4. Alteraciones cardiovasculares adultas de origen perinatal

JUAN TAMARGO MENÉNDEZ
Catedrático de Farmacología. Facultad de Medicina.
Universidad Complutense (Madrid)

RESUMEN

Estudios en modelos animales y epidemiológicos han llevado a proponer la hipótesis de los orígenes fetales, de la enfermedad, según la cual el riesgo de desarrollar algunas enfermedades cardiovasculares en la edad adulta está determinado no sólo por factores genéticos y estilos de vida, sino también por factores ambientales que actúan durante la edad fetal e infantil. Se ha demostrado la existencia de una clara relación entre bajo peso al nacer para la edad gestacional, una medida indirecta de un retraso en el crecimiento intrauterino, y el riesgo de desarrollar hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, ictus, diabetes mellitus o hipercolesterolemia en la edad adulta. El mayor riesgo aparece en los niños que presentaban un bajo peso al nacer y experimentaban una rápida ganancia de peso tras la infancia, lo que sugiere la importancia del crecimiento en el periodo postnatal. El ambiente durante las etapas fetal, infantil y la adolescencia puede alterar la estructura y función cardiovascular. El conocimiento de los mecanismos implicados en estos cambios es de vital importancia para poder desarrollar estrategias nutricionales o terapéuticas aplicables a la mujer gestante en un intento de revertir las consecuencias adversas a largo plazo que un ambiente intrauterino/postnatal podrían conllevar.

SUMMARY

Experimental and epidemiological observations have led to hypothesis of the «developmental origins of adult disease» which proposes that the risk of develo-

ping some cardiovascular diseases in adulthood is influenced not only by genetic and adult lifestyle factors, but also by enviromental factors acting throughout gestation and early childhood periods. Recent studies have shown strong asociations beetwen low birth weight for gestational age, a proxy measure for intrauterine growth retardation, and increased risk of arterial hypertension, coronary artery disease, stroke, diabetes or hypercholesterolemia in later life. The highest risk is typically among adults with lower weigth at birth who experienced rapid weight gain after infancy, a finding that suggests a role for postnatal growth. Fetal, early childhood and adolescent enviroment can impair cardiovascular structure and function. Understanding the mechanisms undelying the developmental program could hold the key to the development of nutritional and other therapeutic strategies directed at pregnant women for the purpose aimed at reversing the long-term consequences of an adverse intrauterine/postnatal enviroment.

LOS ORÍGENES FETALES DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo global de padecer en la edad adulta patologías cardiovasculares está determinado no sólo por el genoma y los estilos de vida, sino por factores ambientales que determinan el crecimiento y desarrollo durante el periodo fetal y la edad infantil, que constituyen los periodos de mayor plasticidad celular. Los factores ambientales más estudiados son la alimentación materna, el aporte de oxígeno y nutrientes al feto, la posible exposición materna a glucocorticoides durante el embarazo, el tipo de alimentación durante los primeros dos años de vida o cómo creció el niño durante los primeros años de vida.

El término «*programación durante el desarrollo*» define un proceso por el cual un estímulo o unas condiciones adversas durante un periodo crítico del desarrollo, ya sea fetal o postnatal, produce cambios permanentes en la estructura/metabolismo del individuo e incrementa su susceptibilidad a padecer enfermedades en la edad adulta. Estos cambios son consecuencia de la capacidad innata de los tejidos en desarrollo para adaptarse a las condiciones presentes durante los primeros periodos de vida y los primeros momentos de vida postnatal. En los tiempos primitivos, los periodos de carestía de alimentos y de hambruna eran algo común y la especie humana seleccionó un repertorio de genes «ahorradores» que permitirían almacenar grasa-energía en los tiempos de abundancia y utilizarla de un modo eficaz para sobrevivir en los tiempos de hambruna y así conservar la especie. La hiponutrición materna durante la gestación pone

en marcha adaptaciones fetales y postnatales, conocidas bajo el término de «genotipo ahorrador», que permiten la supervivencia fetal y postnatal, pero que en la sociedad moderna, en la que existe un sobreaporte energético, ya no representan una ventaja, sino que pueden ser deletéreos, incrementando el riesgo de desarrollar en la edad adulta diversas enfermedades.

