malenom porodnom težinom za trajanje trudnoće. Slabija povezanost opažena je u žena (107). U prilog veće važnosti intrauterinog zastoja u rastu govori i studija Schmidt i sur gdje je nađeno da je stadij intrauterinog zastoja u rastu važniji prediktor renalne funkcije od porodne težine (164). Pojedini radovi pridaju veću važnost porodnoj težini a i preranom porodu kao markeru budućeg rizika za razvoj bubrežne bolesti, s obzirom na činjenicu da se glavina nefrogeneze odvija u zadnjem trimestru trudnoće i da nakon 36. tjedna trudnoće nema stvaranja novih nefrona (165). Tako su neki autori pokazali negativnu korelaciju porodne težine i mikroalbuminurije (13, 166), drugi negativnu korelaciju s intrauterinim zastojem u rastu (167) dok Johansen i sur nisu našli povezanost parametara fetalnog rasta s albumin/kreatinin omjerom u 545 danskih ispitanika srednje dobi (168).

Da bi dalje istražio utjecaj prematuriteta i intrauterinog zastoja u rastu na arterijski tlak i bubrežnu funkciju dizajnirana je POPS studija (Project of Prematures and Small for Gestational Age Infants) koja je pokazala 2,4x veću učestalost mikroalbuminurije u prematurne djece rođene malene za gestacijsku dob u usporedbi s prematurnom djecom rođenom primjerene porodne težine za gestacijsku dob kao i obrnutu korelaciju glomerularne filtracije i intrauterinog zastoja u rastu. Autori su zaključili da je stupanj intrauterinog zastoja u rastu važniji predskazatelj bubrežnog oštećenja od porodne težine ili trajanja gestacije (169). Kada je analiziran arterijski tlak u istoj skupini ispitanika nađena je veća prevalencija hipertenzije u mladim odraslim osobama niti IUGR niti porodna težina kao ni gestacijska dob nisu pokazivali povezanost s arterijskim tlakom (170). Nedostatak ovih studije bio je što prematurna djeca rođena s normalnom porodnom težinom nisu uspoređena s djecom bez poremećaja u fetalnom razvoju. To je učinjeno u radu Keijzer-Veen i sur. no konačni zaključci su bili limitirani malim brojem ispitanika (171, 172).

Proces „programiranja“ kroničnih bolesti započinje in utero ali svakako može biti moduliran i trajanjem trudnoće (161, 173) te načinom postnatalnog rasta i razvoja (174, 175). Među laganom i mršavom novorođenčadi, oni koji brzo rastu nakon 2. godine

starosti imaju veći rizik razvoja hipertenzije i kardiovaskularnih incidenata u odrasloj dobi od onih koji ostaju mršavi kroz djetinjstvo (175, 176). Novorođenčad s IUGR koja svoj rast nadoknade do 2 godine života imaju manju učestalost CVI u odrasloj dobi (160). Druga činjenica koja dovodi u pitanje rezultate epidemioloških studija od prije 40 godina je ta da je 50. percentila porodne težine u 36. tjednu iznosila 2,6 kg i da je značajan broj takve djece shvaćen kao da ima IUGR dok su u stvari ona bila tek nešto ranije rođena (160). U 6-godišnje djece i porodna težina i gestacijska dob su bile negativno povezane s arterijskim tlakom no u multivarijantnom modelu samo se porodna težina pokazala značajnom (177). S time se ne slaže više autora koji su pokazali da ne uzimanje u obzir gestacijske dobi može dati pogrešne rezultate. Johansson i Dalziel su pokazali da uzimanje u obzir porodne težine za gestacijsku dob ima različit učinak od analize same gestacije dobi per se kao rizičnog čimbenika za razvoj povišenog arterijskog tlaka i da trajanje trudnoće ima utjecaj na vrijednost arterijskog tlaka (178, 179). Studije na blizancima su dale određene odgovore na ova pitanja. Bergvall i sur su pokazali da porodna težina neovisno utječe na arterijski tlak bez obzira na genetičke i okolišne čimbenike s obzirom da blizanci imaju jednako trajanje trudnoće (180).

## 2.2. SVRHA RADA

U literaturi postoji veliki broj radova koji su dokazali povezanost niske porodne težine s arterijskom hipertenzijom i bubrežnim oštećenjem u odrasloj dobi. Međutim, niska porodna težina može nastati kao posljedica intrauterinog zastoja u rastu, preranog poroda ili njihove kombinacije. Relativni doprinos pojedinog od tih fetalnih inzulta kasnijem kardiovaskularnom i renalnom riziku nije razjašnjen. Prihvaćeno je mišljenje da intrauterini zastoj u rastu više utječe na razvoj kroničnih bolesti od preranog poroda per se. No u situaciji kada napredak medicine omogućava preživljavanje sve ranije rođene djece taj stav dolazi u pitanje. Takva djeca su češće izložena kortikosteroidnoj terapiji bilo prenatalno zbog maturacije pluća bilo postnatalno što može i samo po sebi povećavati kardiovaskularni rizik kako je objašnjeno u uvodu. Osim toga, ograničeni postnatalni kapacitet za rast, poznat u prerano rođene djece, može dodatno nepovoljno utjecati na mogućnost reparacije organa nakon ozljede i time dovesti do ranije manifestacije inicijalno smanjenog funkcionalnog kapaciteta organa i organskih sustava. Do sada su najduže studije praćenja takve djece bila zbog neurološkog razvoja ili praćenja respiratorne funkcije, dok se manje pažnje posvećivalo kardiovaskularnim, renalnim ili metaboličkim poremećajima. Ovo istraživanje dizajnirano je da istraži utjecaj intrauterinog zastoja u rastu na kardiovaskularni sustav i bubrežnu funkciju te eventualni daljnji nepovoljni utjecaj utjecaj preranog poroda u tih osoba s obzirom na činjenicu da se intruterini zastoj u rastu smatra najrizičnijim stanjem za razvoj kroničnih bolesti u odrasloj dobi. Stoga se očekuje da rezultat predloženog istraživanja bude korak dalje u razumijevanju pojedinih vrsta fetalnog inzulta, patofiziološke podloge i njegovih kardiovaskularnih, metaboličkih i renalnih posljedica u mladim odraslim osoba koje bez obzira što zbog svoje dobi nemaju visok rizik kardiovaskularnog incidenta nose brojne čimbenike rizika koji ih tijekom života predisponiraju razvoju bolesti. Također spoznaje iz ovog istraživanja mogle bi istaknuti osobe unutar populacije s poremećajem u fetalnom razvoju koje imaju najveći rizik za razvoj kardiovaskularne ili bubrežne bolesti i prema njima usmjeriti mjere prevencije, upozoriti na potrebu intenzivnije perinatalne skrbi i provođenje zdravih životnih navika već od najranije dobi kako bi se prevenirale kardiovaskularne i bubrežne bolesti koje se u ranoj fazi mogu kontrolirati već jednostavnim mjerama promjene načina života i spriječiti njihovo napredovanje ka manifestnoj bolesti u odrasloj dobi.

### 3. CILJEVI I HIPOTEZA

Hipoteza ovog istraživanja je da rizik kardiovaskularnog i bubrežnog oštećenja te metaboličkih poremećaja nije jednako izražen u svih osoba koje su imale intrauterini zastoje u rastu. Ovisi o trajanju gestacije i veći je što je trajanje gestacije kraće.

Glavni cilj istraživanja:

Istražiti postoje li razlike u arterijskom tlaku, parametrima bubrežnog oštećenja, metaboličkom profilu, volumenu bubrega (kao aproksimaciji broja nefrona) i krutosti arterija (kao pokazatelju vaskularne disfunkcije) u osoba s intrauterinim zastojem u rastu rođenih u terminu i osoba s intrauterinim zastojem u rastu rođenih prije termina a u usporedbi s osobama bez poremećaja u fetalnom razvoju.

Specifični ciljevi istraživanja:

1. istražiti imaju li osobe s intrauterinim zastojem u rastu veću učestalost kardiovaskularnih čimbenika rizika (arterijska hipertenzija, pretilost, povišene vrijednosti glukoze i urične kiseline u krvi, dislipidemija) od osoba bez poremećaja u fetalnom razvoju te da li se oni razlikuju ovisno o trajanju gestacije
2. istražiti imaju li osobe s intrauterinim zastojem u rastu veću učestalost subkliničkog oštećenja organa (albuminurija, hipertrofija lijeve klijetke, zadebljanje stijenke karotidnih arterija, povišen kreatinin, snižena GFR) od osoba bez poremećaja u fetalnom razvoju te da li se oni razlikuju ovisno o trajanju gestacije
3. istražiti postoji li razlika u brzini pulsnog vala i augmentacijskom indeksu kao pokazateljima vaskularne disfunkcije u osoba s intrauterinim zastojem u rastu u odnosu na osobe bez poremećaja u fetalnom razvoju te da li se mijenjaju ovisno o trajanju gestacije
4. istražiti postoji li razlika u volumenu bubrega (kao aproksimaciji broja nefrona) u osoba s intrauterinim zastojem u rastu u odnosu na osobe bez poremećaja u fetalnom razvoju, mijenja li se ovisno o trajanju gestacije
5. istražiti postoji li korelacija brzine pulsnog vala i volumena bubrega s kardiovaskularnim čimbenicima rizika i oštećenjem ciljnih organa u osoba s intrauterinim zastojem u rastu i da li se mijenja ovisno o trajanju gestacije.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. ISPITANICI

U istraživanje je uključeno 185 muških ispitanika u dobi od 20-23 godine regrutiranih iz registara poroda KBC-a Zagreb, KB Sveti Duh i KB Sestre milosrdnice u razdoblju od svibnja 2009 do listopada 2010. godine. Nakon što je dobivena suglasnost etičkih povjerenstava tri zagrebačka rodilišta, selekcionirani su muški ispitanici rođeni između 1988. i 1990. godine čije je prebivalište, prema tada dostupnim adresama majki, bila zagrebačka županija a prema kriteriju postojanja ili odsutnosti intrauterinog zastoja u rastu. Ispitanicima s intrauterinim zastojem u rastu smatrani su oni rođeni ispod 10. percentile porodne težine za gestacijsku dob određene prema referentim tablicama porodne težine i gestacijske dobi uključujući spol djeteta i paritet majke (158) - ispitanici smanjene porodne težine za gestacijsku dob (engl. SGA – small for gestational age). U kontrolnu grupu selekcionirani su muški ispitanici istih godina rođenja koji su imali normalne porodne parametre: normalnu porodnu težinu (> 2500 grama) i normalno trajanje trudnoće 37. do 42 tjedna trudnoće, (259-293 dana) - primjerene porodne težine za gestacijsku dob (engl. AGA – appropriate for gestational age).

Pregledano je ukupno 25982 poroda od čega je selekcionirano 453 muška ispitanika s intrauterinim zastojem u rastu i 500 ispitanika bez poremećaja u fetalnom razvoju. Svim ispitanicima upućen je poziv na ime majke i to samo na adrese koje su odgovarale prezimenu obitelji prilikom slanja tako da su poslana 347 poziva u skupini ispitanika i 370 u kontrolnoj grupi. Vratilo se 70 poziva iz kontrolne grupe i 57 poziva ispitanika s intrauterinim zastojem u rastu zbog nepoznate adrese ili preseljenja. Nije odgovorilo 187 ispitanika u skupini s intrauterinim zastojem u rastu i 204 u kontrolnoj grupi. Od 104 koliko se javilo na poziv 2 majke su bile umrle pa poziv nije bio dostavljen sinovima, umrlo je i 2 ispitanika ubrzo nakon poroda a 4 se javilo da ne želi sudjelovati. Naknadno je isključen još jedan bolesnik zbog bubrežne bolesti. U kontrolnoj grupi odgovorilo je 98 ispitanika od kojih je 4 odbilo sudjelovati a 4 su isključeni zbog od ranije poznate hipertenzije. Na kraju je uključeno u studiju 95 ispitanika s intrauterinim zastojem u rastu koji su podijeljeni dalje prema trajanju trudnoće na one s intrauterinim zastojem u rastu rođene u terminu 37. do 42. tjedna trudnoće (259-293 dana) njih 54 i na one s intrauterinim zastojem u rastu rođene prije 37. navršenog tjedna trudnoće (<258 dana) - ukupno 41 ispitanik. Kontrolnu grupu činilo je 90 ispitanika bez poremećaja u fetalnom razvoju. Kriterij uključivanja je bio da su zdravi, bez anamneze bubrežne, kardiovaskularne bolesti ili dijabetesa. Svi ispitanici su dali pismenu suglasnost na sudjelovanje u istraživanju.

## 4.2. METODE

Svim ispitanicima uzeta je anamneza i učinjen fizikalni pregled. Svi su ispunili kratki upitnik koji uključuje podatke iz osobne anamneze, obiteljske anamneze kardiovaskularnih bolesti, prisutnost kardiovaskularnih čimbenika rizika a podaci o trudnoći i porodu su dobiveni od majki ispitanika. Evidentirani su podaci o porodnoj težini, porodnoj duljini i trajanju gestacije iz registra poroda. Svim ispitanicima izmjerena je tjelesna visina, tjelesna masa, opseg struka i izračunat indeks tjelesne mase (BMI) po formuli  $TM \text{ (kg)} / TV \text{ (m}^2\text{)}$  te površina tijela (BSA) po formuli  $71,84 \times TT^{0,425} \times TV^{0,725} \times 10^{-4} \text{ (m}^2\text{)}$ . Prekomjernom tjelesnom težinom se smatra BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup> a pretilošću BMI >30 kg/m<sup>2</sup>. Povećanim opsegom struka smatra se opseg > 88 cm za žene i 102 cm za muškarce. Arterijski tlak izmjeren je automatskim mjerачem tlaka (Omron M3) uz standardnu širinu orukvice za odrasle osobe u sjedećem položaju nakon 5 minuta odmora u 3 navrata i izračunata je srednja vrijednost. Vrijednosti > 140/90 mmHg smatrat će se hipertenzijom. Nakon svakog mjerenja izmjerena je frekvencija srca u trajanju od 1 minute. Tlak je izmjeren i 24h mjerачem tlaka (Spacelab Medical 90207). Ovisno o opsegu nadlaktice korištene su standardne orukvice za odrasle osobe. Orukvice je stavljana na nedominantnu ruku. Mjerenje je programirano u "dnevno mjerenje" od 7:00 do 22:00 sati te „noćno mjerenje“ od 22:00 do 7:00 sati. Interval mjerenja tijekom dana je bio 20 minuta a noću svakih 30 minuta. Prosječna vrijednosti dnevnog tlaka u 24h mjerачu tlaka > 135/85 mmHg smatrat će se hipertenzijom. Svim ispitanicima izračunat je ukupni kardiovaskularni rizik prema Framinghm/ATP III tablici rizika uključujući dob, spol, ukupni kolesterol, HDL kolesterol, arterijski tlak i pušenje (181). Svima je snimljen EKG te nakon 12 satnog gladovanja izvađena krv za određivanje KKS, GUK, kreatinina, urične kiseline, ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, triglicerida i LDL kolesterola. Iz jutarnjeg uzorka učinjen je pregled urina i određen albumin i kreatinin iz kojih je izračunat albumin/kreatinin omjer (mg/mmol). 1,1-2,2 mg/mmol smatrati će se visoko normalnim a 2,2-22 mg albumina/mmol kreatinina će se smatrati mikroalbuminurijom. Bubrežna funkcija odrediti će se pomoću dviju formula:

Procjena klirensa kreatinina Cockroft-Gaultovom formulom:

$$GFR = \{[(140 - \text{dob [u godinama]}) \times \text{tjelesna masa u kg}] / [\text{kreatinin(s)} \times 72]\}$$

Procjena glomerulane filtracije modificiranom MDRD formulom:

$$GFR, \text{ u ml/min/1.73 m}^2 = 186.3 \times (\text{kreatinin(s)})^{-1.154} \times (\text{dob})^{-0.203}$$

Ultrazvučnim pregledom (Siemens Sonoline SI 250, konveksna sonda 3,5 MHz) izmjerena je dužina (L), debljina (W) i širina (D) oba bubrega te izračunat volumen bubrega po elipsoidnoj formuli prema Solvigu i Dinkelu  $V = L \times W \times D \times 0,523$  (73, 182). Ukupni volumen bubrega korigiran (korVB) je prema površini tijela po formuli  $1,73 \times 1/2 (VB_{\text{desnog}} + VB_{\text{lijevog}}) / PovT$ . Učinjen je ultrazvuk srca (Aloka alpha-10, UZV sonda 1,6-4,9 MHz) kojim su izmjerene srčane dimenzije te je određen indeks mase lijeve klijetke (LVMI) izračunat formulom po Devereux-u:  $LVMI (g/m^2) = 0,8 \times (1,04 \times [IVS + LVID + PW]^3 - (LVID)^3 + 0,6g]$  koji je korigiran prema površini tijela. Učinjen je i UZV karotidnih arterija (Aloka alpha-10, linearna sonda 4-11MHz) kojim je određena debljine intime i medije u obje unutarnje zajedničke karotidne arterije (cIMT). Izmjerena je i brzina pulsog vala (PWV) te određen augmentacijski indeks (Aix) u aorti i brahijalnoj arteriji te centralni arterijski tlak uređajem Arteriograf, TensioClinic Inc.

#### 4.3. STATISTIČKE METODE

Rezultati će biti prikazani tablično i grafički, te će se napraviti deskriptivna statistika s odgovarajućim mjerama centralne tendencije. Kontinuirane varijable bit će prikazane kao srednja vrijednost i standardna devijacija, te kao medijani i interkvartilni rasponi (ukoliko distribucija ne bude pravilna), dok će kvalitativni podaci biti prikazani kao postoci (uz navođenje apsolutnih vrijednosti). Distribucija vrijednosti pojedinih varijabli utvrditi će se Smirnov-Kolmogorovljevim testom te će se u daljnjoj analizi primijeniti odgovarajući parametrijski ili neparametrijski testovi. Za razlike u kvantitativnim vrijednostima između ispitivanih skupina upotrijebit će se nezavisni t-test ili neparametrijski ekvivalent Mann-Whitney U test.  $\chi^2$  testom će se ustanoviti razlike u kvalitativnim i kategorijskim varijablama između ispitivanih skupina. Za procjenu utjecaja pojedinih varijabli na visinu arterijskog tlaka i bubrežnu funkciju provest će se multipla regresijska analiza uz kontroliranje „confounding“ varijabli. P vrijednosti ispod 0,05 smatrat će se statistički značajnima. U analizi će se koristiti programska podrška STATISTICA, vers.8 (StatSoft.,Inc).

## 5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 95 muških ispitanika s intrauterinim zastojem u rastu medijan 21 g (raspon 20-23 g.) i 90 ispitanika bez poremećaja u fetalnom razvoju medijan dobi 21,5 g. (raspon 20-23 g.). Glavne kliničke i laboratorijske osobine prikazane su na tablici 3.

Tablica 3. Osobine ispitanika razvrstanih prema skupinama

|                                        | Skupina s IUGR<br>n=95 | Kontrolna skupina<br>n=90 | P                 |
|----------------------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------|
| Dob (g)                                | 21,0 (0,89)            | 21,5 (1,02)               | 0,105             |
| Visina (m)                             | 1,77 (6,21)            | 1,83 (6,81)               | <b>&lt; 0,001</b> |
| Težina (kg)                            | 75,91 (13,07)          | 84,1 (11,96)              | <b>&lt;0,001</b>  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )               | 24,12 (3,42)           | 25,1 (3,16)               | <b>0,027</b>      |
| Opseg struka (cm)                      | 82,38 (8,46)           | 83,87 (7,18)              | 0,097             |
| Površina tijela (m <sup>2</sup> )      | 1,92 (0,17)            | 2,06 (0,16)               | <b>&lt;0,001</b>  |
| Porodna težina (g)                     | 2230 (389,52)          | 3626 (426,46)             | <b>&lt;0,001</b>  |
| Porodna duljina (cm)                   | 45 (2,31)              | 51 (1,8)                  | <b>&lt;0,001</b>  |
| Trajanje trudnoće (tjedni)             | 36 (2,61)              | 39 (1,31)                 | <b>&lt;0,001</b>  |
| Ambulatni AT (mmHg)                    |                        |                           |                   |
| Sistolički                             | 133,99 (14,54)         | 130,42 (11,67)            | <b>0,048</b>      |
| Dijastolički                           | 70,71 (8,46)           | 71,31 (8,79)              | 0,410             |
| Frekvencija srca (udaraca/min)         | 70,93 (12,55)          | 65,5 (10,01)              | <b>0,001</b>      |
| Centralni arterijski tlak (mmHg)       | 117,02 (13,1)          | 113,95 (10,57)            | 0,057             |
| Glukoza u krvi (mmol/l)                | 4,39 (0,5)             | 4,54 (0,42)               | 0,115             |
| Urična kiselina (μmol/l)               | 342,59 (68,69)         | 308,73 (64,23)            | <b>&lt;0,001</b>  |
| Kreatinin u serumu (μmol/l)            | 93,92 (9,72)           | 93,51 (8,51)              | 0,699             |
| eGFR – CG (ml/min)                     | 118,99 (21,99)         | 131,88 (23,02)            | <b>&lt;0,001</b>  |
| eGFR-MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | 94,94 (11,64)          | 94,58 (9,64)              | 0,985             |
| Albumin/kreat. omjer (mg/mmol)         | 1,29 (3,4)             | 0,59 (0,80)               | 0,093             |

Tablica 3. Osobine ispitanika razvrstanih prema skupinama - nastavak

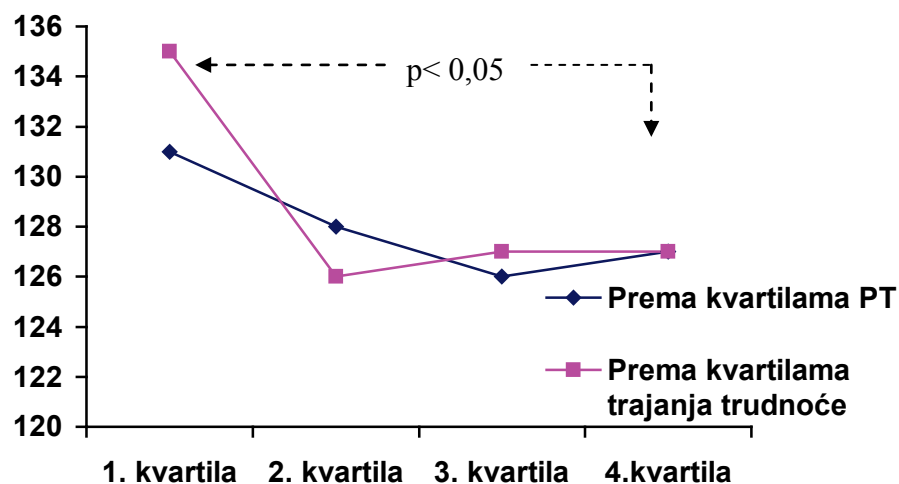
|                                                    | Skupina s IUGR<br>n=95 | Kontrolna skupina<br>n=90 | P                |
|----------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------|
| Kolesterol (mmol/l)                                | 4,17 (0,78)            | 4,00 (0,73)               | 0,079            |
| Trigliceridi (mmol/l)                              | 1,10 (0,71)            | 1,02 (0,69)               | 0,098            |
| HDL kolesterol (mmol/l)                            | 1,32 (0,30)            | 1,33 (0,28)               | 0,916            |
| LDL kolesterol (mmol/l)                            | 2,37 (0,68)            | 2,22 (0,61)               | 0,121            |
| Brzina pulsno vala (m/s)                           | 6,96 (2,33)            | 6,77 (1,97)               | 0,834            |
| Aix u aorti                                        | 7,89 (5,57)            | 6,78 (3,79)               | 0,130            |
| Aix u brahijalnoj arteriji                         | -58,6 (12,15)          | -59,70 (15,12)            | 0,165            |
| cIMT -lijevo (mm)                                  | 0,52 (0,07)            | 0,50 (0,07)               | <b>0,001</b>     |
| cIMT – desno (mm)                                  | 0,53 (0,07)            | 0,50 (0,07)               | <b>&lt;0,001</b> |
| Komb. kor VB(cm <sup>3</sup> /1,73m <sup>2</sup> ) | 99,11 (15,31)          | 115,60 (10,72)            | <b>&lt;0,001</b> |
| Indek mase lijeve klijetke (g/1,73m <sup>2</sup> ) | 90,65 (13,76)          | 89,42 (11,86)             | <b>0,032</b>     |

Sve vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ( $\pm$ SD)

Ispitanici s IUGR imali su značajno manje tjelesne proporcije, porodnu težinu, porodnu duljinu, kraće trajanje trudnoće, češće su pušili (21,1% vs 5,6%,  $\chi^2 = 9,497$  p=0,002), manje se bavili sportom (15,5% vs 28,4%  $\chi^2 = 4,434$  p=0,035) u obitelji češće imali pozitivnu obiteljsku anamnezu hipertenzije, bubrežne bolesti ili kardiovaskularnih incidenata ( 55,8% vs 30,0%  $\chi^2=12,524$  p<0,001) a također je nađena veća učestalost pušenja majki tijekom trudnoće (24,2% vs 8,9%  $\chi^2 = 7,778$  p=0,005) u odnosu na kontrolnu grupu. Nije nađeno razlika u socijalnom statusu obitelji ( $\chi^2 = 1,009$  p=0,604) a stručna sprema roditelja razlikovala se samo kod očeva i išla je u prilog višem obrazovanju očeva ispitanika kontrolne grupe ( $\chi^2 = 31,506$  p<0,001). U grupi s IUGR bilo je manje ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom (33% vs 50%,  $\chi^2 = 5,06$  p=0,024) dok nije bilo statistički značajne razlike u opsegu struka premda je i on bio manji u usporedbi s kontrolnom grupom (tablica 3). 68 ispitanika (71%) ispitanika s IUGR je imalo nisku porodnu težinu < 2500 grama. Usprkos manjoj tjelesnoj masi i manjem broju pretilih osoba, grupa ispitanika s IUGR imala je značajno više vrijednosti ambulantnog sistoličkog tlaka, tlaka pulsa, frekvencije srca uz granično povišene vrijednosti centralnog arterijskog tlaka (tablica 3). Također, dvostruko veći broj hipertoničara je nađen u IUGR skupini ali razlika nije bila statistički značajna (11,5 % vs 5,8%,  $\chi^2 = 2,12$  p=0,145).

Slika 8. Kretanje dnevnog sistoličkog tlaka prema kvartilama porodne težine i trajanju gestacije

Dnevni sistolički tlak (mmHg)



- 1.kvartila: PT < 1500 g;      trajanje trudnoće < 32 tjedna
- 2.kvartila: PT 1500-2500 g; trajanje trudnoće 32-36 tjedana
- 3.kvartila: PT 2500-3500 g; trajanje trudnoće 36-40 tjedana
- 4.kvartila: PT >3500 g;      trajanje trudnoće >40 tjedana

Kada je analiziran profil 24 satnog arterijskog tlaka nije nađeno razlike u vrijednostima dnevnog sistoličkog niti dijastoličkog tlaka ali je zato opažena veća varijabilnost dnevnog sistoličkog i dijastoličkog tlaka uz ponovo više vrijednosti srčane frekvencije. Međutim, kod noćnih vrijednosti tlakova nađene su više vrijednosti u kontrolnoj grupi, statistički značajno za dijastolički tlak i srednji noćni tlak te značajno više vrijednosti ukupne količine noćnog tlaka iznad normale. Opažena je ponovo veća srčana frekvencija u skupini s IUGR koja ovdje nije bila statistički značajna (tablica 4) .

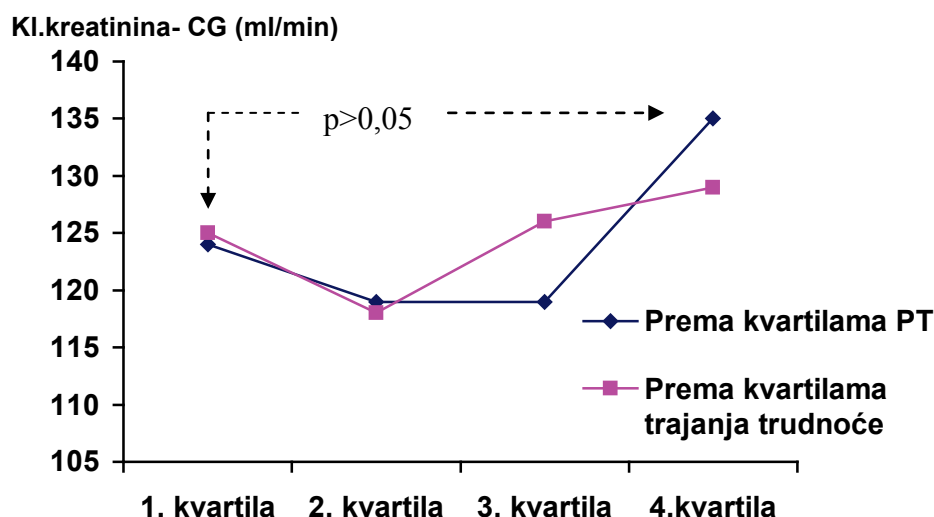
Tablica 4. Vrijednosti 24 mjerenja tlaka u ispitanika s IUGR u usporedbi s kontrolnom grupom

|                                        | Skupina s IUGR<br>n=95 |         | Kontrolna skupina<br>n=90 |         | P            |
|----------------------------------------|------------------------|---------|---------------------------|---------|--------------|
| <b>24 satni arterijski tlak (mmHg)</b> |                        |         |                           |         |              |
| Sistolički                             | 122,99                 | (10,01) | 122,50                    | (6,36)  | 0,882        |
| Dijastolički                           | 68,39                  | (6,72)  | 69,59                     | (5,19)  | <b>0,039</b> |
| Količina tlaka iznad normale (%)       |                        |         |                           |         |              |
| Sistolički                             | 26,82                  | (21,53) | 22,19                     | (14,31) | 0,211        |
| Dijastolički                           | 12,84                  | (12,24) | 14,10                     | (11,29) | 0,134        |
| Varijabilnost arterijskog tuka (SD)    |                        |         |                           |         |              |
| Sistolički                             | 12,12                  | (2,38)  | 11,60                     | (2,51)  | <b>0,044</b> |
| Dijastolički                           | 24,50                  | (3,10)  | 10,35                     | (2,0)   | 0,105        |
| Frekvencija srca (udaraca/min)         | 71,66                  | (10,74) | 77,21                     | (21,73) | 0,173        |
| <b>Dnevni arterijski tlak (mmHg)</b>   |                        |         |                           |         |              |
| Sistolički                             | 125,92                 | (9,21)  | 125,61                    | (6,72)  | 0,677        |
| Dijastolički                           | 71,81                  | (6,36)  | 72,54                     | (5,97)  | 0,413        |
| Količina tlaka iznad normale (%)       |                        |         |                           |         |              |
| Sistolički                             | 23,27                  | (22,76) | 16,69                     | (15,27) | 0,062        |
| Dijastolički                           | 9,87                   | (12,35) | 9,26                      | (10,57) | 0,588        |
| Varijabilnost arterijskog tuka (SD)    |                        |         |                           |         |              |
| Sistolički                             | 10,67                  | (2,21)  | 10,17                     | (2,15)  | <b>0,037</b> |
| Dijastolički                           | 9,70                   | (1,99)  | 9,24                      | (1,96)  | <b>0,026</b> |
| Frekvencija srca (udaraca/min)         | 76,08                  | (11,33) | 73,60                     | (8,75)  | <b>0,036</b> |
| <b>Noćni arterijski tlak (mmHg)</b>    |                        |         |                           |         |              |
| Sistolički                             | 116,35                 | (7,88)  | 117,24                    | (7,41)  | 0,129        |
| Dijastolički                           | 62,18                  | (6,23)  | 64,34                     | (6,42)  | 0,009        |
| Količina tlaka iznad normale (%)       |                        |         |                           |         |              |
| Sistolički                             | 33,59                  | (24,33) | 39,05                     | (23,89) | <b>0,033</b> |
| Dijastolički                           | 18,44                  | (19,79) | 26,66                     | (21,95) | <b>0,004</b> |
| Varijabilnost arterijskog tuka (SD)    |                        |         |                           |         |              |
| Sistolički                             | 10,80                  | (3,14)  | 11,13                     | (3,56)  | 0,127        |
| Dijastolički                           | 9,30                   | (2,82)  | 9,56                      | (2,64)  | 0,093        |
| Frekvencija srca (udaraca/min)         | 63,59                  | (9,28)  | 62,90                     | (7,22)  | 0,459        |

Sve vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ( $\pm$ SD)

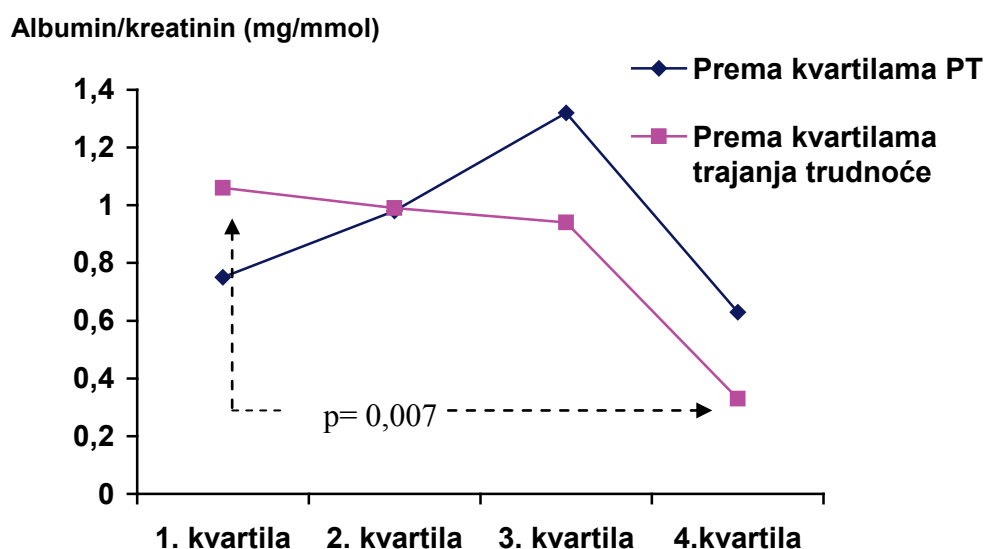
Nije bilo razlike u vrijednostima kreatinina između dvije skupine no klirens kreatinina određen Cockroft-Gaultovom formulom bio značajno niži u skupini s IUGR dok navedena razlika nije nađena kada je eGFR određena MDRD formulom (tablica 3). Kada se analizirao broj ispitanika s blagom depresijom bubrežne funkcije ispod 100 ml/min opažen je značajno veći broj u IUGR skupini prema Cockroft-Gaultovom formuli (20% vs 7,8%,  $\chi^2 = 5,72$  p=0,017) dok prema MDRD formuli nije bilo razlike. Mikroalbuminurija je nađena u 12,6% ispitanika s IUGR i 4,4% ispitanika kontrolne grupe ( $\chi^2 = 4,047$  p=0,132). Vrijednost albumin/kreatinin omjera nije se statistički razlikovala između dvije skupine premda su ispitanici s IUGR imali dvostruko veće vrijednosti i tri puta veću učestalost u usporedbi s kontrolnom grupom (tablica 3). Kretanje eGFR i albuminurije prema kvartilama porodne težine i duljini trajanja gestacije prikazana je na slikama 9 i 10

Slika 9. Kretanje klirensa kreatinina određenog Cockroft-Gaultovom formulom prema kvartilama porodne težine i trajanju gestacije



- 1.kvartila: PT < 1500 g;      trajanje trudnoće < 32 tjedna
- 2.kvartila: PT 1500-2500 g;      trajanje trudnoće 32-36 tjedana
- 3.kvartila: PT 2500-3500 g;      trajanje trudnoće 36-40 tjedana
- 4.kvartila: PT >3500 g;      trajanje trudnoće >40 tjedana

Slika 10. Kretanje albuminurije prema kvartilama porodne težine i trajanju gestacije



- 1.kvartila: PT < 1500 g;      trajanje trudnoće < 32 tjedna  
 2.kvartila: PT 1500-2500 g; trajanje trudnoće 32-36 tjedana  
 3.kvartila: PT 2500-3500 g; trajanje trudnoće 36-40 tjedana  
 4.kvartila: PT >3500 g;      trajanje trudnoće >40 tjedana

Nadalje, nađene su značajno više vrijednosti urične kiseline u skupini s IUGR dok nije bilo razlike u vrijednostima glukoze u krvi i lipidnim parametrima (tablica 3). No kada je analiziran ukupni poremećaj lipidnih parametara opažen je značajno veći broj u ispitanika u grupi s IUGR (34,7% vs 17,8%  $\chi^2 = 6,827$   $p=0,009$ ).

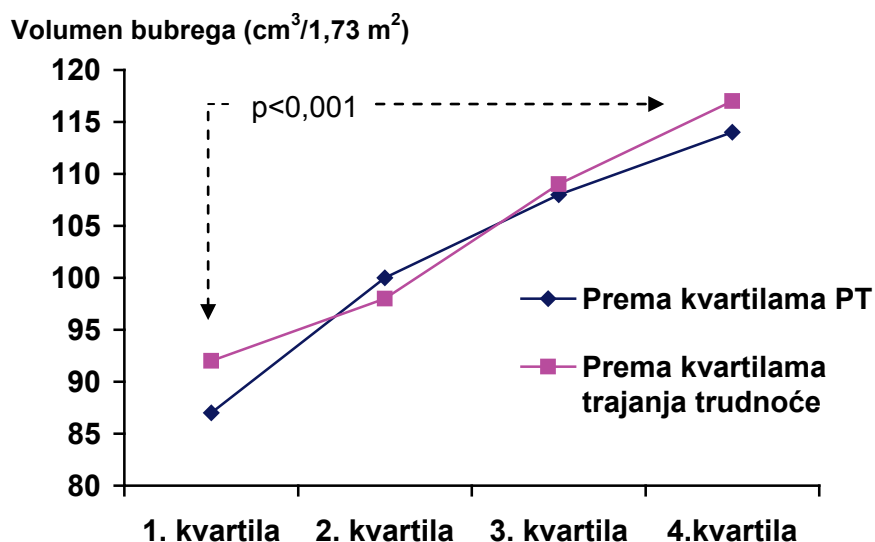
Parametri bubrežnih dimenzija prikazani su u tablici 5. Ispitanici s IUGR imaju kraće, uže i tanje bubrege te manji volumen bubrega što se zadržava i nakon korekcije prema površini tijela. Kretanje volumena bubrega prema kvartilama porodne težine i trajanja gestacije prikazano je na slici 11.

Tablica 5. Mjere bubrega u ispitanika s IUGR u usporedbi s kontrolnom grupom

|                                                                 | Skupina s IUGR<br>n=95 |         | Kontrolna skupina<br>n=90 |         | P                |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------|---------|---------------------------|---------|------------------|
| <b>Desni bubreg (mm)</b>                                        |                        |         |                           |         |                  |
| Duljina                                                         | 108,26                 | (6,40)  | 110,76                    | (3,75)  | <b>&lt;0,001</b> |
| Širina                                                          | 41,48                  | (4,04)  | 45,07                     | (2,86)  | <b>&lt;0,001</b> |
| Debljina                                                        | 42,05                  | (4,25)  | 46,96                     | (2,94)  | <b>&lt;0,001</b> |
| Parenhim                                                        | 16,83                  | (3,69)  | 18,29                     | (1,84)  | <b>&lt;0,001</b> |
| Volumen (cm <sup>3</sup> )                                      | 99,70                  | (19,47) | 122,10                    | (14,96) | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Lijevi bubreg (mm)</b>                                       |                        |         |                           |         |                  |
| Duljina                                                         | 109,72                 | (6,39)  | 114,18                    | (4,47)  | <b>&lt;0,001</b> |
| Širina                                                          | 46,62                  | (4,65)  | 50,72                     | (2,64)  | <b>&lt;0,001</b> |
| Debljina                                                        | 45,00                  | (3,82)  | 49,12                     | (2,55)  | <b>&lt;0,001</b> |
| Parenhim                                                        | 18,28                  | (2,55)  | 20,39                     | (1,93)  | <b>&lt;0,001</b> |
| Volumen (cm <sup>3</sup> )                                      | 121,10                 | (21,90) | 151,65                    | (14,31) | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Kombinirani korig. VB (cm<sup>3</sup>/1,73m<sup>2</sup>)</b> | 99,11                  | (15,31) | 115,60                    | (10,72) | <b>&lt;0,001</b> |

Sve vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ( $\pm$ SD)

Slika 11. Kretanje korigiranog volumena bubrega prema kvartilama porodne težine i trajanju gestacije

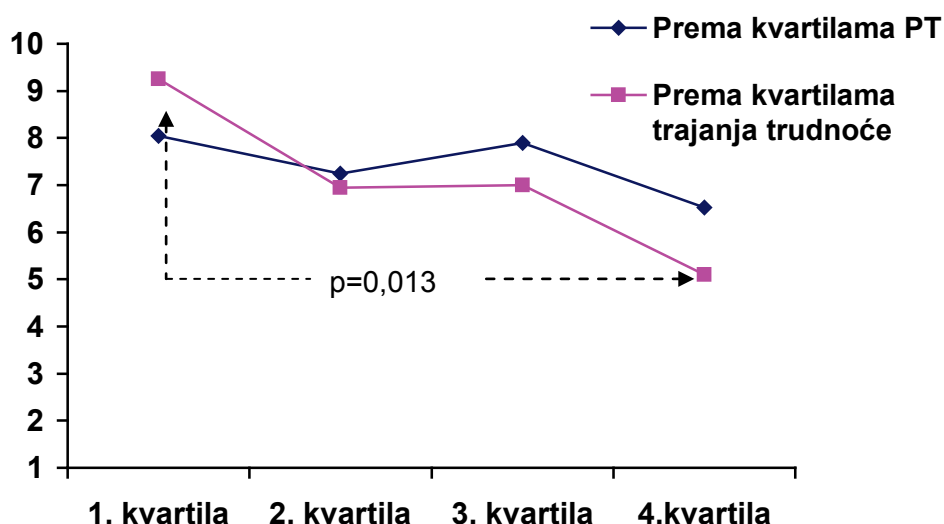


- 1.kvartila: PT < 1500 g; trajanje trudnoće < 32 tjedna  
 2.kvartila: PT 1500-2500 g; trajanje trudnoće 32-36 tjedana  
 3.kvartila: PT 2500-3500 g; trajanje trudnoće 36-40 tjedana  
 4.kvartila: PT >3500 g; trajanje trudnoće >40 tjedana

Procjena vaskularne krutosti učinjena je mjerenjem brzine širenja pulsog vala te određivanjem augmentacijskog indeksa u aorti i brahijalnoj arteriji. Kod niti jednog od ovih parametara nije nađeno statistički značajne razlike (tablica 3). Kada su analizirane kvartile porodne težine i trajanja gestacije nađena je signifikantna razilika kod Aix aorte i brahijalne arterije koji su bili značajno viši u ispitanika s najkraćim trajanjem gestacije (slika 12) dok prema kvartilama porodne težine nije bilo razlike. Nađena je i statistički značajna razlika u centralnom arterijskom tlaku između prve i četvrte kvartile kada su podijeljene i prema trajanju gestacije ( $125,3 \pm 10,39$  vs  $110,9 \pm 5,1$  mmHg  $p=0,004$ ) i porodnoj težini ( $123,9 \pm 14,1$  vs  $112,6 \pm 10,0$  mmHg  $p=0,001$ ). Nije bilo razlike u brzini pulsog vala. Nađena je značajno deblja cIMT u obje karotidne arteriju u skupini s IUGR (tablica 3).

Slika 12 Kretanje Aix aorte prema kvartilama porodne težine i trajanju gestacije

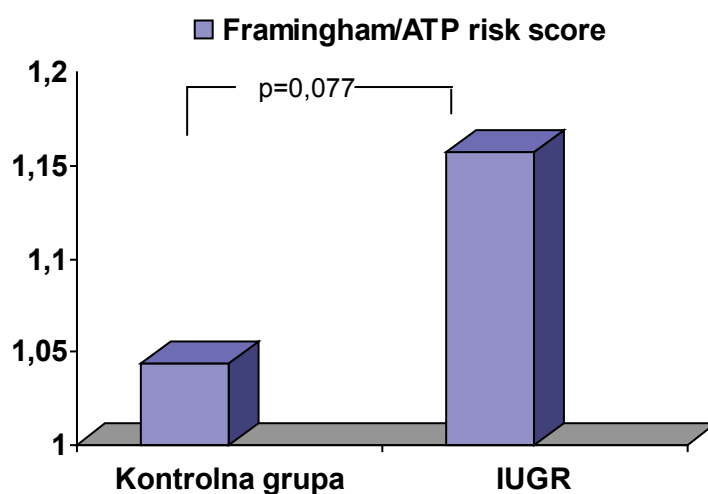
#### Aix aorte



- 1.kvartila: PT < 1500 g; trajanje trudnoće < 32 tjedna
- 2.kvartila: PT 1500-2500 g; trajanje trudnoće 32-36 tjedana
- 3.kvartila: PT 2500-3500 g; trajanje trudnoće 36-40 tjedana
- 4.kvartila: PT >3500 g; trajanje trudnoće >40 tjedana

Za sve ispitanike procijenjen je kardiovaskularni rizik Framingham/ATP III tablicom rizika (181) na temelju dobi, spola, sistoličkog tlaka, ukupnog kolesterola, HDL kolesterola i pušenja (slika 13).

Slika 13. Procjena kardiovaskularnog rizika Framingham/ATP III tablicom rizika



Na tablici 6 prikazane su osobine ispitanika s IUGR razvrstanih prema trajanju trudnoće u komparaciji s kontrolnom skupinom bez poremećaja u fetalnom razvoju. Kad su ispitanici s IUGR podijeljeni prema trajanju trudnoće više nije bilo razlike u BMI i opsegu struka. Premda se i dalje prate više vrijednosti ambulantnog sistoličkog tlaka i centralnog arterijskog tlaka koje su sada još veće u IUGR ispitanika koji su bili prerano rođeni i iznose oko 5 mmHg, nisu dosegle statističku značajnost.