En 1977, Forsdahl (1) observó la existencia de marcadas diferencias en la incidencia de cardiopatía isquémica (CI) entre las regiones de Noruega que no podían atribuirse a diferencias en los estilos de vida en aquella época, pero que sí se correlacionaban con la mortalidad infantil existente 40-69 años atrás. Ello le llevó a proponer que la pobreza y la consiguiente desnutrición materna, seguida de la posterior abundancia podrían explicar la relación observada entre la mortalidad infantil y la asociada a CI en el adulto. Esta hipótesis fue confirmada en 1986 por Barker y Osmond (2), quienes observaron que la mortalidad neonatal ocurrida entre 1921-1925 se correlacionaba con las marcadas diferencias existentes en la mortalidad asociada a CI en distintas áreas geográficas de Inglaterra y Gales. A principios del siglo XX la mortalidad neonatal se asociaba a un bajo peso al nacer para la edad gestacional (BPN, < 2.5 kg de peso al cabo de ≥ 37 semanas de gestación), un índice del retraso del crecimiento intrauterino, por lo que sugirieron que la hiponutrición de las madres y de los niños se relacionaría también con el riesgo de desarrollar CI en la edad adulta. Estudios posteriores epidemiológicos han confirmado la existencia de una estrecha relación entre BPN y a la incidencia de enfermedades cardiovasculares [hipertensión arterial (HTA), CI, ictus] y metabólicas [resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico] durante la edad adulta (3). Esta relación, que constituye la *hipótesis de los orígenes fetales de la enfermedad en el adulto*, era más acusada en los niños que eran pequeños y presentaban un BPN y seguían siéndolo a los dos años de vida, pero que luego presentaban un rápido crecimiento compensador (catch-up) entre los 3-11 años (4-8).

En este capítulo analizaremos la relación entre BPN y el riesgo de padecer CI, ictus, hipercolesterolemia o HTA en la edad adulta, así como los posibles mecanismos implicados en la génesis de la HTA. Sin embargo, estas patologías están íntimamente relacionadas con otros factores de riesgo cardiovascular (p.ej. obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico) y con vías de señalización (p.ej. eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, insulina) que serán abordados en otros capítulos de esta obra. La lectura de todos ellos permitirá obtener una visión integrada acerca de cómo condiciones intrauterinas subóptimas pueden regular la estructura y función fetal y programar la aparición de diversas patologías, cardiovasculares o no, en la edad adulta.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Este término engloba un conjunto de trastornos en los que existe un desequilibrio entre el aporte coronario de O_2 y las necesidades miocárdicas de O_2 (MVO_2). Cualquier factor que aumente las MVO_2 (ejercicio, taquiarritmias, HTA) y/o disminuya el aporte coronario de O_2 (producida por una placa de ateroma, una trombosis o un espasmo coronario) facilita su aparición. La isquemia cardiaca puede producir un cuadro doloroso, denominado angina de pecho, que es la manifestación clínica más frecuente de la CI. Si la isquemia miocárdica evoluciona puede producir una necrosis de la célula cardiaca denominada infarto de miocardio. En 2006, se produjeron en España unos 59.298 infartos de miocardio mortales.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los niños con retraso del crecimiento intrauterino y BPN tienen mayor riesgo de desarrollar una CI en la edad adulta. Barker et al (9) estudiaron 5.654 varones nacidos entre 1911-30 y observaron que existían marcadas diferencias en la mortalidad cardiovascular entre las distintas áreas geográficas de Inglaterra y Gales que se correlacionaban con la mortalidad neonatal y postnatal ocurrida entre 1921-1925. Más aún, la mortalidad asociada a CI aparecía en 111 individuos que pesaban menos al nacer y al primer año de vida ($\leq$ 8.2 kg) y tan sólo en 42 en los que pesaban $\geq$ 12.3 kg. Estos hallazgos indicaban que los factores que inhiben el crecimiento y desarrollo durante la vida fetal y los primeros años de vida postnatal podrían aumentar la mortalidad por CI.