Tablica 6. Osobine ispitanika s obzirom na trajanje trudnoće

|                                   | Skupina s IUGR           |                              | Kontrolna skupina<br>n=90 | p                            |
|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|
|                                   | Rođeni u terminu<br>n=51 | Rođeni prije termina<br>n=44 |                           |                              |
| Dob (g)                           | 21,06 (0,90)             | 20,93 (0,87)                 | 21,5 (1,02)               | 0,107                        |
| Visina (m)                        | 1,76 (0,58)              | 1,77 (0,67)                  | 1,83 (6,81)               | <b>&lt;0,001*</b>            |
| Težina (kg)                       | 75,04 (10,79)            | 76,63 (15,07)                | 84,1 (11,96)              | <b>&lt;0,001*</b>            |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )          | 24,06 (3,11)             | 24,20 (3,79)                 | 25,1 (3,16)               | 0,132                        |
| Opseg struka (cm)                 | 81,53 (8,33)             | 83,36 (8,60)                 | 83,87 (7,18)              | 0,232                        |
| Površina tijela (m <sup>2</sup> ) | 1,92 (0,15)              | 1,93 (0,20)                  | 2,06 (0,16)               | <b>&lt;0,001*</b>            |
| Porodna težina (g)                | 2521 (184,44)            | 1893 (274,95)                | 3626 (426,46)             | <b>&lt;0,001<sup>#</sup></b> |
| Porodna duljina (cm)              | 47 (1,62)                | 44 (1,93)                    | 51 (1,8)                  | <b>&lt;0,001<sup>#</sup></b> |
| Trajanje trudnoće (tjedni)        | 38 (1,04)                | 34 (2,08)                    | 39 (1,31)                 | <b>&lt;0,001<sup>#</sup></b> |
| Ambulatni arterijski tlak (mmHg)  |                          |                              |                           |                              |
| Sistolički                        | 132,76 (13,57)           | 135,41 (15,63)               | 130,42 (11,67)            | 0,119                        |
| Dijastolički                      | 70,08 (8,56)             | 71,43 (8,38)                 | 71,31 (8,79)              | 0,668                        |
| Frekvencija srca (udaraca/min)    | 71,27 (10,09)            | 70,52 (15,02)                | 65,5 (10,01)              | <b>0,006*</b>                |
| Centralni arterijski tlak (mmHg)  | 116,07 (12,87)           | 118,13 (13,44)               | 113,95 (10,57)            | 0,155                        |
| Glukoza u krvi (mmol/l)           | 4,42 (0,49)              | 4,36 (0,51)                  | 4,54 (0,42)               | 0,073                        |
| Urična kiselina (μmol/l)          | 336,24 (78,94)           | 349,95 (54,45)               | 308,73 (64,23)            | <b>0,002*</b>                |

Tablica 6. Osobine ispitanika s obzirom na trajanje trudnoće - nastavak

|                                                    | Skupina s IUGR           |                              | Kontrolna skupina<br>n=90 | p                        |
|----------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                                                    | Rođeni u terminu<br>n=51 | Rođeni prije termina<br>n=44 |                           |                          |
| Kreatinin u serumu ( $\mu\text{mol/l}$ )           | 94,06 (9,89)             | 93,75 (9,64)                 | 93,51 (8,51)              | 0,943                    |
| eGFR – CG (ml/min)                                 | 118,22 (21,83)           | 119,89 (22,40)               | 131,88 (23,02)            | <b>0,001*</b>            |
| eGFR-MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )             | 94,73 (11,54)            | 95,17 (11,88)                | 94,58 (9,64)              | 0,956                    |
| Albumin/kreatinin omjer (mg/mmol)                  | 1,55 (4,39)              | 0,99 (1,63)                  | 0,59 (0,80)               | 0,130                    |
| Kolesterol (mmol/l)                                | 4,23 (0,73)              | 4,11 (0,84)                  | 4,00 (0,73)               | 0,245                    |
| Trigliceridi (mmol/l)                              | 1,10 (0,88)              | 1,11 (0,46)                  | 1,02 (0,69)               | 0,122                    |
| HDL kolesterol (mmol/l)                            | 1,30 (0,24)              | 1,35 (0,36)                  | 1,33 (0,28)               | 0,731                    |
| LDL kolesterol (mmol/l)                            | 2,45 (0,71)              | 2,26 (0,63)                  | 2,22 (0,61)               | 0,117                    |
| Brzina pulsog vala (m/s)                           | 7,41 (2,78)              | 6,44 (1,54)                  | 6,77 (1,97)               | 0,327                    |
| Aix u aorti                                        | 7,97 (5,93)              | 7,89 (5,20)                  | 6,78 (3,79)               | 0,293                    |
| Aix u brahijalnoj arteriji                         | -58,75 (12,17)           | -58,43 (12,27)               | -59,70 (15,12)            | 0,856                    |
| clMT -lijevo (mm)                                  | 0,52 (0,07)              | 0,53 (0,07)                  | 0,50 (0,07)               | 0,064                    |
| clMT – desno (mm)                                  | 0,52 (0,07)              | 0,52 (0,07)                  | 0,50 (0,07)               | 0,165                    |
| Komb. kor VB(cm <sup>3</sup> /1,73m <sup>2</sup> ) | 101,22 (13,90)           | 96,65 (16,62)                | 115,60 (10,72)            | <b>&lt;0,001*</b>        |
| Indek mase lijeve klijetke (g/1,73m <sup>2</sup> ) | 87,63 (12,44)            | 94,14 (14,53)                | 89,42 (11,86)             | <b>0,039<sup>#</sup></b> |

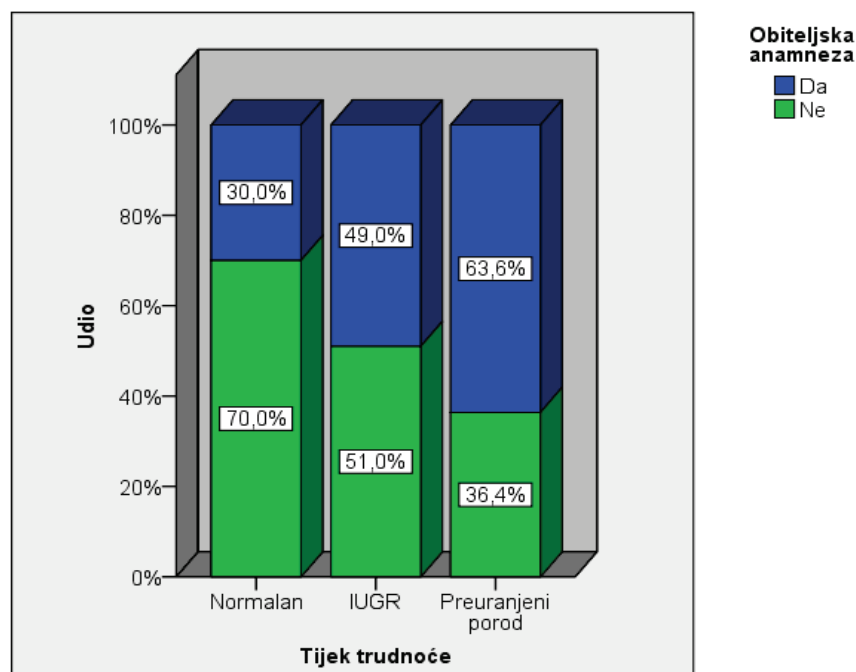
Sve vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ( $\pm$ SD)

\* značajna razlika između kontrolne grupe i IUGR

<sup>#</sup> značajna razlika između IUGR rođenih u terminu i prerano rođenih

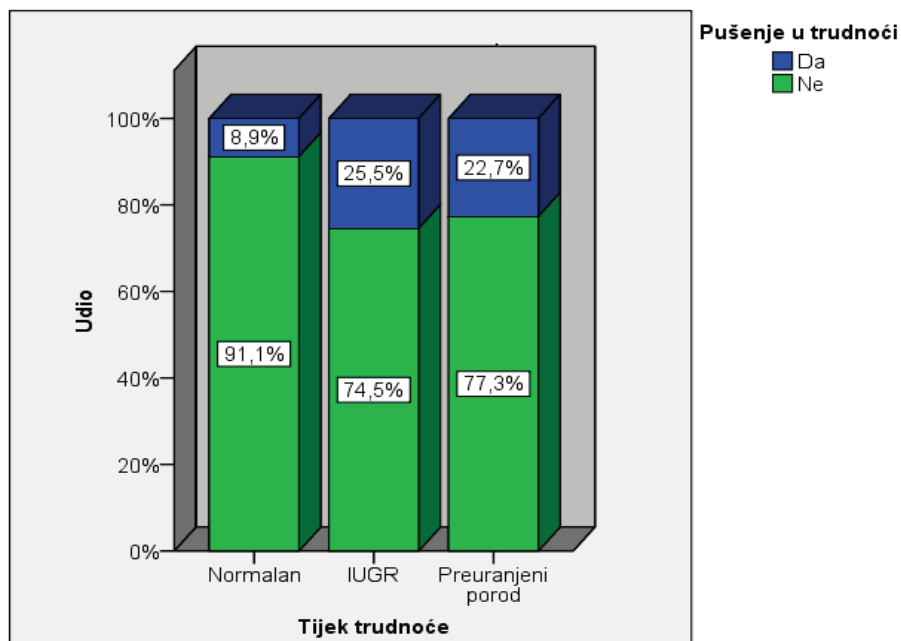
I nakon podjele na podskupine IUGR prati se veća učestalost pozitivne obiteljske anamneze kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti u odnosu na kontrolnu grupu, sada još izraženije u prerano rođenih ispitanika s IUGR ( $\chi^2 = 14,580$   $p=0,001$ ). (slika 14).

Slika 14. Učestalost pozitivne obiteljske anamneze arterijske hipertenzije, bubrežne bolesti i kardiovaskularnih incidenata u ispitanika s IUGR rođenih u terminu, IUGR prerano rođenih i kontrolne grupe bez poremećaja u fetalnom razvoju

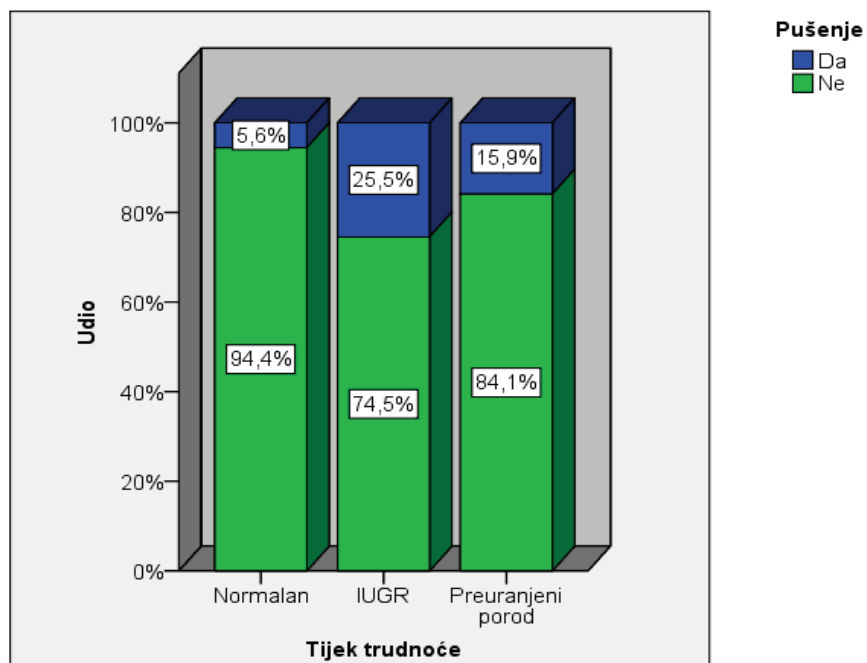


Također, prati se povećana učestalost pušenja kako ispitanika s IUGR bez obzira na trajanje trudnoće ( $\chi^2 = 11,352$   $p=0,003$ ) tako i njihovih majki tijekom trudnoće ( $\chi^2 = 7,907$   $p=0,019$ ), (slika 15 i 16).

Slika 15. Učestalost pušenja majki ispitanika tijekom trudnoće

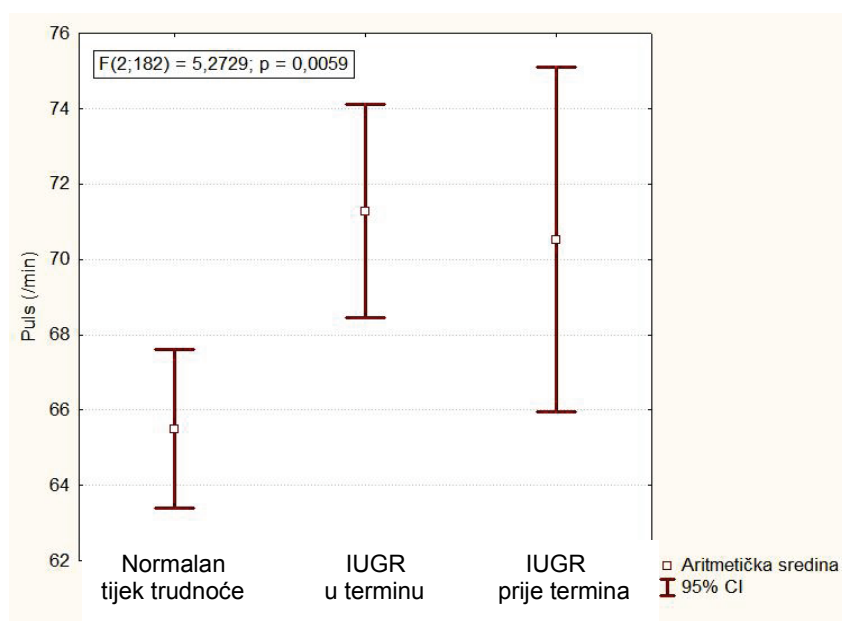


Slika 16. Učestalost pušenja u ispitanika s IUGR rođenih u terminu, IUGR prerano rođenih i kontrolne grupe bez poremećaja u fetalnom razvoju

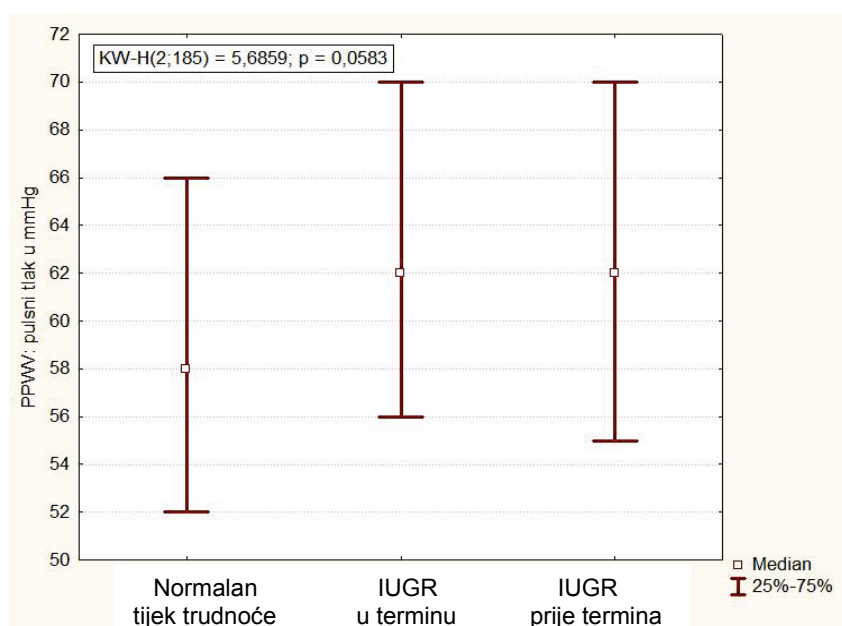


Zadržala se razlika u vrijednosti frekvencije srca i tlaku pulsa (slika 17 i 18) uz daljnje snižavanje porodne težine, porodne duljine i trajanja trudnoće u ispitanika s IUGR koji su bili prerano rođeni (slika 19 i 20).

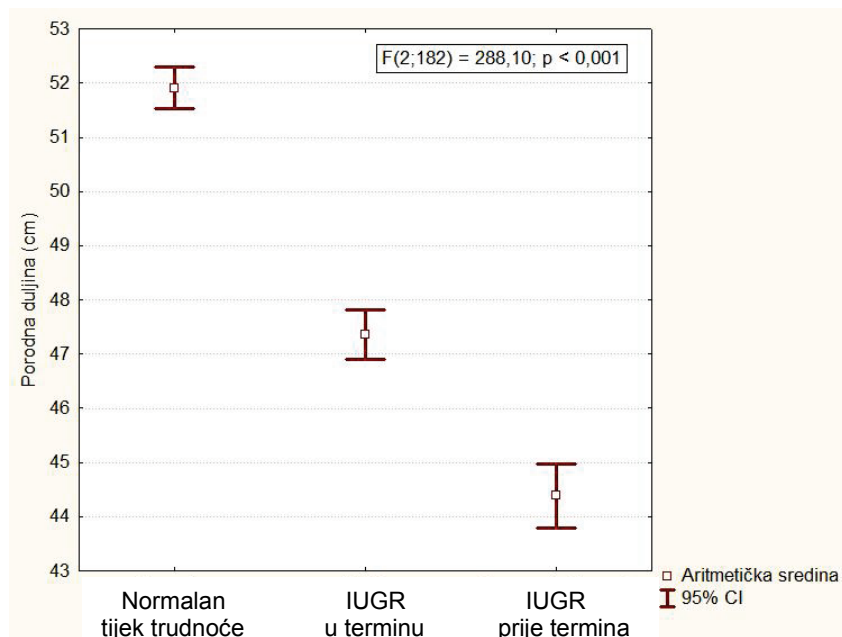
Slika 17. Usporedba frekvencije srca u ispitanika s IUGR rođenih u terminu, IUGR prerano rođenih i kontrolne grupe bez poremećaja u fetalnom razvoju



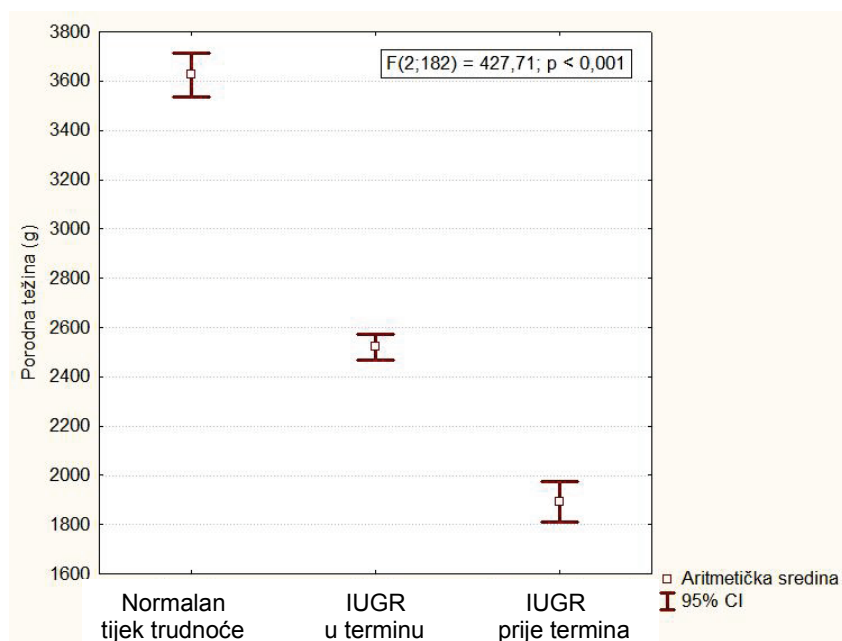
Slika 18. Usporedba pulsnoг tlaka u ispitanika s IUGR rođenih u terminu, IUGR prerano rođenih i kontrolne grupe bez poremećaja u fetalnom razvoju



Slika 19. Usporedba porodne duljine u ispitanika s IUGR rođenih u terminu, IUGR prerano rođenih i kontrolne grupe bez poremećaja u fetalnom razvoju



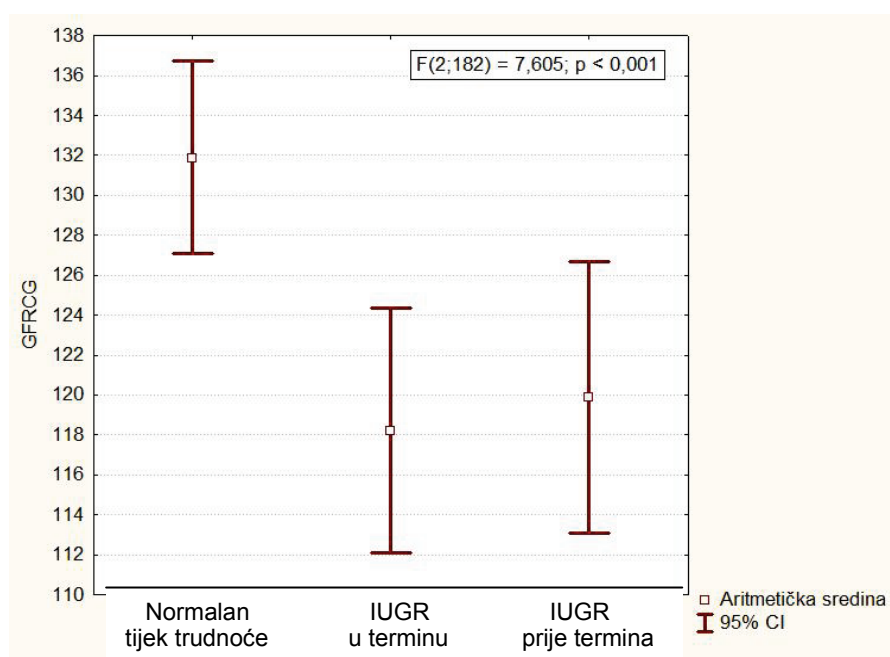
Slika 20. Usporedba porodne težine u ispitanika s IUGR rođenih u terminu, IUGR prerano rođenih i kontrolne grupe bez poremećaja u fetalnom razvoju



Kod 24 satnog mjerenja arterijskog tlaka nije nađeno dodatnih razlika između ispitanika s IUGR rođenih u terminu i prerano rođenih (tablica 7).

Nije došlo do daljnjeg snižavanja vrijednosti kreatinina niti parametara bubrežne funkcije u ranije rođenih ispitanika s IUGR iako se i dalje prati statistički značajno sniženje klirensa kreatinina- CG u obje grupe s IUGR u usporedbi s kontrolnom grupom (slika 21). Također nije opažen niti daljnji porast albumin/kreatinin omjera u grupi prerano rođenih s IUGR (tablica 6).

Slika 21. Usporedba klirensa kreatinina prema Cockroft-Gaultovoj formuli u ispitanika s IUGR rođenih u terminu, IUGR prerano rođenih i kontrolne grupe bez poremećaja u fetalnom razvoju



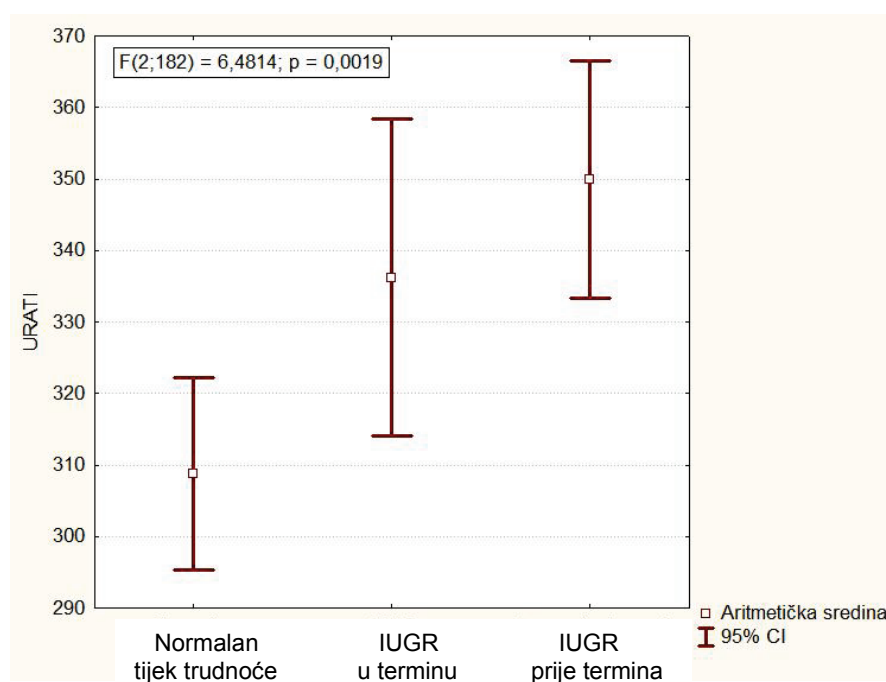
Tablica 7. Vrijednosti 24 mjerenja tlaka u ispitanika s IUGR podijeljenih prema trajanju trudnoće u usporedbi s kontrolnom grupom

|                                      | Skupina s IUGR           |                              | Kontrolna skupina<br>n=90 | p     |
|--------------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------|-------|
|                                      | Rođeni u terminu<br>n=51 | Rođeni prije termina<br>n=44 |                           |       |
| <b>Dnevni arterijski tlak (mmHg)</b> |                          |                              |                           |       |
| Sistolički                           | 125,38 (9,85)            | 126,55 (8,48)                | 125,61 (6,72)             | 0,758 |
| Dijastolički                         | 71,27 (6,17)             | 72,43 (6,59)                 | 72,54 (5,97)              | 0,478 |
| Količina tlaka iznad normale (%)     |                          |                              |                           |       |
| Sistolički                           | 21,61 (22,53)            | 25,20 (23,13)                | 16,69 (15,27)             | 0,051 |
| Dijastolički                         | 8,03 (8,50)              | 12,00 (15,51)                | 9,26 (10,57)              | 0,231 |
| Varijabilnost arterijskog tka (SD)   |                          |                              |                           |       |
| Sistolički                           | 10,48 (2,23)             | 10,89 (2,19)                 | 10,17 (2,15)              | 0,205 |
| Dijastolički                         | 9,51 (6,17)              | 9,92 (1,95)                  | 9,24 (1,96)               | 0,170 |
| Frekvencija srca (udaraca/min)       | 76,73 (11,95)            | 75,34 (10,66)                | 73,60 (8,75)              |       |
| <b>Noćni arterijski tlak (mmHg)</b>  |                          |                              |                           |       |
| Sistolički                           | 115,95 (8,06)            | 116,82 (7,73)                | 117,24 (7,41)             | 0,630 |
| Dijastolički                         | 61,71 (5,98)             | 62,73 (6,53)                 | 64,34 (6,42)              | 0,052 |
| Količina tlaka iznad normale (%)     |                          |                              |                           |       |
| Sistolički                           | 33,16 (26,25)            | 34,09 (22,18)                | 39,05 (23,89)             | 0,305 |
| Dijastolički                         | 16,06 (18,36)            | 21,20 (21,21)                | 26,66 (21,95)             | 0,015 |
| Varijabilnost arterijskog tka (SD)   |                          |                              |                           |       |
| Sistolički                           | 10,50 (3,02)             | 11,15 (2,77)                 | 11,13 (3,56)              | 0,518 |
| Dijastolički                         | 8,83 (2,80)              | 9,85 (2,48)                  | 9,56 (2,64)               | 0,156 |
| Frekvencija srca (udaraca/min)       | 64,02 (9,64)             | 63,09 (8,92)                 | 62,90 (7,22)              | 0,739 |

Sve vrijednosti su izražene kao srednja vrjednost ( $\pm$ SD)

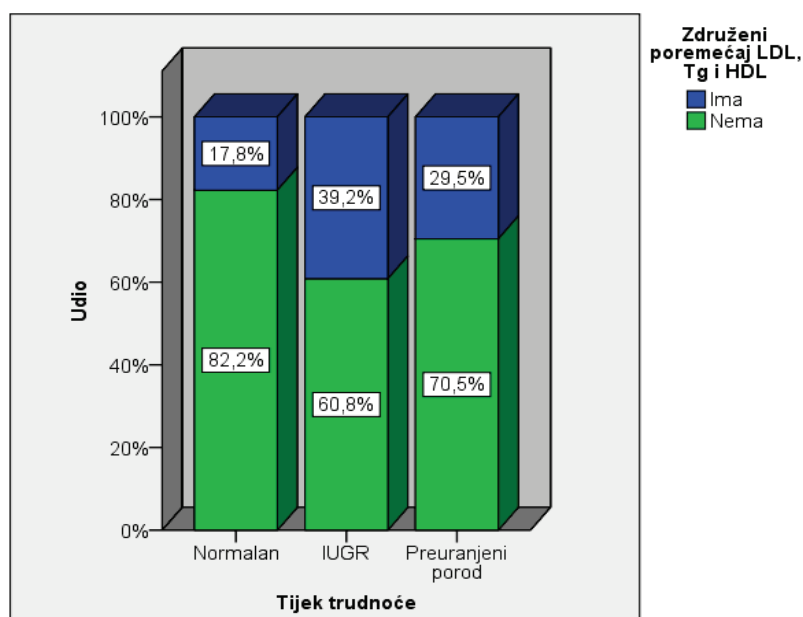
Od metaboličkih poremećaja nađen je daljni porast vrijednosti urične kiseline u skupini prerano rođenih s IUGR u usporedbi s ispitanicima s IUGR rođenim u terminu i kontrolnom grupom (slika 22).