En la India, la CI podría convertirse en la principal causa de mortalidad en los próximos 15 años; lo interesante es que esta alta prevalencia de CI es independiente de la presencia de factores de riesgo conocidos para la CI y parece relacionarse con el aumento de niños con un BPN. Stein et al (10) analizaron 517 individuos nacidos entre 1934-1954 en Mysore, al sur de la India, observando que existía una relación entre bajo peso, poca talla y menor circunferencia de la cabeza del feto al nacer y una mayor prevalencia de CI. La prevalencia de CI disminuía de un 11%, en los niños con un peso al nacer $\leq$ 2.5 kg, a un 3% en los que pesaban más de 3.1 kg. También se observó una mayor prevalencia de la CI (20%) en los niños que habían pesado $\leq$ 2.5 Kg al nacer y cuyas madres pesaron $<$ 45 Kg durante el embarazo. Estos hallazgos sugieren que la CI se asocia a factores etiopatogénicos intrauterinos y su asociación con el bajo peso materno pone de relieve la importancia de la hiponutrición fetal en el desarrollo de esta enfermedad. En un estudio posterior en 435 pacientes, se demostró que la mayor prevalencia de CI en pacientes con BPN no se asociaba a un aumento de la PA, hipertrofia ventricular o reducción de la distensibilidad arterial (11).

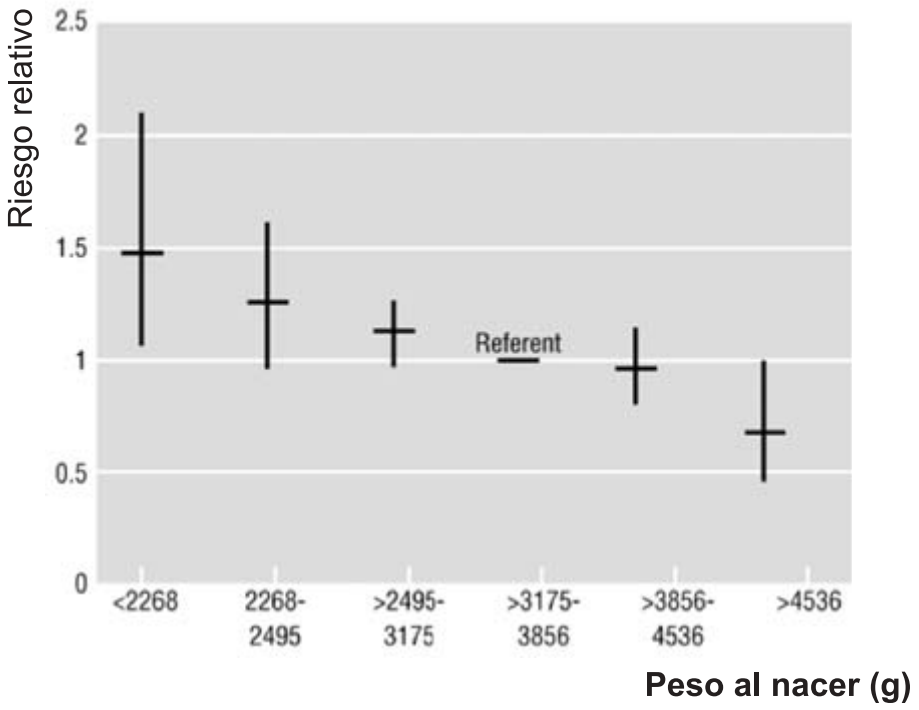

FIGURA 1. *Riesgo relativo (con el índice de confianza al 95%) para desarrollar una enfermedad cardiovascular no fatal según el peso al nacer. Tomado de Rich-Edwards et al (13).*

Forsen et al (12) analizaron 3.302 varones nacidos en el Hospital Universitario de Helsinki entre 1924-1933, observando que los varones con BPN y una placenta de bajo peso (< 0.5 kg) presentaban una mayor mortalidad por CI. La mortalidad también era mayor en niños con un BPN cuyas madres malnutridas tenían un índice de masa corporal (IMC) y una estatura inferior a la media. En un estudio de las niñas de esta misma cohorte se observó que las que habían desarrollado CI presentaban un menor peso al nacer, pero habían alcanzado un peso y talla normales para su edad a los 15 años; por ello, propusieron que la combinación de BPN, seguido de un rápido crecimiento recuperador sería el causante de la CI (12). Resultados similares fueron observados en el *Nurses' Health Study*, que incluía 66.111 enfermeras seguidas entre 1976 y 1992 (13). En este estudio se observaron 1.504 casos de infarto de miocardio o muerte súbita y 1.164 ictus que se relacionaban con un BPN, de tal forma que el riesgo relativo era de 1.49 para recién nacidas con un peso < 2268 g y de 0.96 en aquellas con un peso > 3856-4536 g (Figura 1). El riesgo de CI era

mayor en las mujeres que pasaban de un BPN a un alto IMC en su juventud, mientras que la asociación entre BPN e ictus era aparente a todas las edades.

Eriksson et al (14) analizaron 4.630 varones nacidos en el Hospital Universitario de Helsinki entre 1934-1944 en los que se había medido de forma repetida su peso y talla en los primeros 12 años de vida. Este estudio demostró que existía una correlación entre bajo peso, talla e IMC (< 16 kg/m^2) al primer año de vida y la incidencia de CI, pero esta correlación desaparecía en aquellos cuyo IMC al nacer era > 19 kg/m^2. La rápida ganancia de peso y del IMC a partir del primer año de vida también incrementa dicha incidencia en los varones con un índice ponderal < 26 al nacer. En otro estudio realizado en 4.130 mujeres nacidas en Helsinki entre 1934-1944 se observó que las que desarrollaban CI en la edad adulta presentaban menor talla al nacer seguido de un aumento compensador de peso durante la infancia y un rápido aumento del IMC durante la niñez (15). Así, las niñas que tenían menos de 50 cm de longitud al nacer y un IMC ≤ 17 a los 2 años de edad, pero cuyo IMC aumentaba entre los 3-11 años, presentaban un riesgo 5 veces mayor de hospitalizaciones o muerte por CI (Figura 2). En otra cohorte de 8.760 pacientes nacidos en Helsinki entre 1934 y 1944, un periodo de malnutrición, se observó que 357 varones y 87 mujeres habían sido hospitalizados o habían fallecido por CI; todos ellos habían presentado menor peso y talla al nacer y permanecieron delgados los dos primeros años de vida. Posteriormente, su IMC aumentó hasta alcanzar valores similares a los de la población general a los 11 años de edad (16). Es decir, que un BPN o un rápido aumento de peso a partir del primer año de edad aumentaban el riesgo de CI; además, el aumento del IMC entre los 3-11 años de edad se asociaba a un aumento en los niveles plasmáticos de insulina y de triglicéridos y a resistencia a la insulina que son, a su vez, factores de riesgo para la CI. Estos hallazgos confirman que el crecimiento fetal e infantil determina el posterior desarrollo de CI.

Huxley et al (17) analizaron 18 estudios (147.009 pacientes) en los que se habían producido 4.210 eventos fatales y 3.308 no fatales por CI, observando que existía una correlación entre ésta y el BPN, de tal forma que 1 kg de peso más al nacer se asociaba a una reducción del 10-20% en el riesgo de CI. También se ha analizado si la relación existente entre BPN y CI es debida a un menor crecimiento fetal o a una gestación corta. Para ello, se analizaron 250.000 nacimientos registrados en Estocolmo entre 1925 y 1949, identificándose 2.937 niños nacidos antes de las 37 semanas de gestación y 2.181 con un BPN (< 2.1 Kg los varones y < 2 Kg las hembras) (18). Durante un seguimiento de 15 años (1987-2002), 617 individuos fueron tratados por CI. Estos pacientes tenían un BPN, siendo esta relación independiente del tiempo de gestación; es decir, que el mayor riesgo de CI se asocia a restricción del crecimiento fetal y no a la prematuridad.