Slika 22. Usporedba vrijednosti urične kiseline u ispitanika s IUGR rođenih u terminu, IUGR prerano rođenih i kontrolne grupe bez poremećaja u fetalnom razvoju



Također, nije nađeno daljnjeg poremećaja glukoze ili lipidnih parametara u skupini prerano rođenih s IUGR (tablica 6) ali se prati veća učestalost dislipidemije i nakon podjele prema trajanju trudnoće ( $\chi^2 = 7,961$  p=0,019)

Slika 23 . Učestalost dislipidemije u ispitanika s IUGR rođenih u terminu, IUGR prerano rođenih i kontrolne grupe bez poremećaja u fetalnom razvoju



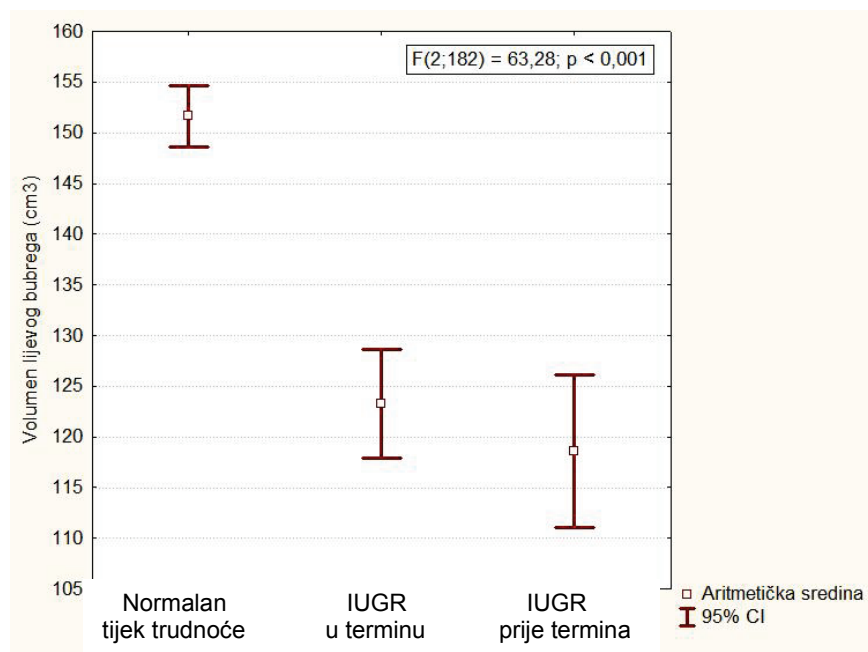
U tablici 8 prikazani su rezultati bubrežnih dimenzija ispitanika razvrstanih prema trajanju trudnoće. Ispitanici s IUGR koji su bili prerano rođeni imaju daljnje smanjenje bubrežnih parametara statistički značajno u usporedbi s kontrolnom grupom (slika 24 i 25)

Tablica 8. Mjere bubrega u ispitanika s IUGR podijeljenih prema trajanju trudnoće u usporedbi s kontrolnom grupom

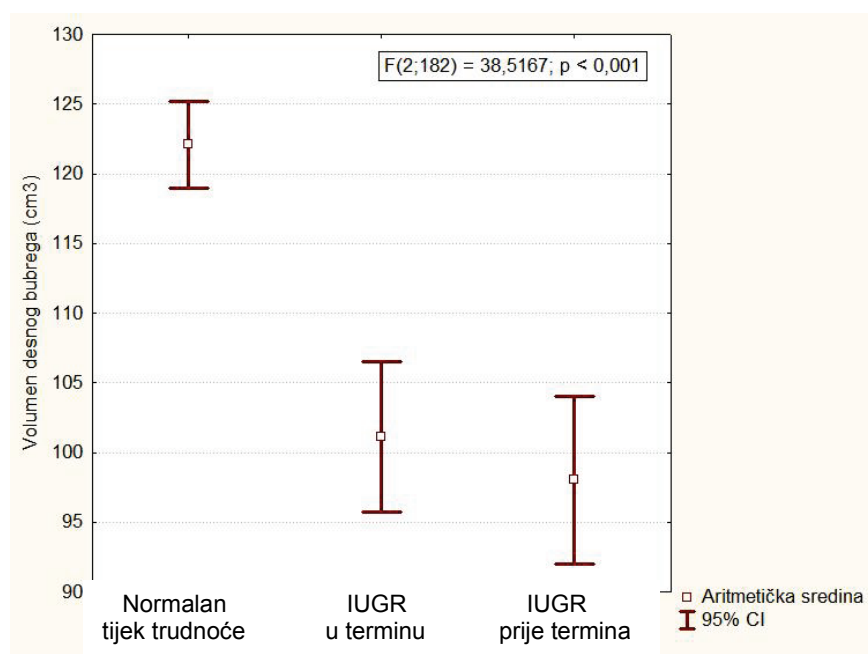
|                                                                 | Skupina s IUGR           |                              | Kontrolna skupina<br>n=90 | p                |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------|
|                                                                 | Rođeni u terminu<br>n=51 | Rođeni prije termina<br>n=44 |                           |                  |
| <b>Desni bubreg (mm)</b>                                        |                          |                              |                           |                  |
| Duljina                                                         | 108,29 (7,04)            | 108,23 (5,64)                | 110,76 (3,75)             | <b>0,007</b>     |
| Širina                                                          | 41,57 (3,56)             | 41,39 (4,58)                 | 45,07 (2,86)              | <b>&lt;0,001</b> |
| Debljina                                                        | 42,55 (4,36)             | 41,48 (4,09)                 | 46,96 (2,94)              | <b>&lt;0,001</b> |
| Parenhim                                                        | 16,90 (4,57)             | 16,75 (2,32)                 | 18,29 (1,84)              | <b>0,004</b>     |
| Volumen (cm <sup>3</sup> )                                      | 101,13 (19,19)           | 98,04 (19,87)                | 122,10 (14,96)            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Lijevi bubreg (mm)</b>                                       |                          |                              |                           |                  |
| Duljina                                                         | 109,67 (6,54)            | 109,77 (6,28)                | 114,18 (4,47)             | <b>&lt;0,001</b> |
| Širina                                                          | 47,12 (3,77)             | 46,05 (5,48)                 | 50,72 (2,64)              | <b>&lt;0,001</b> |
| Debljina                                                        | 45,47 (3,42)             | 44,45 (4,20)                 | 49,12 (2,55)              | <b>&lt;0,001</b> |
| Parenhim                                                        | 17,88 (2,25)             | 18,75 (2,81)                 | 20,39 (1,93)              | <b>&lt;0,001</b> |
| Volumen (cm <sup>3</sup> )                                      | 123,29 (19,11)           | 118,55 (24,73)               | 151,65 (14,31)            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Kombinirani korig. VB (cm<sup>3</sup>/1,73m<sup>2</sup>)</b> | 101,22 (13,90)           | 96,65 (16,62)                | 115,60 (10,72)            | <b>&lt;0,001</b> |

Sve vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ( $\pm$ SD)

Slika 24. Usporedba volumena lijevog bubrega u ispitanika s IUGR rođenih u terminu, IUGR prerano rođenih i kontrolne grupe bez poremećaja u fetalnom razvoju

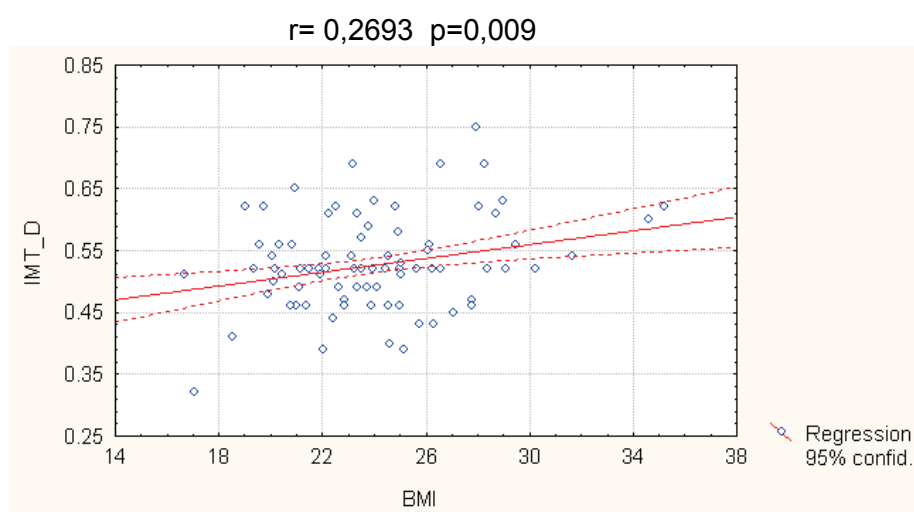


Slika 25. Usporedba volumena lijevog bubrega u ispitanika s IUGR rođenih u terminu, IUGR prerano rođenih i kontrolne grupe bez poremećaja u fetalnom razvoju

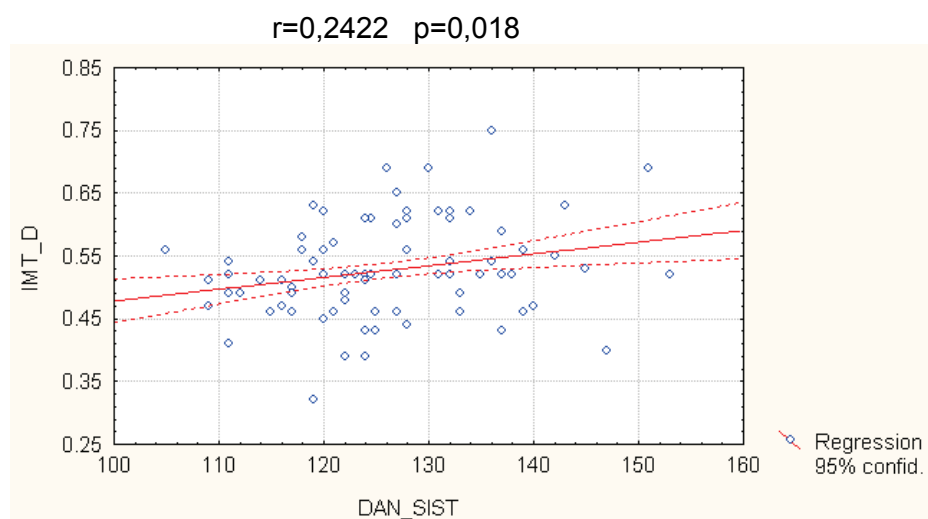


Nije nađeno promjena u parametrima vaskularne krutosti: brzini pulsnog vala, augmentacijskim indeksima aorte ili brahijalne arterije. Debljina karotidne intime medije, usprkos daljnjem porastu u prerano rođenih ispitanika s IUGR nije dosegla statističku značajnost (tablica 6). No kada je učinjena korelacija cIMT s KV čimbenicima rizika i oštećenjem ciljnih organa u skupini ranije rođenih ispitanika s IUGR našli smo signifikantnu povezanost s BMI i dnevnim sistoličkim tlakom (slike 26 i 27). U multiploj regresijskoj analizi jedini važniji prediktor debljine cIMT se pokazao BMI u skupini s IUGR dok je kod kontrolne grupe uz BMI signifikantno bilo i pušenje (tablica 9)

Slika 26. Utjecaj tjelesne težine na debljinu cIMT u ranije rođenih ispitanika s IUGR



Slika 27. Utjecaj arterijskog tlaka na debljinu cIMT u ranije rođenih ispitanika s IUGR



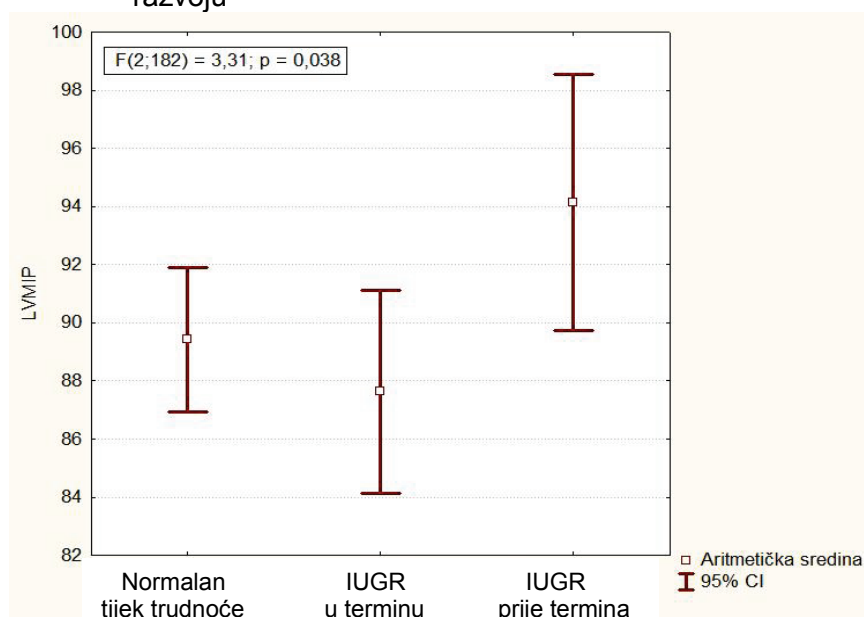
Tablica 9. Multipla regresijska analiza utjecaja pojedinih varijabli na cIMT prema skupinama bolesnika

|                   | Skupina s IUGR |       |              | Kontrolna skupina |       |              |
|-------------------|----------------|-------|--------------|-------------------|-------|--------------|
|                   | $\beta$        | SE    | p            | $\beta$           | SE    | p            |
| BMI               | 0,28           | 0,108 | <b>0,011</b> | 0,25              | 0,112 | <b>0,026</b> |
| Sistolički tlak   | -0,16          | 0,110 | 0,141        | 0,07              | 0,111 | 0,518        |
| Pušenje           | 0,07           | 0,106 | 0,501        | 0,23              | 0,103 | <b>0,030</b> |
| eGFR-MDRD         | 0,07           | 0,102 | 0,497        | -0,14             | 0,102 | 0,161        |
| Dilipidemija      | -0,14          | 0,107 | 0,210        | 0,18              | 0,109 | 0,287        |
| Porodna težina    | -0,26          | 0,176 | 0,148        | -0,04             | 0,107 | 0,691        |
| Trajanje trudnoće | 0,11           | 0,175 | 0,535        | 0,195             | 0,107 | 0,073        |

Nakon podjele prema trajanju trudnoće prati se i povećan LVMI koji je dodatno porastao u prerano rođenih ispitanika s IUGR (slika 28). Pokazuje negativnu korelaciju s PWV (tablica 12).

Da bi se istražio utjecaj porodnih parametara na LVMI učinjenam je multipla regresijska analiza koja je ukazala na BMI kao glavni prediktor višeg LVMI u skupini s IUGR dok je sportska aktivnost bila jedina značajna u kontrolnoj grupi no model nije dosegnuo statističku značajnost (tablica 10).

Slika 28. Usporedba indeksa mase lijeve klijetke u ispitanika s IUGR rođenih u terminu, IUGR prerano rođenih i kontrolne grupe bez poremećaja u fetalnom razvoju



Tablica 10. Multipla regresijska analiza utjecaja pojedinih varijabli na LVMI prema skupinama bolesnika

|                   | Skupina s IUGR |       |              | Kontrolna skupina |       |              |
|-------------------|----------------|-------|--------------|-------------------|-------|--------------|
|                   | $\beta$        | SE    | p            | $\beta$           | SE    | p            |
| BMI               | 0,35           | 0,103 | <b>0,001</b> | 0,00              | 0,115 | 0,998        |
| Sistolički tlak   | -0,11          | 0,106 | 0,294        | -0,04             | 0,113 | 0,693        |
| Sport             | 0,10           | 0,100 | 0,309        | 0,30              | 0,106 | <b>0,006</b> |
| Porodna težina    | -0,03          | 0,201 | 0,871        | -0,08             | 0,131 | 0,564        |
| Trajanje trudnoće | -0,16          | 0,171 | 0,355        | 0,00              | 0,113 | 0,980        |

Korelacija porodne težine, porodne duljine i trajanja gestacije s kardiovaskularnim čimbenicima rizika i oštećenjem ciljnih organa ovisno o trajanju gestacije prikazana je u tablici 11. Trajanje trudnoće pokazalo se kao jedina značajna korelacija s arterijskim tlakom.

Korelacije parametara vaskularne krutosti i volumena bubrega sa kardiovaskularnim čimbenicima rizika i oštećenjem ciljnih organa prikazane u tablicama 12-15.

Utjecaj prekomjerne tjelesne težine i pretilosti na visinu arterijskog tlaka, parametre bubrežne funkcije, metabolički profil i oštećenja ciljnih organa u ispitanika s IUGR prikazan je u tablici 16 a korelacije ovisno o trajanju trudnoće u tablici 17. Nađena je povezanost tjelesne težine s vrijednošću arterijskog tlaka i glomerulane filtracije koji su to veći što ispitanici imaju veću tjelesnu masu (tbl 16).

Tablica 11. Korelacija porodne težine, porodne duljine i trajanja gestacije s kardiovaskularnim čimbenicima rizika i oštećenjem ciljnih organa ovisno o trajanju gestacije

|                                   | Kontrolna grupa n=90 |                |                 | IUGR rođeni u terminu n=51 |                |                 | IUGR prerano rođeni n=41 |                |                 |
|-----------------------------------|----------------------|----------------|-----------------|----------------------------|----------------|-----------------|--------------------------|----------------|-----------------|
|                                   | Trajanje trudnoće    | Porodna težina | Porodna duljina | Trajanje trudnoće          | Porodna težina | Porodna duljina | Trajanje trudnoće        | Porodna težina | Porodna duljina |
| Sistolički tlak                   | 0,068                | 0,007          | -0,046          | -0,132                     | 0,105          | -0,118          | <b>-0,340*</b>           | -0,150         | -0,048          |
| Dijastolički tlak                 | 0,122                | 0,080          | 0,056           | <b>-0,284*</b>             | -0,092         | -0,098          | -0,265                   | -0,072         | 0,072           |
| Frekvencija srca                  | 0,015                | 0,110          | 0,139           | -0,126                     | -0,175         | 0,027           | <b>0,354*</b>            | 0,246          | 0,163           |
| BMI                               | 0,113                | 0,076          | -0,096          | -0,255                     | -0,178         | -0,091          | -0,016                   | -0,048         | -0,214          |
| GUK                               | -0,101               | -0,195         | -0,249          | -0,111                     | -0,042         | 0,036           | 0,007                    | 0,035          | -0,098          |
| eGFR-CG                           | 0,134                | 0,142          | -0,033          | -0,231                     | -0,077         | 0,101           | -0,097                   | -0,056         | -0,113          |
| URAT                              | 0,125                | 0,039          | 0,020           | -0,117                     | -0,040         | 0,064           | 0,255                    | -0,251         | -0,041          |
| LDL                               | -0,062               | -0,029         | 0,019           | -0,070                     | -0,146         | -0,187          | 0,021                    | -0,128         | 0,027           |
| Kolesterol                        | -0,098               | -0,119         | -0,095          | -0,141                     | -0,100         | -0,119          | 0,026                    | -0,202         | -0,002          |
| Trigliceridi                      | -0,079               | -0,070         | -0,130          | -0,239                     | -0,017         | 0,002           | 0,313                    | -0,082         | -0,168          |
| HDL (mmol/l)                      | 0,001                | -0,069         | -0,025          | -0,071                     | 0,051          | 0,162           | -0,164                   | -0,197         | 0,059           |
| Albumin/kreatinin                 | 0,094                | 0,170          | 0,139           | 0,082                      | 0,117          | 0,118           | -0,004                   | 0,116          | -0,047          |
| PWVao                             | -0,134               | 0,139          | 0,154           | -0,196                     | -0,207         | 0,124           | 0,201                    | 0,218          | 0,038           |
| 24 satni dnevni sistolički tlak   | -0,020               | -0,064         | -0,118          | -0,133                     | -0,067         | -0,136          | <b>-0,583*</b>           | -0,143         | -0,166          |
| 24 satni dnevni dijastolički tlak | -0,145               | 0,035          | 0,035           | -0,156                     | -0,270         | -0,022          | <b>-0,422*</b>           | -0,285         | -0,359          |
| Korigirani volumen bubrega        | -0,068               | -0,066         | 0,026           | 0,080                      | 0,038          | 0,120           | 0,154                    | 0,282          | 0,364           |
| cIMT desno                        | 0,126                | 0,041          | 0,010           | -0,133                     | -0,258         | -0,152          | 0,000                    | -0,139         | 0,159           |
| cIMT lijevo                       | 0,203                | 0,055          | -0,080          | -0,144                     | -0,344         | -0,062          | -0,051                   | -0,089         | 0,081           |
| LVMI                              | 0,014                | -0,086         | -0,062          | 0,134                      | 0,011          | 0,026           | -0,060                   | 0,036          | -0,043          |

\*p<0.05

Tablica 12. Korelacija pokazatelja vaskularne krutosti i volumena bubrega sa kardiovaskularnim čimbenicima rizika i oštećenjem ciljnih organa u svih ispitanika s IUGR

|          | Amb sist.<br>tlak | 24 h sist.<br>tlak | Centralni<br>art.tlak | BMI   | Opseg<br>struka | GUK  | Urična<br>kiselina | Dislipide-<br>mija | Albumin/<br>kreatinin | eGFR         | cIMT  | LVMI          |
|----------|-------------------|--------------------|-----------------------|-------|-----------------|------|--------------------|--------------------|-----------------------|--------------|-------|---------------|
| Aix brah | 0,14              | 0,08               | <b>0,24*</b>          | -0,06 | 0,07            | 0,08 | 0,04               | -0,13              | -0,13                 | -0,07        | -0,11 | -0,08         |
| Aix ao   | 0,12              | 0,08               | <b>0,26*</b>          | -0,03 | 0,09            | 0,12 | 0,08               | -0,13              | -0,13                 | -0,07        | -0,10 | -0,08         |
| PWV      | 0,00              | -0,04              | 0,17                  | 0,15  | <b>0,22*</b>    | 0,17 | 0,04               | -0,18              | 0,01                  | <b>0,22*</b> | -0,01 | <b>-0,21*</b> |
| KorVB    | 0,02              | 0,07               | 0,06                  | -0,02 | -0,06           | 0,00 | -0,06              | -0,13              | 0,07                  | 0,00         | -0,06 | 0,10          |

\* p<0.05

Tablica 13. Korelacija pokazatelja vaskularne krutosti i volumena bubrega sa kardiovaskularnim čimbenicima rizika i oštećenjem ciljnih organa u kontrolnoj grupi

|          | Amb sist.<br>tlak | 24 h sist.<br>tlak | Centralni<br>art.tlak | BMI   | Opseg<br>struka | GUK   | Urična<br>kiselina | Dislipide-<br>mija | Albumin/<br>kreatinin | GFR   | cIMT  | LVMI  |
|----------|-------------------|--------------------|-----------------------|-------|-----------------|-------|--------------------|--------------------|-----------------------|-------|-------|-------|
| Aix brah | -0,07             | -0,07              | 0,06                  | -0,15 | 0,01            | 0,05  | 0,01               | 0,08               | 0,14                  | -0,18 | 0,05  | 0,00  |
| Aix ao   | -0,11             | -0,07              | 0,10                  | -0,08 | 0,10            | -0,03 | 0,00               | 0,06               | 0,02                  | -0,12 | 0,09  | -0,01 |
| PWV      | 0,01              | -0,10              | -0,04                 | 0,11  | 0,10            | 0,06  | -0,08              | -0,02              | -0,01                 | 0,01  | -0,13 | -0,14 |
| KorVB    | 0,18              | -0,02              | 0,05                  | 0,12  | 0,09            | -0,11 | <b>-0,22*</b>      | 0,02               | -0,01                 | 0,04  | 0,04  | -0,01 |

\* p<0.05

Tablica 14. Korelacija pokazatelja vaskularne krutosti i volumena bubrega sa kardiovaskularnim čimbenicima rizika i oštećenjem ciljnih organa u ispitanika s IUGR rođenih u terminu

|          | Amb sist.<br>tlak | 24 h sist.<br>tlak | Centralni<br>art.tlak | BMI   | Opseg<br>struka | GUK  | Urična<br>kiselina | Dislipide-<br>mija | Albumin/<br>kreatinin | eGFR         | cIMT  | LVMI  |
|----------|-------------------|--------------------|-----------------------|-------|-----------------|------|--------------------|--------------------|-----------------------|--------------|-------|-------|
| Aix brah | 0,19              | 0,09               | <b>0,32*</b>          | 0,09  | 0,14            | 0,12 | 0,11               | 0,27               | -0,10                 | 0,00         | -0,02 | 0,04  |
| Aix ao   | 0,16              | 0,10               | <b>0,36*</b>          | 0,12  | 0,17            | 0,17 | 0,17               | 0,28               | -0,10                 | -0,02        | 0,00  | 0,03  |
| PWV      | -0,04             | 0,01               | 0,17                  | 0,27  | <b>0,35*</b>    | 0,08 | 0,11               | 0,17               | -0,04                 | <b>0,32*</b> | 0,06  | -0,23 |
| KorVB    | 0,01              | 0,09               | 0,05                  | -0,09 | -0,05           | 0,17 | -0,18              | -0,08              | 0,10                  | -0,01        | -0,19 | 0,20  |

\* p<0.05

Tablica 15. Korelacija pokazatelja vaskularne krutosti i volumena bubrega sa kardiovaskularnim čimbenicima rizika i oštećenjem ciljnih organa u ispitanika s IUGR rođenih prije termina

|          | Amb sist.<br>tlak | 24 h sist.<br>tlak | Centralni<br>art.tlak | BMI   | Opseg<br>struka | GUK          | Urična<br>kiselina | Dislipide-<br>mija | Albumin/<br>kreatinin | GFR   | cIMT  | LVMI  |
|----------|-------------------|--------------------|-----------------------|-------|-----------------|--------------|--------------------|--------------------|-----------------------|-------|-------|-------|
| Aix brah | 0,06              | 0,06               | 0,15                  | -0,20 | 0,00            | 0,05         | -0,08              | -0,17              | -0,25                 | -0,14 | -0,21 | -0,21 |
| Aix ao   | 0,06              | 0,06               | 0,15                  | -0,20 | 0,00            | 0,05         | -0,08              | -0,17              | -0,25                 | -0,14 | -0,21 | -0,21 |
| PWV      | 0,11              | -0,12              | 0,26                  | 0,01  | 0,07            | <b>0,33*</b> | -0,11              | -0,18              | 0,15                  | 0,08  | -0,09 | -0,10 |
| KorVB    | 0,03              | 0,08               | 0,08                  | 0,04  | -0,04           | -0,17        | 0,15               | -0,23              | -0,02                 | 0,02  | 0,07  | 0,09  |

\* p<0.05

Tablica 16. Utjecaj prekomjerne tjelesne težine i pretilosti na visinu arterijskog tlaka, parametre bubrežne funkcije, metabolički profil i ostećenja ciljnih organa u ispitanika s IUGR

|                                        | BMI < 25 kg/m <sup>2</sup><br>n=63 | BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup><br>N=28 | BMI >30 kg/m <sup>2</sup><br>N=4 | p                 |
|----------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Ambulatni arterijski tlak (mmHg)       |                                    |                                     |                                  |                   |
| Sistolički                             | 126.48 (12.57)                     | 132.47 (15.90)                      | 146.25 (22.04)                   | <b>0.004*</b>     |
| Dijastolički                           | 79.10 (7.32)                       | 83.50 (9.40)                        | 96.50 (14.82)                    | <b>&lt;0,001*</b> |
| Frekvencija srca (udaraca/min)         | 70.37 (12.44)                      | 71.34 (13.03)                       | 83.50 (8.70)                     | <b>0.040*</b>     |
| Glukoza u krvi (mmol/l)                | 4.39 (0.51)                        | 4.37 (0.49)                         | 4.40 (0.26)                      | 0.962             |
| eGFR – CG (ml/min)                     | 117.01 (20.03)                     | 137.02 (21.82)                      | 164.17 (16.93)                   | <b>&lt;0,001*</b> |
| eGFR-MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | 95.07 (11.72)                      | 93.09 (10.51)                       | 91.95 (10.72)                    | 0.603             |
| Urična kiselina (μmol/l)               | 337.91 (66.24)                     | 368.66 (68.20)                      | 449.00 (21.21)                   | <b>0.001*</b>     |
| Kolesterol (mmol/l)                    | 4.15 (0.79)                        | 4.38 (0.81)                         | 4.68 (0.10)                      | 0.192             |
| Trigliceridi (mmol/l)                  | 1.03 (0.45)                        | 1.38 (1.04)                         | 2.85 (2.35)                      | <b>&lt;0.001*</b> |
| HDL kolesterol (mmol/l)                | 1.34 (0.30)                        | 1.25 (0.25)                         | 1.02 (0.11)                      | <b>0.040**</b>    |
| LDL kolesterol (mmol/l)                | 2.34 (0.69)                        | 2.57 (0.65)                         | 2.85 (0.06)                      | <b>0.037***</b>   |
| Albumin/kreat. omjer (mg/mmol)         | 1.31 (3.47)                        | 0.72 (0.93)                         | 0.89 (0.80)                      | 0.809             |
| Tlak pulsa (mmHg)                      | 62.68 (10.75)                      | 67.63 (11.73)                       | 74.50 (14.18)                    | <b>0.036*</b>     |
| Aix u brahijalnoj arteriji             | -58.42 (12.15)                     | -58.98 (8.78)                       | -62.67 (13.19)                   | 0.497             |
| Aix u aorti                            | 7.97 (5.59)                        | 7.67 (4.23)                         | 5.97 (5.58)                      | 0.484             |
| Brzina pulsnog vala (m/s)              | 6.95 (2.38)                        | 6.98 (2.29)                         | 7.21 (1.02)                      | 0.832             |
| Centralni arterijski tlak (mmHg)       | 116.16 (12.51)                     | 122.26 (16.03)                      | 136.60 (12.26)                   | <b>0.002*</b>     |

Tablica 16. Utjecaj prekomjerne tjelesne težine i pretilosti na visinu arterijskog tlaka, parametre bubrežne funkcije, metabolički profil i oštećenja ciljnih organa u ispitanika s IUGR - nastavak

|                                                    | BMI < 25 kg/m <sup>2</sup><br>n=63 |          | BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup><br>n=28 |          | BMI >30 kg/m <sup>2</sup><br>n=4 |          | p             |
|----------------------------------------------------|------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|----------------------------------|----------|---------------|
| 24h dnevni arterijski tlak (mmHg)                  |                                    |          |                                     |          |                                  |          |               |
| Sistolički                                         | 125.59                             | (9.23)   | 130.34                              | (10.33)  | 133.50                           | (4.51)   | <b>0.001*</b> |
| Dijastolički                                       | 71.64                              | (6.38)   | 73.19                               | (6.58)   | 75.75                            | (4.92)   | 0.207         |
| Komb. kor VB(cm <sup>3</sup> /1,73m <sup>2</sup> ) | 99.20                              | (15.59)  | 98.30                               | (16.31)  | 96.93                            | (6.79)   | 0.773         |
| clMT – desno (mm)                                  | 0.52                               | (0.07)   | 0.54                                | (0.08)   | 0.57                             | (0.05)   | 0.217         |
| clMT -lijevo (mm)                                  | 0.52                               | (0.07)   | 0.54                                | (0.09)   | 0.56                             | (0.06)   | 0.217         |
| Indek mase lijeve klijetke (g/1,73m <sup>2</sup> ) | 90.10                              | (13.63)  | 95.30                               | (15.95)  | 103.15                           | (11.94)  | <b>0.018*</b> |
| Porodna težina (g)                                 | 2240.80                            | (383.74) | 2183.25                             | (398.58) | 1995.00                          | (509.28) | 0.219         |
| Porodna duljina (cm)                               | 46.03                              | (2.260)  | 45.69                               | (2.44)   | 44.75                            | (3.30)   | 0.279         |
| Trajanje trudnoće (tjedni)                         | 36.66                              | (2.65)   | 36.19                               | (2.60)   | 36.00                            | (1.41)   | 0.623         |

Sve vrijednosti su izražene kao srednja vrjednost ( $\pm$ SD)

\* značajna razlika između sve tri grupe

\*\* značajna razlika između pretilih i ispitanika normalne porodne težine

\*\*\* značajna razlika između ispitanike s prekomjernom i normalnom porodom težinom

Tablica 17. Korelacija indeksa tjelesne mase sa kardiovaskularnim čimbenicima rizika i oštećenjem ciljnih organa u ispitanika s IUGR ovisno o trajanju gestacije

|                             | Amb sist.<br>tlak | 24 h sist.<br>tlak | Centralni<br>art.tlak | GUK          | Urična<br>kiselina | Dislipide-<br>mija | Alb/kreat | GFR          | cIMT         | LVMI         |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------|--------------|--------------------|--------------------|-----------|--------------|--------------|--------------|
| BMI –kontrolna<br>grupa     | <b>0.38*</b>      | 0.18               | <b>0.21*</b>          | <b>0.29*</b> | <b>0.30*</b>       | <b>0.22*</b>       | -0.17     | <b>0.76*</b> | 0.18         | -0.03        |
| BMI – IUGR<br>u terminu     | <b>0.28*</b>      | <b>0.40*</b>       | <b>0.40*</b>          | 0.02         | <b>0.29*</b>       | <b>0.29*</b>       | -0.19     | <b>0.80*</b> | <b>0.27*</b> | <b>0.33*</b> |
| BMI – IUGR<br>prije termina | 0.20              | <b>0.34*</b>       | <b>0.38*</b>          | 0.07         | 0.27               | 0.19               | -0.06     | <b>0.82*</b> | 0.17         | <b>0.52*</b> |

\* p<0.05

Da bi se ispitao učinak kraćeg trajanja gestacije na visinu arterijskog tlaka i bubrežnu funkciju učinjena je usporedba ranije rođenih ispitanika s IUGR (32-27 tj. trudnoće) s vrlo rano rođenim ispitanicima (< 32. tjedna trudnoće). Rezultati su prikazani u tablici 18.

Tablica 18. Usporedba prerano rođenih (32-37 tj. trudnoće) i vrlo rano rođenih (< 32. tjedna trudnoće) ispitanika s IUGR

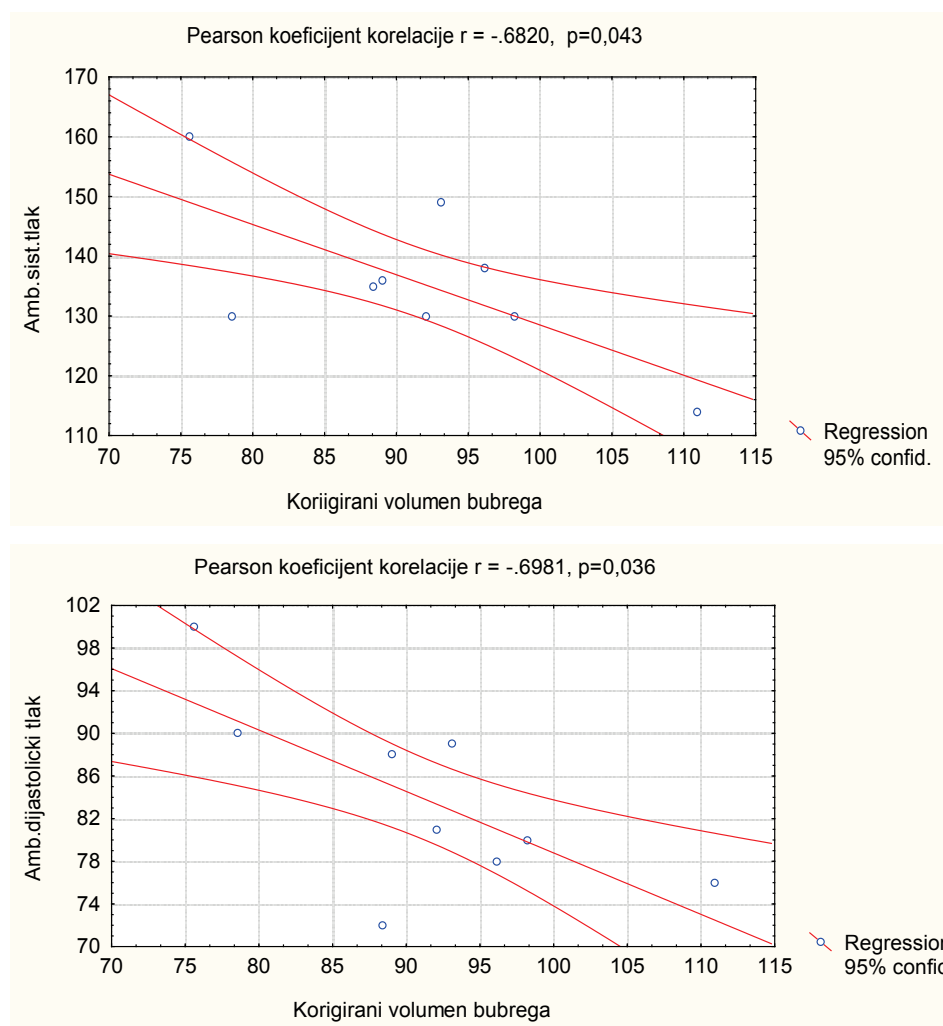
|                                                    | IUGR rođeni 32<br>-37 tjedna n=35 | IUGR rođeni<br><32 tjedna n=9 | P                |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------------------|
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                           | 24.14 (3.90)                      | 24.43 (3.54)                  | 0.842            |
| Ambulatni arterijski tlak (mmHg)                   |                                   |                               |                  |
| Sistolički                                         | 124.94 (10.08)                    | 135.78 (12.95)                | <b>0.010</b>     |
| Dijastolički                                       | 78.03 (6.92)                      | 83.78 (8.67)                  | <b>0.041</b>     |
| eGFR – CG (ml/min)                                 | 118.41 (21.56)                    | 125.63 (25.98)                | 0.395            |
| Albumin/kreat. omjer (mg/mmol)                     | 0.97 (1.81)                       | 1.06 (0.59)                   | 0.880            |
| Aix u brahijalnoj arteriji                         | -59.32 (13.07)                    | -54.95 (8.20)                 | 0.346            |
| Aix u aorti                                        | 7.42 (5.53)                       | 9.27 (3.48)                   | 0.346            |
| Brzina pulsnog vala (m/s)                          | 6.54 (1.68)                       | 6.03 (0.78)                   | 0.382            |
| Centralni arterijski tlak (mmHg)                   | 116.28 (13.63)                    | 125.31 (10.39)                | 0.072            |
| 24h dnevni arterijski tlak (mmHg)                  |                                   |                               |                  |
| Sistolički                                         | 123.93 (6.17)                     | 136.72 (8.87)                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Dijastolički                                       | 71.06 (5.73)                      | 77.78 (7.33)                  | <b>0.005</b>     |
| Komb. kor VB(cm <sup>3</sup> /1,73m <sup>2</sup> ) | 98.02 (17.72)                     | 91.34 (10.50)                 | 0.287            |
| cIMT – desno (mm)                                  | 0.53 (0.06)                       | 0.54 (0.10)                   | 0.561            |
| cIMT – lijevo (mm)                                 | 0.52 (0.07)                       | 0.54 (0.09)                   | 0.550            |
| Indek mase lijeve klijetke (g/1,73m <sup>2</sup> ) | 93.50 (12.96)                     | 96.63 (20.30)                 | 0.570            |
| Porodna težina (g)                                 | 1950.00 (258.40)                  | 1673.33 (232.54)              | <b>0.006</b>     |
| Porodna duljina (cm)                               | 44.60 (1.80)                      | 43.56 (2.30)                  | 0.150            |
| Trajanje trudnoće (tjedni)                         | 35.34 (0.97)                      | 30.89 (1.27)                  | <b>&lt;0,001</b> |

Sve vrijednosti izražene su kao srednja vrijednost ( $\pm$ ) SD

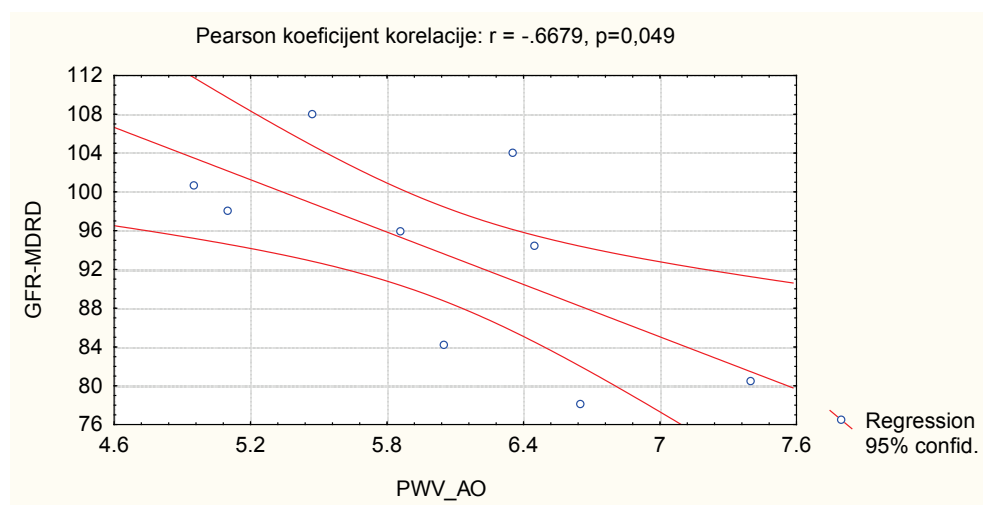
Nađeno je značajno povišenje sistoličkog i dijastoličkog ambulantnog i 24h tlaka bez razlike u BMI.

U ovoj skupini ispitanika s vrlo kratkim trajanjem gestacije nađena je i značajna negativna korelacija volumena bubrega i ambulantnog arterijskog tlaka, kao i brzine širenja pulsnog vala i glomerularne filtracije ( slike 29 i 30).

Slika 29. Korelacija volumena bubrega i ambulantnog sistoličkog i dijastoličkog tlaka u ispitanika s IUGR rođenih prije 32. tjedna trudnoće

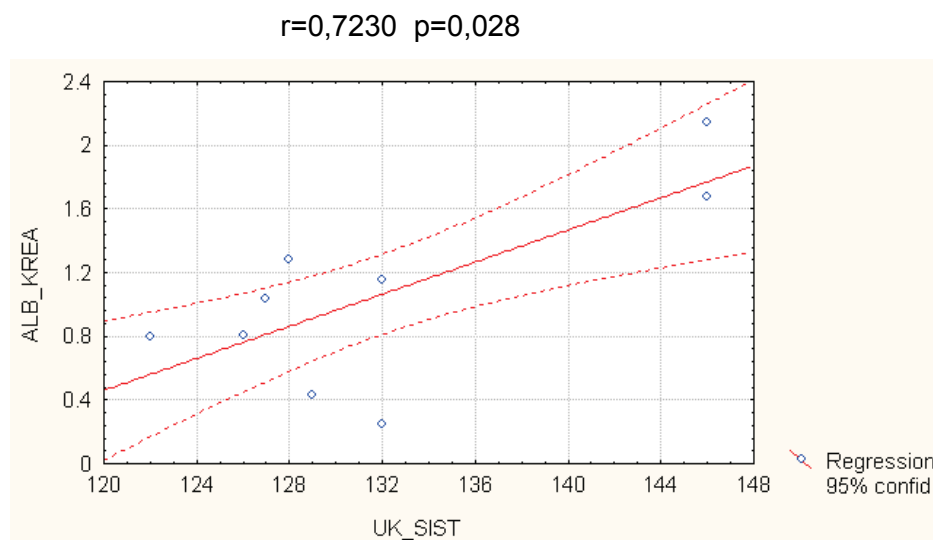


Slika 30. Korelacija brzine širenja pulsnog vala i eGFR u ispitanika s IUGR rođenih prije 32. tjedna trudnoće

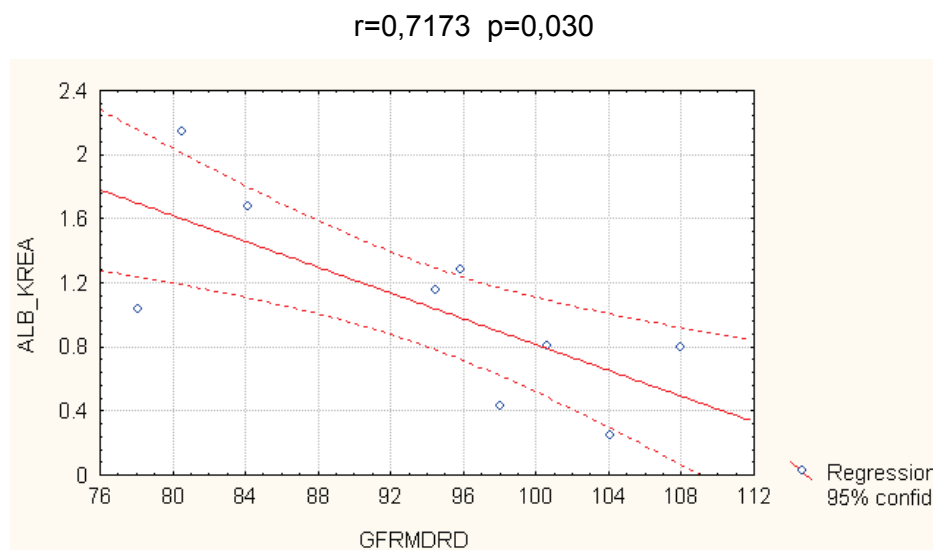


Samo u ovoj skupini ispitanika nađena je pozitivna korelacija albuminurije sa sistoličkim tlakom i negativna s eGFR-MDRD (slike 31 i 32).