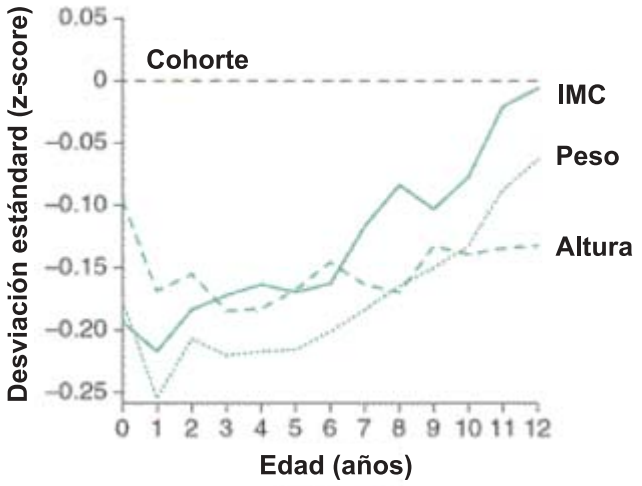

FIGURA 2. *Forma de crecer de 357 niñas que presentaron un bajo peso al nacer y que desarrollaron cardiopatía isquémica en la edad adulta. IMC: índice de masa corporal. El z-score representa unidades de desviación estándard y se calcula restando la media al valor antropométrico y dividiendo por la desviación estándard. Tomado de Forsen et al (15).*

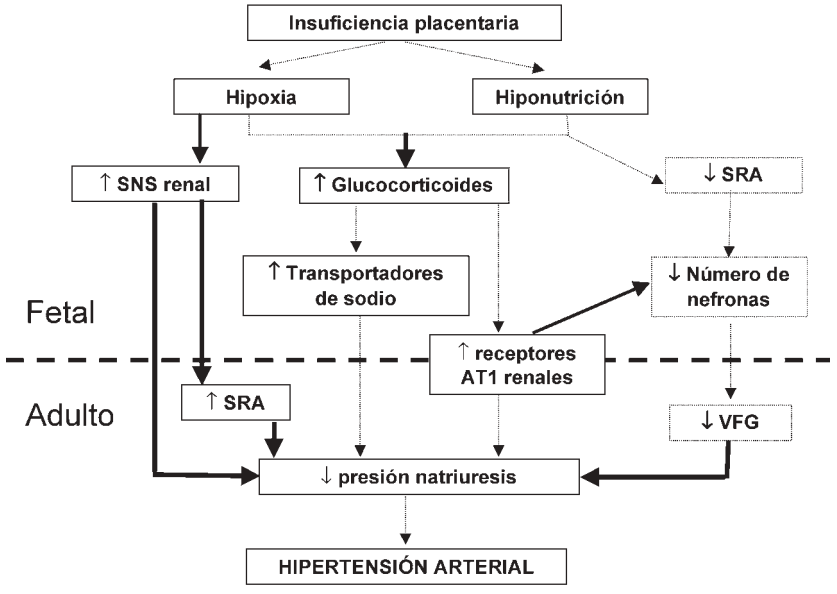

FIGURA 3. *Posibles mecanismos implicados en el aumento las cifras de presión arterial en modelos animales. Tomado de McMillen y Robinson (8). SNS: sistema nervioso simpático. SRA: sistema renina-angiotensina. VFG: velocidad de filtración glomerular.*

En resumen, los individuos que muestran mayor riesgo de CI son los que presentaron un menor crecimiento durante el periodo intrauterino y postnatal y una posterior ganancia rápida de peso durante la niñez, de tal forma que a los 11 años están en el percentil más alto de IMC; ésta es también la forma de crecer de los pacientes que presentaban HTA y diabetes tipo 2 en la edad adulta, dos factores de riesgo de la CI (4, 8, 19).