Slika 31. Korelacija albuminurije i dnevnog sistoličkog tlaka u ispitanika s IUGR rođenih prije 32. tjedna trudnoće



Slika 32. Korelacija albuminurije i eGFR u ispitanika s IUGR rođenih prije 32. tjedna trudnoće



Za procjenu utjecaja pojedinih varijabli na arterijski tlak, bubrežnu funkciju i albuminuriju učinjena je multipla regresijska analiza (tablice 19,20,21)

Tablica 19 . Multipla regresijska analiza utjecaja pojedinih varijabli na sistolički tlak prema skupinama ispitanika

|                               | Kontrolna grupa n=90 |       |              | IUGR rođeni u terminu n=51 |       |              | IUGR prerano rođeni n=41 |       |              |
|-------------------------------|----------------------|-------|--------------|----------------------------|-------|--------------|--------------------------|-------|--------------|
|                               | $\beta$              | SE    | p            | $\beta$                    | SE    | p            | $\beta$                  | SE    | p            |
| BMI                           | 0,35                 | 0,106 | <b>0,001</b> | 0,38                       | 0,134 | <b>0,007</b> | 0,24                     | 0,158 | 0,138        |
| Pušenje                       | -0,01                | 0,106 | 0,946        | -0,29                      | 0,131 | <b>0,032</b> | -0,03                    | 0,156 | 0,862        |
| Pozitivna obiteljska anamneza | 0,05                 | 0,106 | 0,666        | -0,21                      | 0,129 | 0,116        | -0,05                    | 0,166 | 0,745        |
| eGFR- MDRD                    | 0,04                 | 0,104 | 0,709        | 0,20                       | 0,126 | 0,115        | 0,17                     | 0,163 | 0,307        |
| PWV ao                        | 0,01                 | 0,111 | 0,893        | -0,11                      | 0,132 | 0,425        | 0,18                     | 0,161 | 0,262        |
| Korigirani volumen bubrega    | 0,14                 | 0,107 | 0,193        | 0,07                       | 0,127 | 0,591        | 0,04                     | 0,165 | 0,808        |
| Porodna težina                | -0,03                | 0,111 | 0,760        | 0,30                       | 0,153 | 0,059        | -0,02                    | 0,179 | 0,918        |
| Trajanje trudnoće             | 0,05                 | 0,113 | 0,629        | -0,24                      | 0,152 | 0,124        | -0,38                    | 0,173 | <b>0,034</b> |

Tablica 20 . Multipla regresijska analiza utjecaja pojedinih varijabli na glomerularnu filtraciju prema skupinama ispitanika

|                               | Kontrolna grupa n=90 |       |       | IUGR rođeni u terminu n=51 |       |              | IUGR prerano rođeni n=41 |       |              |
|-------------------------------|----------------------|-------|-------|----------------------------|-------|--------------|--------------------------|-------|--------------|
|                               | $\beta$              | SE    | p     | $\beta$                    | SE    | p            | $\beta$                  | SE    | p            |
| Pušenje                       | -0,02                | 0,109 | 0,880 | 0,03                       | 0,139 | 0,813        | 0,01                     | 0,162 | 0,958        |
| Pozitivna obiteljska anamneza | -0,02                | 0,109 | 0,830 | -0,05                      | 0,136 | 0,730        | -0,01                    | 0,175 | 0,952        |
| PWV ao                        | 0,05                 | 0,112 | 0,682 | 0,30                       | 0,136 | <b>0,031</b> | 0,12                     | 0,161 | 0,457        |
| 24h dnevni sist.tlak          | 0,27                 | 0,105 | 0,130 | 0,36                       | 0,135 | <b>0,011</b> | 0,53                     | 0,209 | <b>0,015</b> |
| Korigirani volumen bubrega    | 0,06                 | 0,109 | 0,564 | -0,02                      | 0,133 | 0,891        | -0,03                    | 0,165 | 0,847        |
| Porodna težina                | 0,13                 | 0,115 | 0,277 | 0,08                       | 0,161 | 0,604        | -0,11                    | 0,181 | 0,540        |
| Trajanje trudnoće             | 0,11                 | 0,115 | 0,362 | -0,17                      | 0,159 | 0,288        | 0,25                     | 0,216 | 0,264        |

Tablica 21 . Multipla regresijska analiza utjecaja pojedinih varijabli na albuminuriju prema skupinama ispitanika

|                            | Kontrolna grupa n=90 |       |       | IUGR rođeni u terminu n=51 |       |       | IUGR prerano rođeni n=41 |       |       |
|----------------------------|----------------------|-------|-------|----------------------------|-------|-------|--------------------------|-------|-------|
|                            | $\beta$              | SE    | p     | $\beta$                    | SE    | p     | $\beta$                  | SE    | p     |
| BMI                        | -0,24                | 0,110 | 0,032 | -0,24                      | 0,174 | 0,175 | 0,00                     | 0,177 | 0,995 |
| Pušenje                    | 0,03                 | 0,107 | 0,797 | 0,19                       | 0,149 | 0,216 | 0,14                     | 0,168 | 0,423 |
| PWV ao                     | 0,03                 | 0,113 | 0,758 | 0,04                       | 0,151 | 0,815 | 0,13                     | 0,166 | 0,424 |
| 24h dnevni sist.tlak       | 0,20                 | 0,108 | 0,069 | -0,09                      | 0,167 | 0,594 | -0,15                    | 0,231 | 0,530 |
| Korigirani volumen bubrega | 0,05                 | 0,110 | 0,665 | 0,07                       | 0,145 | 0,639 | -0,01                    | 0,170 | 0,930 |
| Porodna težina             | 0,17                 | 0,113 | 0,129 | 0,04                       | 0,173 | 0,834 | 0,14                     | 0,195 | 0,485 |
| Trajanje trudnoće          | 0,08                 | 0,115 | 0,491 | 0,00                       | 0,172 | 0,993 | -0,18                    | 0,240 | 0,463 |

## 6. RASPRAVA

U ovom istraživanju koje je provedeno u populaciji mladih odraslih muškaraca nađeno je da ispitanici koji su imali intrauterini zastoje u rastu, imaju veći broj čimbenika kardiovaskularnog rizika i veću učestalost subkliničkog oštećenja ciljnih organa u odnosu na svoje vršnjake koji nisu imali poremećaj u fetalnom razvoju a da dodatno nepovoljan učinak na arterijski tlak, bubrežnu funkciju, metaboličke parametre i subkliničko oštećenje organa imaju kraće trajanje gestacije i pretilost u odrasloj dobi što govori u prilog različitih patofizioloških mehanizama kojima poremećaj u fetalnom razvoju utječe na programiranje kroničnih bolesti u odrasloj dobi.

### 6.1. Intrauterini zastoj u rastu i čimbenici kardiovaskularnog rizika

Ispitanici s IUGR imali su češće pozitivnu obiteljsku anamnezu hipertenzije, bubrežne ili kardiovaskularne bolesti, više su pušili i manje se bavili sportom te su imali više vrijednosti ambulantnog sistoličkog tlaka, dislipidemiju i povišene vrijednosti urične kiseline češće od ispitanika kontrolne grupe što prema Framingham/ATP III tablici rizika nosi 11% viši 10-godišnji rizik za nastanak koronarne bolesti srca od rizika ispitanika u kontrolnoj grupi (181). Niska porodna težina je pokazala povezanost s rizikom nastanka hipertenzije kroz različite dobne skupine u brojnim kliničkim i epidemiološkim studijama (113, 114, 183, 184). Međutim, niska porodna težina može nastati kao rezultat bilo intrauterinog zastoja u rastu ili preranog poroda ili obojeg. U literaturi se nalazi više radova koji su odvojeno analizirali učinak zastoja u rastu ili preranog poroda na arterijski tlak u različitim dobnim skupinama. U mlađim dobnim skupinama postoji više studija s kontradiktornim rezultatima. Leon i sur su u velikoj epidemiološkoj studiji na preko 160000 18 godišnjaka pokazali negativnu povezanost arterijskog tlaka i porodne težine za gestacijsku dob (184). Slične rezultate pokazala je i Law i sur koji su na 346 britanskih 22-godišnjaka koji su bili rođeni maleni za gestacijsku dob (SGA) inverznu povezanost arterijskog tlaka i intrauterinog zastoja u rastu ali i dodatno potenciranu postnatalnim nadoknadnim rastom (174). S druge strane Dalziel i sur su analizirali vrijednosti arterijskog tlaka, lipida, glukoze i kortizola u serumu 458 osoba u dobi od 30 godina čije su majke sudjelovale u studiji o utjecaju kortikosteroida na prevenciju fetalnog respiratornog distres sindroma. Našli su da prerano rođeni ispitanici imaju više vrijednosti arterijskog tlaka i inzulinsku rezistenciju dok intrauterini zastoj u rastu nije pokazivao navedenu povezanost (179). Evansen i sur su također dobili kontradiktorne rezultate jer su u 37 ispitanika od 18 godina koji su bili podjeljeni u grupu prerano rođenih

s vrlo niskom porodom težinom, malenih za gestacijsku dob (SGA) i kontrola našli da prerani porod ali ne i intrauterini zastoj u rastu ima utjecaja na vrijednost arterijskog tlaka. Intrauterini zastoj u rastu je imao utjecaja na arterijski tlak samo kod ispitanika koji su bili prematurusi vrlo lagani za gestacijsku dob (162). Dodatna prednost našeg istraživanja je u tome što je kod svih ispitanika arterijski tlak izmjeren 24 mjeračem tlaka čije vrijednosti bolje koreliraju s oštećenjem ciljnih organa, omogućuje prepoznavanje „hipertenzije bijelog ogrtača“ i „maskirane“ hiperenzije, mjerenje noćnih vrijednosti za koje se pokazalo da imaju veću prognostičku vrijednost i određivanje noćnog pada tlaka („dipping“ fenomena) i varijabilnost tlaka koji također koreliraju s oštećenjem ciljnih organa (185). Kod naših ispitanika nije nađeno razlike u dnevnim vrijednostima arterijskog tlaka ali postoji značajno veća varijabilnost i sistoličkog i dijastoličkog tlaka (tablica 4). Kada se tome pridoda i nalaz povećane frekvencije srca kako pri ambulantnom pregledu i tijekom 24h mjerenja takav nalaz može upućivati na rane promjene u 24 satnom profilu arterijskog tlaka uslijed veće simpatičke stimulacije kod ispitanika s intrauterinim zastojem u rastu. Neočekivane vrijednosti tlaka u 24 satnom mjerenju nađene su kod noćnih vrijednosti gdje su ispitanici kontrolne grupe imali više vrijednosti od ispitanika s IUGR. Naknadnom analizom utvrđeno je značajno odstupanje stvarnog vremena spavanja od programirane vrijednosti od 22:00 sata u ispitanika kontrolne grupe tako da su rezultati noćnog mjerenja uzeti s rezervom.

Nakon podjele ispitanika prema trajanju trudnoće nije više bilo značajnih razlika u vrijednostima 24 mjerenja tlaka osim u podskupini vrlo rano rođenih ispitanika s IUGR gdje se sada nađu značajno više vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka kako ambulantnog tako i u 24 satnom mjerenju (tablica 7 i 18). Također u skupini prerano rođenih ispitanika s IUGR jedine značajne korelacije ispitivanih varijabli s porođnim parametrima nađene su za trajanje trudnoće 24 satni sistolički i dijastolički te ambulantni sistolički tlak i frekvenciju srca (tablica 11) što govori u prilog važnosti trajanja trudnoće kao prediktora vrijednosti arterijskog tlaka u ispitanika s IUGR. Potvrdu navedenog opažanja dala je i multivarijantna regresijska analiza gdje su u modelu uz poznate čimbenike rizika za nastanak arterijske hipertenzije kao što su pozitivna obiteljska anamneza, pušenje i BMI stavljene i istraživane varijable PWV, eGFR i volumen bubrega te porođni parametri. U skupini prerano rođenih ispitanika s IUGR jedino je trajanje gestacije imalo signifikantan utjecaj na sistolički tlak (tablica 19) što je u skladu s opažanjem Siewert-Delle koja je dobila isti rezultat u populaciji 49-godišnjih muškaraca kao i Willemsena i sur koji su isto našli više vrijednosti arterijskog tlaka u populaciji djece u dobi od 7 godina koja su rođena prematurna SGA, međutim nisu mogli zaključiti da je gestacijska dob glavni čimbenik utjecaja na na visinu arterijskog tlaka zbog niske signifikantnosti multivarijantnog modela (161, 186, 187) Suprotan rezultat objavila je Keijzer-Veen i sur koji su našli višu prevalenciju hipertenzije u osoba s IUGR i

preranim porodom ali niti IUGR niti porodna težina niti trajanje gestacije nisu bili povezani s arterijskim tlakom već su trenutna tjelesna težina i BMI bili snažniji prediktori arterijskog tlaka u 19 godišnjih ispitanika (170).

Poznata je povezanost poremećaja metaboličkih parametara s IUGR (187, 188). Kod naših ispitanika nije bilo razlike u vrijednostima glukoze između grupa što je u skladu s rezultatima iz literature (187, 189). Također nije nađeno razlike u vrijednostima lipidnih parametara (ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida) između skupina niti kada su dalje podijeljene prema trajanju trudnoće no kada smo analizirali ukupne poremećaje lipidograma tada je nađen značajno veći broj ispitanika s dislipidemijom u skupini s IUGR neovisno o trajanju gestacije (slika 23). Sličan rezultat opisuju Willemsen i sur koji također nisu našli razliku u lipidnim parametrima između ranije rođene djece s IUGR i terminske djece s IUGR nakon prilagodbe za modificirajuće čimbenike (187). Urična kiselina se povezuje s brojnim kardiovaskularnim (hipertenzija, metabolički sindrom, cerebrovaskularna bolest, koronarna bolest itd) i bubrežnim bolestima. Povezanost je opažena ne samo s manifestnom hiperuricemijom već i s blagim povišenjem vrijednosti urične kiseline ( $300\text{--}330\text{ }\mu\text{mol/l}$ ) (190). Značaj takve asocijacije još je dvojben jer velik broj autora smatra da ona nije neovisni čimbenik kardiovaskularnog rizika premda se povezuje s arterijskom hipertenzijom vjerojatno zbog svojih vazokonstriktornih osobina (190). U našoj studiji nije nađena povezanost s vrijednostima arterijskog tlaka no signifikantno veće vrijednosti su nađene u grupi s IUGR koje su dodatno porasle kada je zasebno analizirana grupa prerano rođenih ispitanika s IUGR i to osobito ako je bila praćena prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću (tablice 6 i 16, slika 22). Isti rezultat su našli Park i sur kod djece gdje su prerani porod, trenutni BMI i promjena u tjelesna težina od poroda do časa mjerenja bili povezani s visinom urične kiseline (191).

Važan prediktor arterijskog tlaka i metaboličkih poremećaja u ispitanika s IUGR bio je BMI. Ispitanici s IUGR imali su značajno manji BMI što je u skladu s opažanjima drugih autora (187). Opseg struka je također bio smanjen ali nije dosegao statističku značajnost. Na tablici 16 vidljivo je kako s porastom BMI raste arterijski tlak i lipidni parametri neovisno o porodnoj težini i trajanju gestacije. Također pozitivna korelacija nađena je za ambulantni i dnevni sistolički tlak kao i za centralni tlak, dislipidemiju i uričnu kiselinu (tablica 17). Kontroverze u literaturi postoje oko pitanja je li učinak intrauterinog zastoja u rastu na arterijski tlak maskiran s trenutnim BMI. Huxley i sur su u svojoj metaanalzi pokazali da je inverzna povezanost niske porodne težine i visine arterijskog tlaka posredovana neadekvatnom prilagodbom modificirajućim čimbenicima, prvenstveno trenutnom BMI (192). Međutim, novija metaanaliza Gamborga i sur pokazala je navedena povezanost ipak postoji bez obzira na aktualni BMI (193). S time se slaže i Chan i sur koja je pokazala da signifikantna razlika u sistoličkom tlaku između

SGA i AGA grupe postoji i nakon prilagodbe za BMI (194). U našoj skupini ispitanika rezultati se razlikuju utoliko što se nije pokazao značajan učinak porodnih parametara na vrijednost sistoličkog tlaka u skupini s IUGR nego tek kada je izdvojena skupina prerano rođenih ispitanika s IUGR gdje se trajanje gestacije pokazalo kao najvažniji prediktor sistoličkog tlaka dok se u grupi IUGR rođenih u terminu kao glavni prediktor pokazao BMI i pušenje (tablica 19). Naši rezultati su u skladu opažanja Siewert –Delle i sur koji su zaključili da arterijski tlak u odrasloj dobi ovisi o različitim varijablama u različitim dijelovima gestacije (161).

## 6.2 Intrauterini zastoje u rastu i subkliničko oštećenje ciljnih organa

Tradicionalni rizični čimbenici za razvoj kardiovaskularnih bolesti imaju nisku prognostičku vrijednost kod mladih odraslih osoba s obzirom da većina ima najmanje jedan čimbenik kardiovaskularnog rizika a velika većina nikada i ne doživi kardiovaskularni incident (195-197). Zato se autori recentnih smjernica za prevenciju kardiovaskularnih bolesti priklanjaju otkrivanju subkliničkog oštećenja organa jer se takvo oštećenje smatra intermedijarnim stadijem u razvoju bolesti, čimbenikom koji npr povezuje hipertenziju i kardiovaskularni incident i zbog te bliske povezanosti poboljšava individualnu procjenu kardiovaskularnog rizika (181, 198).

*Bubreg:* bubrežna funkcija procijenjena je određivanjem glomerularne filtracije MDRD formulom (eGFR) ili klirensa kreatinina Cockroft-Gault formulom. U našem istraživanju korištene su obje formule za procjenu bubrežne funkcije jer niti jedna ne zadovoljava u potpunosti sve potrebne uvjete adekvatne procjene bubrežne funkcije u istraživanoj populaciji. Naime, MDRD formula dobro procjenjuje bubrežnu funkciju u rasponu  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , validirana je na velikom broju ispitanika ali ne i općoj populaciji s normalnom ili približno normalnom glomerulanom filtracijom. S druge strane Cockroft-Gaultova formula dobro procjenjuje glomerulanu filtraciju u normalnom rasponu bubrežne funkcije, no prema definiciji uključuje tjelesnu masu i zbog toga precjenjuje glomerulanu filtraciju u pretilih osoba (199). U ovom istraživanju nije bilo razlike u vrijednosti kreatinina a procjena klirensa kreatinina Cockroft-Gaultovom formulom pokazala se nižom u skupini ispitanika s IUGR u odnosu na kontrolnu grupu dok kod eGFR prema MDRD formuli nije bilo razlike između ispitivanih skupina (tablica 3). Kada se analizirao broj ispitanika s blagom depresijom klirensa kreatinina ( $< 100 \text{ ml/min}$ ) prema CG formuli opažen je znatno veći broj u grupi s IUGR dok prema MDRD formuli nije bilo razlike. Sličan nalaz opisan je i u velikoj HUNT 2 studiji o procjeni utjecaja IUGR na renalnu funkciju u općoj populaciji gdje su Hallan i sur našli 1,66-2,4 veći rizik za blagu depresiju klirensa kreatinina procijenjenog Cockroft-Gaultovom formulom u muških ispitanika ovisno o stupnju intrauterinog zastoja u rastu dok rezultat za žene nije bio

signifikantan (107). Kada su naši ispitanici podijeljeni prema trajanju trudnoće, ispitanici s IUGR rođeni prije termina nisu pokazali daljnje smanjivanje bubrežne funkcije. Također nije bilo značajne korelacije s porodnim parametrima dok je negativna korelacija nađena između eGFR i brzine pulsog vala tek u skupini vrlo rano rođenih ispitanika (slika 30). Utjecaj IUGR i prematuriteta per se na renalnu funkciju istražila je Kijzer-Veen i sur na 20 godišnjim ispitanicima koji su bili podijeljeni u SGA skupinu, prematurne AGA i kontrolnu grupu bez poremećaja u fetalnom razvoju. Nije nađeno značajne razlike u eGFR pa je zaključeno da IUGR i prematuritet per se ne doprinosi depresiji renalne funkcije u mladih odraslih osoba (171). Međutim kada su isti autori istražili dodatni utjecaj prematuriteta u ispitanika s IUGR tada je nađena pozitivna korelacija između eGFR i IUGR (170). Chan i sur također nisu našli razlike u bazalnim vrijednostima eGFR u skupinama djece sa i bez IUGR. Razlika je bila manifestna teka nakon opterećanja bjelančevinama kada su prematurna djeca s IUGR pokazala smanjenu renalnu rezervu (194). To može poslužiti kao objašnjenje i za naše rezultate jer tek veći metabolički zahtjevi na inicijalno smanjeni funkcionalni kapacitet organa mogu otkriti latentna oštećenja. U našoj skupini ispitanika kao najvažniji prediktor eGFR pokazao se sistolički tlak bez obzira na trajanje gestacije. Posumnjali smo da je ovaj pozitivni efekt povezan s pretilošću no rezultat je ostao isti i kada je korišten MDRD formula koja je inače pokazivala smanjenje glomerularne filtracije s porastom tjelesne težine (tablica 16). Možemo nagađati da bi ovakav odnos glomerularne filtracije i arterijskog tlaka mogao biti posljedica hiperfiltracije u ranoj fazi oštećenja bubrežne funkcije osoba s intrauterinim zastojem u rastu kao što je to već ranije opisao Brenner i sur (105). U zaključku se može reći da procjena klirensa kreatinina Cockcroft-Gaultvom formulom bolje procjenjuje renalnu funkciju u zdravih mladih odraslih osoba no da je kod pretilih potrebna prilagodba prema BMI ili korištenje MDRD formule.

Analizom albumin/kreatinin omjera koji se smatra markerom bubrežnog oštećenja odnosno generalizirane endotelne disfunkcije ali i prediktorom kardiovaskularnih incidenta nismo dobili rezultate koji bi govorili u prilog da IUGR per se doprinosi bubrežnom oštećenju u mladih odraslih osoba (200, 201). Premda su ispitanici s IUGR imali dvostruko više vrijednosti albuminurije (tablica 3) i 3x veću učestalost (12,6% vs 4,4%) u odnosu na kontrolnu grupu, opažene razlike nisu bile statistički značajne. Rezultati u literaturi su dvojaki. Johansen i sur nisu našli povezanost fetalnog rasta i albumin/kreatinin omjera u odrasloj dobi (168) dok su Marchand i sur i Hoy i sur našli navedenu povezanost (13, 166). Keijzer-Veen i sur su istražili utjecaj IUGR i prematuriteta na pojavu mikroalbuminurije u POPS studiji na 422 19-godišnjih ispitanika. Prevalencija mikroalbuminurije u skupini ispitanika s IUGR bila je 2,4x veća u odnosu na kontrolnu grupu (3,8% vs 1,6%) što je slično našim rezultatima.

Značajna negativna korelacija porodne težine i logaritma albumin/kreatinin omjera nađena je samo u ispitanika rođenih prije 32 tjedna što govori u prilog nepovoljnog utjecaja kraćeg trajanja gestacije na renalnu funkciju u ispitanika s IUGR (169). S navedenim rezultatima slažu se i naša opažanja jer je nađena negativna povezanost albumin/kreatinin omjera s eGFR i pozitivna s 24h satnim sistoličkim tlakom tek u skupini vrlo rano rođenih ispitanika s IUGR (slika 31 i 32).

*Srce:* Ehokardiografija predstavlja osjetljivu metodu u otkrivanju hipertrofije lijeve klijetke odnosno određivanja indeksa mase lijeve klijetke koji je dokazani prediktor kardiovaskularnog rizika (202). Kod naših ispitanika nađen je značajno veći indeks mase lijeve klijetke u skupini ispitanika s IUGR koji dodatno raste s kraćim trajanjem trudnoće. Nije korelirao s porođnim parametrima već s trenutnim BMI koji se pokazao glavnim prediktorom u multivarijantnom modelu ispitanika s IUGR dok je to u kontrolnoj skupini sportska aktivnost (tbl 10, slika 28). Podaci u literaturi o povezanosti LVMI i porodne težine su oskudni. Povećan LVMI u osoba s IUGR vjerojatno se javlja već kao posljedica promjena u fetalnoj cirkulaciji koje se javljaju kod IUGR (203). No i drugi čimbenici tijekom kasnijeg života mogu imati nepovoljan učinak na srčanu strukturu i funkciju (204). U našem istraživanju je to jasno pokazano za pretilost.

*Krvne žile :* za procjenu ranih znakova ateroskleroze učinjeno je ultrazvučno mjerenje debljine intime i medije unutarnje zajedničke karotidne arterije koje se smatra pokazateljem ranih vaskularnih promjena i prediktorom budućih kardiovaskularnih incidenata neovisno o klasičnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika kako kao starijih tako i kod mlađih ispitanika (205-208). U našoj studiji nađena je razlika u debljini cIMT između ispitanika s IUGR i kontrolne grupe (tablica 3). Daljnjom podjelom prema trajanju trudnoće nije nađeno dodatne značajna razlike. Vrijednosti cIMT korelirale su s dnevnim sistoličkim tlakom i BMI u skupini ispitanika s IUGR dok se u multivarijantnom modelu kao glavni prediktor debljine cIMT pokazao BMI (tablica 9, slika 26 i 27). Sličan rezultat imali su Oren i sur u ARYA studiji (Atherosclerosis Risk in Young Adults) koji su našli značajnu inverznu povezanost porodne težine i cIMT u ispitanika s IUGR samo u najvišim tercilama aktualnog BMI te sistoličkog i dijastoličkog tlaka (209). U podlozi navedenih opažanja može biti neadekvatan vaskularni razvoj kao što su pokazali Brodzsky i sur na 21 adolescentu s IUGR. Našli su smanjene dimenzije aorte bez razlike u krutosti arterija ili vazodilatacijskim osobinama velikih arterija što uz višu srčanu frekvenciju kod ispitanika s IUGR može doprinosti većem kardiovaskularnom riziku u kasnijem životu (210).

### 6.3 Mehanizmi fetalnog programiranja arterijskog tlaka i bubrežne funkcije u odrasloj dobi

Kao što je navedeno u uvodu, različiti su potencijalni mehanizmi kojim intrauterini zastoj u rastu može utjecati na strukturu i funkciju organa u odrasloj dobi. U ovom istraživanju analizirana su dva potencijalna mehanizma za koja se čini da imaju ključnu ulogu u predispoziciji nastanku povišenog arterijskog tlaka i bubrežnog oštećenja.

*Volumen bubrega:* u našem istraživanju korišten je volumen bubrega kao glavna mjera veličine bubrega jer je pokazano da najbolje opisuje stvarnu veličinu organa i korelira s brojem glomerula pa se može koristiti u kliničkom radu kao indirektni pokazatelj mase nefrona (51, 67-70). Intrauterini zastoj u rastu se povezuje sa poremećajem u strukturi i funkciji bubrega kao posljedicom smanjenog broja nefrona (Uvod, poglavlje 1.1.2.). Koliko prerani porod doprinosi tome poremećaju nije do kraja razjašnjeno. U našem istraživanju nađena je signifikantna razlika u svim dimenzijama bubrega i nakon korekcije prema tjelesnim proporcijama između ispitanika s IUGR i kontrolne grupe (tablica 5). Premda je nađeno dodatno smanjenje bubrežnih dimenzija kada su izdvojeni prerano rođeni i vrlo rano rođeni ispitanici s IUGR, razlika između njih nije bila statistički značajna. To bi govorilo u prilog tvrdnji da je IUGR važniji predskazatelj veličine bubrega što je u skladu s rezultatom Schmidta i sur koji su kod djece našli da je IUGR neovisan prediktor veličine bubrega i bolji pokazatelj od porodne težine ili trajanja gestacije (164). U suprotnosti s time je nalaz Rakowa i sur koji kod školske djece nisu našli navedenu povezanost. Djeca rođena prije termina imala su manji volumen bubrega od kontrolne grupe ali razlika više nije bila značajna nakon korekcije prema površini tijela. Zaključili su da volumen bubrega najbolje korelira s porodom težinom (211). Keijzer-Veen i sur su kod mladih odraslih osoba u dobi od 20 godina analizirali dimenzije bubrega u skupinama s IUGR i bez poremećaja u fetalnom razvoju a prema trajanju gestacije. Nisu našli razlike između skupina ali kad su izdvojeni prerano rođeni ispitanici iz obje skupine imali su značajno manju relativnu dužinu i volumen bubrega u komparaciji s ispitanicima rođenim u terminu (212). U prilog tome govori i naš rezultat kada su analizirane kvartile porodne težine i trajanja trudnoće bez obzira na skupine ispitanika, našli smo značajnu razliku 1. i 4 kvartile i prema porodnoj težini i prema trajanju gestacije iz čega se može zaključiti da nepovoljni intrauterini uvjeti značajno utječu na strukturu bubrega (slika 11). Volumen bubrega nije značajno korelirao sa arterijskim tlakom, pokazateljima renalne funkcije niti s albuminurijom, niti se pokazao značajnim prediktorom u multivarijantnim modelima osim u vrlo rano rođenih ispitanika gdje je nađena značajna negativna korelacija s ambulantnim sistoličkim i dijastoličkim tlakom (slika 29) što govori u prilog tvrdnji da se tek uznapredovali

poremećaj u fetalnom razvoju može manifestirati promjenom strukture i funkcije organa kod mladih odraslih osoba.

*Vaskularna disfunkcija:* Vaskularna disfunkcija, odnosno krutost arterija (engl. arterial stiffness) drugi je važan čimbenik koji može utjecati na visinu arterijskog tlaka u odrasloj dobi kod osoba koje su imale poremećaj fetalnog razvoja (125, 126). Krutost arterija je neovisni čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti (127). Također je i važan prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u osoba s esencijalnom hipertenzijom i kroničnom bubrežnom bolešću (127, 128). Osim kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, pokazalo se da postoji korelacija brzine pulsog vala (PWV) kao pokazatelja krutosti arterija i glomerulane filtracije čak i u normalnom rasponu bubrežne funkcije (129).

U našoj studiji nije bilo razlike u PWV niti Aix između skupine bolesnika s IUGR i kontrolne grupe dok je razlika u centralnom arterijskom tlaku bila granična (tablica 3). Nije opaženo dodatnih razlika niti kada su ispitanici podijeljeni prema trajanju trudnoće a također niti kada su podijeljeni prema pretilosti. Zabilježen je porast i PWV i Aix ali nisu dosegli statističku značajnost. Zabilježena je negativna korelacija PWV i eGFR tek u podgrupi vrlo rano rođenih ispitanika (slika 30). Da trajanje trudnoće ima utjecaja na parametre vaskularne disfunkcije vidi se iz tablice usporedbe 1. i 4. kvartile trajanja trudnoće. Kod ispitanika s najkraćim trajanjem trudnoće došlo je do značajnog porasta augmentacijskih indeksa kao i centralnog arterijskog tlaka od gotovo 15 mmHg (slika 12). Brojne studije su testirale hipotezu da nepovoljni intrauterini utjecaji dovode do povećane krutosti arterija što predisponira razvoju hipertenzije u kasnijem životu, no često su rezultati bili kontradiktorni (130, 213). Osobito se to odnosi na situacije kada je istraživao utjecaj preranog poroda i/ili intrauterinog zastoja u rastu na povećanu krutost arterija. Bonamy i sur. su našli povećanu vaskularnu rezistenciju 16-godišnjih djevojaka koje su prijevremeno rođene. Arterijski tlak i vaskularne funkcije nisu pokazivale povezanost s intrauterinim zastojem u rastu (163). U skladu s našim rezultatima je istraživanje Cheunga i sur koji su kod djece pokazali da među prerano rođenom djecom jedino ona koja su imala intrauterini zastoj u rastu imaju povećanu krutost arterija i arterijski tlak (214). Nasuprot tome Brodzki i sur. našli su povezanost intrauterinog zastoja u rastu s oštećenim vaskularnim rastom i funkcijama u 18-godišnjih osoba (210). Odnos gestacijske dobi i porodne težine prema krutosti arterija testirali su i Oren A i sur. u zdravih 20-godišnjaka gdje su našli da vjerojatno postoje različiti mehanizmi kojima prerani porod odnosno intrauterini zastoj u rastu doprinose povećanoj krutosti arterija (126). Ova opažanja i naši rezultati kao i ranije komentirani rezultati o arterijskom tlaku potvrđuju tezu da i promjene u vaskularnom sustavu ovise o različitim varijablama koje djeluju u različitim dijelovima gestacije te da su prisutne u različitim dobnim skupinama od djetinjstva do odrasle dobi.

Više je mogućih mehanizama koji mogu doprinositi povećanoj krutosti arterija u osoba s poremećajem u fetalnom razvoju: endotelna disfunkcija – rezultati su kontradiktorni, no međutim niti jedna studija nije našla poremećaj endotelne disfunkcije u ispitanika niske porodne težine zbog preranog poroda dok je kod IUGR to bio slučaj (215); vaskularna hipertrofija- povezanost debljine intime i medije i niske porodne težine također pokazuje različite rezultate, u manjem broju studija našla se povezanost s niskom porodnom težinom ako je bila praćena zastojem u rastu (125); smanjena kapilarna gustoća (125) kao i gubitak elastina - kod prerano rođenih rezultati su suprotni (126). S obzirom na broj istraživanih mehanizama i još uvijek neujednačene rezultate može se zaključiti da su promjene strukture vaskulature i funkcije posljedica više mehanizama koji očito dominiraju ovisno o istraživanoj populaciji i vrsti fetalnog inzulta.

## 7. ZAKLJUČAK

1. mladi odrasli muškaraci s intrauterinim zastojem u rastu imaju povećan kardiovaskularni rizik u odnosu na ispitanike bez poremećaja u fetalnom razvoju zbog:
  - a. brojnijih čimbenika kardiovaskularnog rizika: pozitivne obiteljske anamneze kardiovaskularnih i/ili bubrežnih bolesti, nezdravog načina života (pušenja, rjeđeg bavljenja sportom) viših vrijednosti arterijskog tlaka i metaboličkih poremećaja (dislipidemije, povećanih vrijednosti urične kiseline);
  - b. veće učestalosti subkliničkog oštećenja organa (početnog oštećenja renalne funkcije, višeg indeksa mase lijeve klijetke) i ranih znakova ateroskleroze (povećan cIMT i tlak pulsa)
2. dodatan nepovoljan učinak na arterijski tlak, metabolički profil, bubrežnu funkciju i subkliničko oštećenje organa (više vrijednosti indeksa mase lijeve klijetke) imaju prekomjerna tjelesna težina te kraće trajanje gestacije
3. promijenjena morfologija bubrega i vaskularna disfunkcija u osoba s intrauterinim zastojem u rastu ima značajan utjecaj na visinu arterijskog tlaka i bubrežnu funkciju tek u osoba koje su vrlo rano rođene (<32 tjedna)
4. mehanizmi kojim intrauterini zastoj u rastu utječe na visinu arterijskog tlaka i bubrežnu funkciju ovisi o različitim čimbenicima i vremenu gestacije u kojem djeluju:
  - a. u našoj skupini ispitanika trajanje gestacije ima ključni utjecaj na visinu arterijskog tlaka u osoba koje su prerano rođene dok su pretilost i pušenje značajniji čimbenici rizika kod osoba s intrauterinim zastojem u rastu rođenih u terminu
  - b. sistolički tlak je glavna odrednica bubrežne funkcije u osoba s intrauterinim zastojem u rastu osim kod prerano rođenih gdje tome doprinosi i vaskularna disfunkcija

## 8. SAŽETAK

Brojne epidemiološke studije su pokazale da osobe s niskom porodom težinom imaju tendenciju višim vrijednostima arterijskog tlaka i bubrežnog oštećenja u odrasloj dobi. Međutim, kontradiktorni se rezultati kada se uzme u obzir i trajanje gestacije, odnosno usporedi utjecaj intrauterinog zastoja u rastu (IUGR) i preranog poroda. Nije jasno kojim mehanizmima je posredovano to zbivanje. Stoga je cilj ovog istraživanja utvrditi kako se mijenja rizik kardiovaskularnog i bubrežnog oštećenja u osoba s IUGR ovisno o trajanju gestacije, da li postoje razlike u subkliničkom oštećenju organa te koji su eventualni patofiziološki mehanizmi u podlozi. U istraživanje je uključeno 185 zdravih muških ispitanika prosječne dobi 21 (20-23) godinu i to 95 s IUGR i 90 u kontrolnoj grupi bez poremećaja u fetalnom razvoju. Rezultati upućuju na povećani KV rizik ispitanika s IUGR zbog većeg broja čimbenika kardiovaskularnog rizika - pozitivne obiteljske anamneze kardiovaskularnih i/ili bubrežnih bolesti, nezdravog načina života (pušenja, rjeđeg bavljenja sportom) viših vrijednosti arterijskog tlaka i metaboličkih poremećaja (dislipidemije, povećanih vrijednosti urične kiseline); te veće učestalost subkliničkog oštećenja organa (početnog oštećenja renalne funkcije, višeg indeksa mase lijeve klijetke) i ranih znakova ateroskleroze (povećan cIMT i tlak pulsa). Kraće trajanje gestacije i prekomjerna tjelesna težina imaju dodatan nepovoljan učinak na arterijski tlak, metabolički profil, bubrežnu funkciju i subkliničko oštećenje organa (više vrijednosti indeksa mase lijeve klijetke) osoba s IUGR. Mogući patofiziološki mehanizmi u podlozi ovakvih opažanja dijelom leže u promijenjenoj morfologiji i funkciji bubrega (smanjenoj masi nefrona) te povećanoj krutosti arterija izraženim tek u vrlo rano rođenih osoba. U zaključku se može reći da IUGR nosi rizik od oštećenja bubrega i KV sustava u mladih odraslih osoba, osobito onih kod kojih postoji i prematuritet s pridruženom prekomjernom tjelesnom težinom te oni čine najrizičniju skupinu prema kojoj treba usmjeriti preventivne mjere s ciljem ranog otkrivanja oštećenja KV sustava i bubrega i sprečavanja progresije oštećenja ka manifestnoj bolesti.

Ključne riječi: intrauterini zastoj u rastu, prerani porod, arterijski tlak, bubrežna funkcija

## 9. SUMMARY

Influence of intrauterine growth retardation on blood pressure values and kidney function in adult age

Although increased rates of cardiovascular (CV) events and renal damage in subjects born after intrauterine growth retardation (IUGR) were reported, discussion about additional unfavourable effects of premature birth continues. Our aim was to determine CV risk factors and subclinical organ damage in young men born after IUGR and to analyse the relation and effects of premature birth on CV risk profile and target organ damage and explore possible underlying mechanisms. A total of 185 healthy men, average age 21 (range 20-23) years were enrolled; 95 born after IUGR and 90 controls with normal intrauterine development. We found increased CV risk in young adult men born after IUGR due to increased prevalence of CV risk factors (smoking, physical inactivity, higher blood pressure, dyslipidemia), subclinical organ damage (decreased renal function and increased left ventricular mass index) and early signs of atherosclerosis (increased cIMT and pulse pressure). Premature birth and obesity have additional unfavourable effect on blood pressure, metabolic profile and kidney function especially in participants born very premature. Possible underlying mechanisms connecting IUGR and CV and renal damage in later life could be altered kidney structure (i.e lower nephron number) and increased arterial stiffness.

Because of higher risk for developing sustained hypertension and premature cardiovascular or renal incidences, those subjects should be monitored more closely from early adulthood.

Key words: intrauterine growth retardation, premature birth, blood pressure, kidney function

## 10. LITERATURA

1. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003 May 10;361(9369):1629-41.
2. WHO. Preventing chronic disease a vital investment. Geneva: World Health Organization, 2005. 2005.
3. Lindholm LH, Mendis S. Prevention of cardiovascular disease in developing countries. *Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):720-2.
4. Hrabak-Žerjavić V, Kralj V, Dika Ž, Jelaković B. Epidemiologija hipertenzija, moždanog udara i infarkta miokarda u Hrvatskoj. *Medix*. 2010;87/88:102-7.
5. Allender S, Scarborough P, Peto V. European cardiovascular statistics. 2008 ed. University of Oxford. 2008.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2008. godinu. Zagreb. 2009.
7. The European Health Report 2005; Public health action for healthier children and populations. Geneva: WHO. 2005.
8. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007 Nov 7;298(17):2038-47.
9. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun;20(6):1048-56.
10. Jelaković B, Kos J, Željковиć-Vrkić T. Bubrežna bolest kao čimbenik kardiovaskularnog rizika. *Medix*. 2008;74:105-12.
11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
12. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
13. Hoy WE, Mathews JD, McCredie DA, Pugsley DJ, Hayhurst BG, Rees M, et al. The multidimensional nature of renal disease: rates and associations of albuminuria in an Australian Aboriginal community. *Kidney Int*. 1998 Oct;54(4):1296-304.
14. Nenov VD, Taal MW, Sakharova OV, Brenner BM. Multi-hit nature of chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000 Mar;9(2):85-97.
15. Misir-Galic L, Grguric J. [Newborns with small birth weight in five Croatian regions]. *Lijec Vjesn*. 2009 Mar-Apr;131(3-4):58-64.
16. Barker DJ, Bagby SP. Developmental antecedents of cardiovascular disease: a historical perspective. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Sep;16(9):2537-44.

17. Rose G, Marmot MG. Social class and coronary heart disease. *Br Heart J*. 1981 Jan;45(1):13-9.
18. Rose G. Familial patterns in ischaemic heart disease. *Br J Prev Soc Med*. 1964;18:75-80.
19. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med*. 1977 Jun;31(2):91-5.
20. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001 Apr 21;322(7292):949-53.
21. McCance RA. Food, growth, and time. *Lancet*. 1962 Sep 29;2(7257):621-6.
22. Widdowson EM, Crabb DE, Milner RD. Cellular development of some human organs before birth. *Arch Dis Child*. 1972 Aug;47(254):652-5.
23. Widdowson EM, McCance RA. A review: new thoughts on growth. *Pediatr Res*. 1975 Mar;9(3):154-6.
24. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986 May 10;1(8489):1077-81.
25. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989 Sep 9;2(8663):577-80.
26. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet*. 1996 Nov 30;348(9040):1478-80.
27. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ*. 1997 Aug 16;315(7105):396-400.
28. Leon DA, Lithell HO, Vagero D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ*. 1998 Jul 25;317(7153):241-5.
29. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ*. 1994 Apr 9;308(6934):942-5.
30. Eriksson JG, Forsen TJ, Osmond C, Barker DJ. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3006-10.
31. Kramer MS, Joseph KS. Enigma of fetal/infant-origins hypothesis. *Lancet*. 1996 Nov 9;348(9037):1254-5.
32. Ben-Shlomo Y. Commentary: are birthweight and cardiovascular associations due to fetal programming? *Int J Epidemiol*. 2001 Aug;30(4):862-3.

33. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991 Oct 26;303(6809):1019-22.
34. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992 Jul;35(7):595-601.
35. Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol*. 2001 Feb;30(1):15-23.
36. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 1998 Aug;95(2):115-28.
37. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995 Jul 15;311(6998):171-4.
38. Harding JE, Johnston BM. Nutrition and fetal growth. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7(3):539-47.
39. Rudolph AM. The fetal circulation and its response to stress. *J Dev Physiol*. 1984 Feb;6(1):11-9.
40. Fowden AL. The role of insulin in prenatal growth. *J Dev Physiol*. 1989 Oct;12(4):173-82.
41. Fowden AL. Endocrine regulation of fetal growth. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7(3):351-63.
42. Cameron N, Demerath EW. Critical periods in human growth and their relationship to diseases of aging. *Am J Phys Anthropol*. 2002;Suppl 35:159-84.
43. Alexander BT. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension*. 2003 Mar;41(3):457-62.
44. Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int*. 2001 Jan;59(1):238-45.
45. 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 Jul 3;359(1):61-73.
46. Metcalfe NB, Monaghan P. Compensation for a bad start: grow now, pay later? *Trends Ecol Evol*. 2001 May 1;16(5):254-60.
47. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002 Dec;31(6):1235-9.
48. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia*. 2002 Mar;45(3):342-8.
49. Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol*. 2004 Nov;15(11):2775-91.

50. Barker DJ, Forsen T, Eriksson JG, Osmond C. Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: a longitudinal study. *J Hypertens*. 2002 Oct;20(10):1951-6.
51. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec*. 1992 Feb;232(2):194-201.
52. Hoy WE, Douglas-Denton RN, Hughson MD, Cass A, Johnson K, Bertram JF. A stereological study of glomerular number and volume: preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. *Kidney Int Suppl*. 2003 Feb(83):S31-7.
53. 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: a histomorphometric study. *Kidney Int*. 2000 Aug;58(2):770-3.
54. Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, Amann K. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Sep;16(9):2557-64.
55. Abdi R, Dong VM, Rubel JR, Kittur D, Marshall F, Racusen LC. Correlation between glomerular size and long-term renal function in patients with substantial loss of renal mass. *J Urol*. 2003 Jul;170(1):42-4.
56. Hughson M, Farris AB, 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int*. 2003 Jun;63(6):2113-22.
57. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension*. 2006 Mar;47(3):502-8.
58. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. *Kidney Int*. 2004 Apr;65(4):1339-48.
59. Sanders MW, Fazzi GE, Janssen GM, de Leeuw PW, Blanco CE, De Mey JG. Reduced uteroplacental blood flow alters renal arterial reactivity and glomerular properties in the rat offspring. *Hypertension*. 2004 Jun;43(6):1283-9.
60. Lucas SR, Costa Silva VL, Miraglia SM, Zaladek Gil F. Functional and morphometric evaluation of offspring kidney after intrauterine undernutrition. *Pediatr Nephrol*. 1997 Dec;11(6):719-23.
61. Schreuder MF, Nyengaard JR, Fodor M, van Wijk JA, Delemarre-van de Waal HA. Glomerular number and function are influenced by spontaneous and induced low birth weight in rats. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Oct;16(10):2913-9.
62. Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992 Apr;99(4):296-301.

63. Hoy WE, Hughson MD, Singh GR, Douglas-Denton R, Bertram JF. Reduced nephron number and glomerulomegaly in Australian Aborigines: a group at high risk for renal disease and hypertension. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(1):104-10.
64. Merlet-Benichou C, Gilbert T, Vilar J, Moreau E, Freund N, Lelievre-Pegorier M. Nephron number: variability is the rule. Causes and consequences. *Lab Invest.* 1999 May;79(5):515-27.
65. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens.* 1988 Oct;1(4 Pt 1):335-47.
66. Konje JC, Bell SC, Morton JJ, de Chazal R, Taylor DJ. Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active renin concentration at birth. *Clin Sci (Lond).* 1996 Aug;91(2):169-75.
67. McLachlan MS, Gaunt A, Fulker MJ, Anderson CK. Estimation of glomerular size and number from radiographs of the kidney. *Br J Radiol.* 1976 Oct;49(586):831-5.
68. Brandt TD, Neiman HL, Dragowski MJ, Bulawa W, Claykamp G. Ultrasound assessment of normal renal dimensions. *J Ultrasound Med.* 1982 Mar;1(2):49-52.
69. Ablett MJ, Coulthard A, Lee RE, Richardson DL, Bellas T, Owen JP, et al. How reliable are ultrasound measurements of renal length in adults? *Br J Radiol.* 1995 Oct;68(814):1087-9.
70. Ninan VT, Koshi KT, Niyamthullah MM, Jacob CK, Gopalakrishnan G, Pandey AP, et al. A comparative study of methods of estimating renal size in normal adults. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(10):851-4.
71. Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF. Intraobserver and interobserver variations in sonographic measurements of kidney size in adult volunteers. A comparison of linear measurements and volumetric estimates. *Acta Radiol.* 1995 Jul;36(4):399-401.
72. Jones TB, Riddick LR, Harpen MD, Dubuisson RL, Samuels D. Ultrasonographic determination of renal mass and renal volume. *J Ultrasound Med.* 1983 Apr;2(4):151-4.
73. Solvig J, Ekberg H, Hansen F, Brunkvall J, Lanne T. Accuracy of noninvasive ultrasonic volume measurements on human kidney transplants. Presentation of a new formula. *Nephron.* 1998 Oct;80(2):188-93.
74. Hoy WE, Spencer JL, Painter RC, Kile E, Rees M, Wang Z. Birth weight, renal mass and volume, and renal disease in Australian Aborigines. *Am J Soc Nephrol* 1998;9:150A.
75. Spencer J, Wang Z, Hoy W. Low birth weight and reduced renal volume in Aboriginal children. *Am J Kidney Dis.* 2001 May;37(5):915-20.

76. Singh GR, White AV, Spencer JL, Hoy WE, editors. Kidney size and shape is related to body proportions at birth. Proceedings of the ASN Renal week 2000; Toronto: American Society of Nephrology.
77. Herschkovitz D, Burbea Z, Skorecki K, Brenner BM. Fetal programming of adult kidney disease: cellular and molecular mechanisms. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Mar;2(2):334-42.
78. Welham SJ, Riley PR, Wade A, Hubank M, Woolf AS. Maternal diet programs embryonic kidney gene expression. Physiol Genomics. 2005 Jun 16;22(1):48-56.
79. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. Physiol Rev. 2005 Apr;85(2):571-633.
80. Sorenson CM, Rogers SA, Korsmeyer SJ, Hammerman MR. Fulminant metanephric apoptosis and abnormal kidney development in bcl-2-deficient mice. Am J Physiol. 1995 Jan;268(1 Pt 2):F73-81.
81. Porteous S, Torban E, Cho NP, Cunliffe H, Chua L, McNoe L, et al. Primary renal hypoplasia in humans and mice with PAX2 mutations: evidence of increased apoptosis in fetal kidneys of Pax2(1Neu) +/- mutant mice. Hum Mol Genet. 2000 Jan 1;9(1):1-11.
82. Remuzzi G, Grinyo J, Ruggenenti P, Beatini M, Cole EH, Milford EL, et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). J Am Soc Nephrol. 1999 Dec;10(12):2591-8.
83. 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 Apr;61(4):1231-42.
84. McDonald SP, Hoy WE, Maguire GP, Duarte NL, Wilcken DE, Wang XL. The p53Pro72Arg polymorphism is associated with albuminuria among aboriginal Australians. J Am Soc Nephrol. 2002 Mar;13(3):677-83.
85. Guron G, Friberg P. An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development. J Hypertens. 2000 Feb;18(2):123-37.
86. Zhang SL, Guo J, Moini B, Ingelfinger JR. Angiotensin II stimulates Pax-2 in rat kidney proximal tubular cells: impact on proliferation and apoptosis. Kidney Int. 2004 Dec;66(6):2181-92.
87. Celsi G, Kistner A, Aizman R, Eklof AC, Ceccatelli S, de Santiago A, et al. Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring. Pediatr Res. 1998 Sep;44(3):317-22.
88. Ortiz LA, Quan A, Zarzar F, Weinberg A, Baum M. Prenatal dexamethasone programs hypertension and renal injury in the rat. Hypertension. 2003 Feb;41(2):328-34.

89. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Dec;1032:63-84.
90. Bertram C, Trowern AR, Copin N, Jackson AA, Whorwood CB. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology.* 2001 Jul;142(7):2841-53.
91. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature.* 1990 May 31;345(6274):458-60.
92. Greider CW. Telomere length regulation. *Annu Rev Biochem.* 1996;65:337-65.
93. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, Psaty BM, Jenny NS, Tracy RP, et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol.* 2007 Jan 1;165(1):14-21.
94. Jennings BJ, Ozanne SE, Dorling MW, Hales CN. Early growth determines longevity in male rats and may be related to telomere shortening in the kidney. *FEBS Lett.* 1999 Apr 1;448(1):4-8.
95. Akkad A, Hastings R, Konje JC, Bell SC, Thurston H, Williams B. Telomere length in small-for-gestational-age babies. *BJOG.* 2006 Mar;113(3):318-23.
96. Aviv A, Aviv H. Reflections on telomeres, growth, aging, and essential hypertension. *Hypertension.* 1997 May;29(5):1067-72.
97. Cullen-McEwen LA, Kett MM, Dowling J, Anderson WP, Bertram JF. Nephron number, renal function, and arterial pressure in aged GDNF heterozygous mice. *Hypertension.* 2003 Feb;41(2):335-40.
98. Batourina E, Gim S, Bello N, Shy M, Clagett-Dame M, Srinivas S, et al. Vitamin A controls epithelial/mesenchymal interactions through Ret expression. *Nat Genet.* 2001 Jan;27(1):74-8.
99. Watson B, Jr., Khan MA, Desmond RA, Bergman S. Mitochondrial DNA mutations in black Americans with hypertension-associated end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2001 Sep;38(3):529-36.
100. Park HK, Jin CJ, Cho YM, Park DJ, Shin CS, Park KS, et al. Changes of mitochondrial DNA content in the male offspring of protein-malnourished rats. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Apr;1011:205-16.
101. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis.* 1994 Feb;23(2):171-5.
102. Chertow GM, Milford EL, Mackenzie HS, Brenner BM. Antigen-independent determinants of cadaveric kidney transplant failure. *JAMA.* 1996 Dec 4;276(21):1732-6.

- 103.Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation*. 1994 May 27;57(10):1450-4.
- 104.Azuma H, Nadeau K, Mackenzie HS, Brenner BM, Tilney NL. Nephron mass modulates the hemodynamic, cellular, and molecular response of the rat renal allograft. *Transplantation*. 1997 Feb 27;63(4):519-28.
- 105.Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*. 1996 Jun;49(6):1774-7.
- 106.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 May 22;160(10):1472-6.
- 107.Hallan S, Euser AM, Irgens LM, Finken MJ, Holmen J, Dekker FW. Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trondelag Health (HUNT 2) Study. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jan;51(1):10-20.
- 108.Li S, Chen SC, Shlipak M, Bakris G, McCullough PA, Sowers J, et al. Low birth weight is associated with chronic kidney disease only in men. *Kidney Int*. 2008 Mar;73(5):637-42.
- 109.White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis*. 2009 Aug;54(2):248-61.
- 110.Moritz KM, Singh RR, Probyn ME, Denton KM. Developmental programming of a reduced nephron endowment: more than just a baby's birth weight. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 Jan;296(1):F1-9.
- 111.Dotsch J, Plank C, Amann K, Ingelfinger J. The implications of fetal programming of glomerular number and renal function. *J Mol Med*. 2009 Sep;87(9):841-8.
- 112.Gennser G, Rymark P, Isberg PE. Low birth weight and risk of high blood pressure in adulthood. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 May 28;296(6635):1498-500.
- 113.Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens*. 1996 Aug;14(8):935-41.
- 114.Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens*. 2000 Jul;18(7):815-31.
- 115.Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
- 116.Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect*. 2000 Jun;108 Suppl 3:545-53.

117. Rich-Edwards JW, Kleinman K, Michels KB, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode KM, et al. Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women. *BMJ*. 2005 May 14;330(7500):1115.
118. Jones A, Beda A, Osmond C, Godfrey KM, Simpson DM, Phillips DI. Sex-specific programming of cardiovascular physiology in children. *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(17):2164-70.
119. Gielen M, Pinto-Sietsma SJ, Zeegers MP, Loos RJ, Fagard R, de Leeuw PW, et al. Birth weight and creatinine clearance in young adult twins: influence of genetic, prenatal, and maternal factors. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Aug;16(8):2471-6.
120. Poulter NR, Chang CL, MacGregor AJ, Snieder H, Spector TD. Association between birth weight and adult blood pressure in twins: historical cohort study. *BMJ*. 1999 Nov 20;319(7221):1330-3.
121. Christensen K, Stovring H, McGue M. Do genetic factors contribute to the association between birth weight and blood pressure? *J Epidemiol Community Health*. 2001 Aug;55(8):583-7.
122. RG IJ, Stehouwer CD, Boomsma DI. Evidence for genetic factors explaining the birth weight-blood pressure relation. Analysis in twins. *Hypertension*. 2000 Dec;36(6):1008-12.
123. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med*. 2003 Jan 9;348(2):101-8.
124. Alexander BT. Fetal programming of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Jan;290(1):R1-R10.
125. Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2008 Sep;97(9):1165-72.
126. Oren A, Vos LE, Bos WJ, Safar ME, Uiterwaal CS, Gorissen WH, et al. Gestational age and birth weight in relation to aortic stiffness in healthy young adults: two separate mechanisms? *Am J Hypertens*. 2003 Jan;16(1):76-9.
127. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol*. 2007 Nov-Dec;20 Suppl 12:S45-50.
128. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension*. 2004 Feb;43(2):163-8.
129. Schillaci G, Pirro M, Mannarino MR, Pucci G, Savarese G, Franklin SS, et al. Relation between renal function within the normal range and central and peripheral arterial stiffness in hypertension. *Hypertension*. 2006 Oct;48(4):616-21.
130. Wilkinson IB, Cockcroft JR. Commentary: birthweight arterial stiffness and blood pressure: in search of a unifying hypothesis. *Int J Epidemiol*. 2004 Feb;33(1):161-2.

131. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1264-8.
132. Langley-Evans SC, Welham SJ, Sherman RC, Jackson AA. Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 1996 Nov;91(5):607-15.
133. Cowley AW, Jr., Roman RJ. The role of the kidney in hypertension. *JAMA*. 1996 May 22-29;275(20):1581-9.
134. Woods LL. Neonatal uninephrectomy causes hypertension in adult rats. *Am J Physiol*. 1999 Apr;276(4 Pt 2):R974-8.
135. Skov K, Nyengaard JR, Korsgaard N, Mulvany MJ. Number and size of renal glomeruli in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 1994 Dec;12(12):1373-6.
136. Hellmann H, Davis JM, Thurau K. Glomerulus number and blood pressure in the Prague hypertensive rat. *Kidney Int Suppl*. 1998 Sep;67:S211-2.
137. Fassi A, Sangalli F, Maffi R, Colombi F, Mohamed EI, Brenner BM, et al. Progressive glomerular injury in the MWF rat is predicted by inborn nephron deficit. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Aug;9(8):1399-406.
138. Black MJ, Wang Y, Bertram JF. Nephron endowment and renal filtration surface area in young spontaneously hypertensive rats. *Kidney Blood Press Res*. 2002;25(1):20-6.
139. Woods LL, Rasch R. Perinatal ANG II programs adult blood pressure, glomerular number and renal function in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1998;275:R1593-R9.
140. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res*. 2001;49:460-7.
141. Gilbert JS, Lang AL, Grant AR, Nijland MJ. Maternal nutrient restriction in sheep: hypertension and decreased nephron number in offspring at 9 months of age. *J Physiol*. 2005 May 15;565(Pt 1):137-47.
142. DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002 Mar;11(2):197-200.
143. Boguszewski MC, Johannsson G, Fortes LC, Sverrisdottir YB. Low birth size and final height predict high sympathetic nerve activity in adulthood. *J Hypertens*. 2004 Jun;22(6):1157-63.
144. Weitz G, Deckert P, Heindl S, Struck J, Perras B, Dodt C. Evidence for lower sympathetic nerve activity in young adults with low birth weight. *J Hypertens*. 2003 May;21(5):943-50.

145. Petry CJ, Dorling MW, Wang CL, Pawlak DB, Ozanne SE. Catecholamine levels and receptor expression in low protein rat offspring. *Diabet Med*. 2000 Dec;17(12):848-53.
146. Simonetta G, Rourke AK, Owens JA, Robinson JS, McMillen IC. Impact of placental restriction on the development of the sympathoadrenal system. *Pediatr Res*. 1997 Dec;42(6):805-11.
147. Mamet J, Peyronnet J, Roux JC, Perrin D, Cottet-Emard JM, Pequignot JM, et al. Long-term prenatal hypoxia alters maturation of adrenal medulla in rat. *Pediatr Res*. 2002 Feb;51(2):207-14.
148. Alexander BT, Hendon AE, Ferril G, Dwyer TM. Renal denervation abolishes hypertension in low-birth-weight offspring from pregnant rats with reduced uterine perfusion. *Hypertension*. 2005 Apr;45(4):754-8.
149. Manning J, Vehaskari VM. Postnatal modulation of prenatally programmed hypertension by dietary Na and ACE inhibition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005 Jan;288(1):R80-4.
150. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction*. 2004 May;127(5):515-26.
151. Hardy DB, Yang K. The expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is induced during trophoblast differentiation: effects of hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug;87(8):3696-701.
152. Payne JA, Alexander BT, Khalil RA. Reduced endothelial vascular relaxation in growth-restricted offspring of pregnant rats with reduced uterine perfusion. *Hypertension*. 2003 Oct;42(4):768-74.
153. Franco Mdo C, Arruda RM, Dantas AP, Kawamoto EM, Fortes ZB, Scavone C, et al. Intrauterine undernutrition: expression and activity of the endothelial nitric oxide synthase in male and female adult offspring. *Cardiovasc Res*. 2002 Oct;56(1):145-53.
154. Williams SJ, Hemmings DG, Mitchell JM, McMillen IC, Davidge ST. Effects of maternal hypoxia or nutrient restriction during pregnancy on endothelial function in adult male rat offspring. *J Physiol*. 2005 May 15;565(Pt 1):125-35.
155. Hemmings DG, Williams SJ, Davidge ST. Increased myogenic tone in 7-month-old adult male but not female offspring from rat dams exposed to hypoxia during pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Aug;289(2):H674-82.
156. Ojeda NB, Grigore D, Yanes LL, Iliescu R, Robertson EB, Zhang H, et al. Testosterone contributes to marked elevations in mean arterial pressure in adult male intrauterine growth restricted offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007 Feb;292(2):R758-63.

- 157.Ojeda NB, Grigore D, Robertson EB, Alexander BT. Estrogen protects against increased blood pressure in postpubertal female growth restricted offspring. Hypertension. 2007 Oct;50(4):679-85.
- 158.Dražančić A. Nutritivna i respiracijska funkcija posteljice i rast fetusa.U:Dražančić A i suradnici.Porodništvo, Zagreb:Školska knjiga; 1999,str.120-133.
- 159.Dražančić A. Abnormalni rast fetusa. U:Dražančić A i suradnici.Porodništvo, Zagreb:Školska knjiga; 1999,str.269-273.
- 160.Nuyt AM, Alexander BT. Developmental programming and hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009 Mar;18(2):144-52.
- 161.Siewert-Delle A, Ljungman S. The impact of birth weight and gestational age on blood pressure in adult life: a population-based study of 49-year-old men. Am J Hypertens. 1998 Aug;11(8 Pt 1):946-53.
- 162.Evensen KA, Steinshamn S, Tjonna AE, Stolen T, Hoydal MA, Wisloff U, et al. Effects of preterm birth and fetal growth retardation on cardiovascular risk factors in young adulthood. Early Hum Dev. 2009 Apr;85(4):239-45.
- 163.Bonamy AK, Norman M, Kaijser M. Being born too small, too early, or both: does it matter for risk of hypertension in the elderly? Am J Hypertens. 2008 Oct;21(10):1107-10.
- 164.Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA, Damgaard IN, Mau Kai C, Olgaard K, et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: distinct effects of maturity and weight for gestational age. Kidney Int. 2005 Aug;68(2):731-40.
- 165.Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. Kidney Int Suppl. 2005 Aug(97):S68-77.
- 166.Marchand MC, Langley-Evans SC. Intrauterine programming of nephron number: the fetal flaw revisited. J Nephrol. 2001 Sep-Oct;14(5):327-31.
- 167.Yudkin JS, Martyn CN, Phillips DI, Gale CR. Associations of micro-albuminuria with intra-uterine growth retardation. Nephron. 2001 Nov;89(3):309-14.
- 168.Johnsen SP, Sorensen HT, Thulstrup AM, Norgard B, Engberg M, Lauritzen T. Fetal growth and urinary albumin excretion among middle-aged Danes. Scand J Urol Nephrol. 2001 Sep;35(4):314-8.
- 169.Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJ, Dekker FW, Nauta J, Hille ET, et al. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. J Am Soc Nephrol. 2005 Sep;16(9):2762-8.
- 170.Keijzer-Veen MG, Finken MJ, Nauta J, Dekker FW, Hille ET, Frolich M, et al. Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth? A prospective follow-up study in The Netherlands. Pediatrics. 2005 Sep;116(3):725-31.

171. Keijzer-Veen MG, Kleinveld HA, Lequin MH, Dekker FW, Nauta J, de Rijke YB, et al. Renal function and size at young adult age after intrauterine growth restriction and very premature birth. *Am J Kidney Dis.* 2007 Oct;50(4):542-51.
172. Keijzer-Veen MG, Dulger A, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Very preterm birth is a risk factor for increased systolic blood pressure at a young adult age. *Pediatr Nephrol.* 2010 Mar;25(3):509-16.
173. Hofman PL, Regan F, Cutfield WS. Prematurity--another example of perinatal metabolic programming? *Horm Res.* 2006;66(1):33-9.
174. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation.* 2002 Mar 5;105(9):1088-92.
175. Eriksson JG, Forsen TJ, Kajantie E, Osmond C, Barker DJ. Childhood growth and hypertension in later life. *Hypertension.* 2007 Jun;49(6):1415-21.
176. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med.* 2005 Oct 27;353(17):1802-9.
177. Liew G, Wang JJ, Mitchell P. Which is the better marker for susceptibility to disease later in life--low birthweight or prematurity? *Arch Dis Child.* 2008 May;93(5):450.
178. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation.* 2005 Nov 29;112(22):3430-6.
179. Dalziel SR, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *Int J Epidemiol.* 2007 Aug;36(4):907-15.
180. Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, de Faire U, Kramer MS, Pawitan Y, et al. Genetic and shared environmental factors do not confound the association between birth weight and hypertension: a study among Swedish twins. *Circulation.* 2007 Jun 12;115(23):2931-8.
181. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
182. Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schulte-Wissermann H. Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol.* 1985;15(1):38-43.
183. Nilsson PM, Ostergren PO, Nyberg P, Soderstrom M, Allebeck P. Low birth weight is associated with elevated systolic blood pressure in adolescence: a prospective study of a birth cohort of 149378 Swedish boys. *J Hypertens.* 1997 Dec;15(12 Pt 2):1627-31.

184. Leon DA, Johansson M, Rasmussen F. Gestational age and growth rate of fetal mass are inversely associated with systolic blood pressure in young adults: an epidemiologic study of 165,136 Swedish men aged 18 years. *Am J Epidemiol*. 2000 Oct 1;152(7):597-604.
185. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007 Sep;25(9):1751-62.
186. Willemssen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:452-8.
187. Willemssen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;93(2):452-8.
188. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Jarvenpaa AL, Strang-Karlsson S, Makitie O, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007 May 17;356(20):2053-63.
189. Singhal A, Kattenhorn M, Cole TJ, Deanfield J, Lucas A. Preterm birth, vascular function, and risk factors for atherosclerosis. *Lancet*. 2001 Oct 6;358(9288):1159-60.
190. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1811-21.
191. Park B, Park E, Cho SJ, Kim Y, Lee H, Min J, et al. The association between fetal and postnatal growth status and serum levels of uric acid in children at 3 years of age. *Am J Hypertens*. 2009 Apr;22(4):403-8.
192. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet*. 2002 Aug 31;360(9334):659-65.
193. Gamborg M, Byberg L, Rasmussen F, Andersen PK, Baker JL, Bengtsson C, et al. Birth weight and systolic blood pressure in adolescence and adulthood: meta-regression analysis of sex- and age-specific results from 20 Nordic studies. *Am J Epidemiol*. 2007 Sep 15;166(6):634-45.
194. Chan PY, Morris JM, Leslie GI, Kelly PJ, Gallery ED. The long-term effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, renal, and metabolic function. *Int J Pediatr*. 2010;2010:280402.
195. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the "only-50%" myth. *Arch Intern Med*. 2001 Dec 10-24;161(22):2657-60.

196. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA*. 1999 Dec 1;282(21):2012-8.
197. Law MR, Wald NJ, Morris JK. The performance of blood pressure and other cardiovascular risk factors as screening tests for ischaemic heart disease and stroke. *J Med Screen*. 2004;11(1):3-7.
198. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009 Nov;27(11):2121-58.
199. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. evaluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-246.
200. Sehestedt T, Olsen MH. Subclinical organ damage and cardiovascular risk prediction. *Blood Press*. 2010 Jun;19(3):132-9.
201. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension*. 2000 Apr;35(4):898-903.
202. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990 May 31;322(22):1561-6.
203. Severi FM, Rizzo G, Bocchi C, D'Antona D, Verzuri MS, Arduini D. Intrauterine growth retardation and fetal cardiac function. *Fetal Diagn Ther*. 2000 Jan-Feb;15(1):8-19.
204. Knight BS, Sunn N, Pennell CE, Adamson SL, Lye SJ. Developmental regulation of cardiovascular function is dependent on both genotype and environment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Dec;297(6):H2234-41.
205. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002 Nov 5;106(19):2422-7.
206. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, et al. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation*. 2009 Sep 22;120(12):1084-90.

- 207.Raitakari OT. Imaging of subclinical atherosclerosis in children and young adults. *Ann Med.* 1999 Apr;31 Suppl 1:33-40.
- 208.Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study. *Circulation.* 1999 Aug 24;100(8):838-42.
- 209.Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Birth weight and carotid intima-media thickness: new perspectives from the atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. *Ann Epidemiol.* 2004 Jan;14(1):8-16.
- 210.Brodzki J, Lanne T, Marsal K, Ley D. Impaired vascular growth in late adolescence after intrauterine growth restriction. *Circulation.* 2005 May 24;111(20):2623-8.
- 211.Rakow A, Johansson S, Legnevall L, Sevastik R, Celsi G, Norman M, et al. Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. *Pediatr Nephrol.* 2008 Aug;23(8):1309-15.
- 212.Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol.* 2010 Mar;25(3):499-507.
- 213.te Velde SJ, Ferreira I, Twisk JW, Stehouwer CD, van Mechelen W, Kemper HC. Birthweight and arterial stiffness and blood pressure in adulthood--results from the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Int J Epidemiol.* 2004 Feb;33(1):154-61.
- 214.Cheung YF, Wong KY, Lam BC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child.* 2004 Mar;89(3):217-21.
- 215.Finken MJ, Inderson A, van Montfort N, Keijzer-Veen MG, van Weer AV, Carfil N. Lipid profile and carotid intima-media thickness in a prospective cohort of very preterm subjects at age 19 years:effects of early growth and current body composition. *Pediatr Res.* 2006;59(604-609).

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1968.g u Zagrebu gdje sam završio osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu završio sam 1995.godine. Obavezni pripravnički staž u trajanju od dvije godine obavio sam na KBC Zagreb. Nakon položenog državnog ispita, od 1997.-2001.godine radim kao znanstveni novak na Zavodu za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, Interne klinike Rebro. Poslijediplomski studij "Ultrazvuk u kliničkoj medicini" upisao sam 1997.g. a 2000.g prelazim na znanstveni poslijediplomski studij "Medicinske znanosti". 2003. godine magistrirao sam na temi: „Odnos volumena bubrega i arterijskog tlaka u esencijalnoj hipertenziji“ 2005. godine položio sam specijalistički ispit iz interne medicine a 2008. i subspecijalistički ispit iz nefrologije. Sudjelovao sam aktivno na više domaćih i inozemnih stručnih i znanstvenih skupova te objavio više radova. Član sam više domaćih i stranih stručnih i znanstvenih udruga a od 2007. godine obavljam dužnost tajnika Hrvatskog društva za hipertenziju.