HIPERCOLESTEROLEMIA

Estudios epidemiológicos han confirmado la asociación entre niveles plasmáticos de colesterol (NPC) y el riesgo a desarrollar arteriosclerosis y sus complicaciones, fundamentalmente, la CI. Durante años se pensó que la hipercolesterolemia materna durante el embarazo no sería un factor de riesgo pues la placenta es impermeable a las lipoproteínas que transportan el colesterol (20) y, en ausencia de factores hereditarios de hiperlipoproteinemia, los NPC fetales no se correlacionan con los maternos. Sin embargo, estudios recientes hacen pensar que esta hipótesis es incorrecta, ya que se ha demostrado que: 1) en la aorta de fetos humanos prematuros (6.2±1.3 meses) existen ya estrías grasas, que presentan la misma distribución que las lesiones ateroscleróticas del adulto; aunque estas lesiones eran más marcadas en fetos de madres con hipercolesterolemia previa al embarazo, también aparecían en los fetos de madres que desarrollaban hipercolesterolemia durante el embarazo, lo que sugiere que la hipercolesterolemia materna/fetal contribuiría al desarrollo de las lesiones. Los fetos también presentan lesiones arterioscleróticas menos desarrolladas en los vasos cerebrales (arterias media y basilar) o carotídeos (21). 2) En fetos humanos < 6 meses, los NPC fetales se correlacionan con los niveles maternos (21), por lo que en los estadios iniciales de la gestación la hipercolesterolemia materna podría producir una hipercolesterolemia fetal, que facilitaría la formación de las estrías grasas.

Por otro lado, dado que los NPC fetales disminuyen a partir del sexto mes de embarazo, sería posible que las estrías grasas regresaran al final del embarazo y durante una infancia normocolesterolémica. En el estudio FELIC (*Fate of Early Lesions in Children*), se estudiaron las lesiones aórticas en 156 niños normocolesterolémicos de 1-13 años con madres normo o hipercolesterolémicas que fallecieron de forma traumática (21). Las dimensiones de las estrías grasas en el arco aórtico eran menores (64%) a los 3 años de edad que al nacer, pero las lesiones progresaban posteriormente, siendo este proceso más rápido en los hijos de madres hipercolesterolémicas. Ello sugiere que la hipercolesterolemia materna facilitaría la formación de estrías grasas en el feto y la posterior

aparición de lesiones arterioscleróticas en la edad adulta y que el control de la hipercolesterolemia materna durante el embarazo podría prevenir/retrasar este proceso (22).

Se ha demostrado la existencia de una relación entre BPN y un aumento en los NPC. En un estudio con 4.626 individuos nacidos en Japón entre 1965-1974 y seguidos durante 20 años, un BPN se asociaba a un aumento en las cifras de PA (1.6 mm Hg en varones, 1 mm Hg en mujeres) y en los NPC (0.07 y 0.04 mmol/L, respectivamente) (23). En el Västerbotten Intervention Program, que analizó 7.896 pacientes nacidos en Suecia entre 1955-1972 y con edades comprendidas entre 29 y 41 años, el BPN se asociaba a un riesgo 7 veces mayor de presentar cifras de PAS > 160 mm Hg y con NPC más altos en los varones y de triglicéridos en las mujeres (24). En otros 1.532 individuos también se observó una relación inversa entre peso corporal y NPC (-0.061 mmol/L por kg de aumento de peso) (25). En otra cohorte de 2.559 individuos de 53 años de edad, se observó que el aumento de 1 kg al nacer se asociaba con una reducción de 0.13 mmol/L en los NPC en los varones (0.06 mmol/L en las mujeres), siendo la correlación más marcada en los que presentaban una IMC más elevado (26). En la Helsinki Birth Cohort también aumentaban los NPC (0.051 mmol/l) por cada Kg/m^2 de aumento en el IMC (27). En este estudio un BPN y una lenta ganancia de peso durante la infancia se asociaban a niveles más bajos de HDL-colesterol y más altos de LDL-colesterol, es decir, un perfil más aterogénico, en la edad adulta. En el estudio ARYA (Atherosclerosis Risk in Young Adults), realizado en 744 individuos de entre 26-31 años de edad, un BPN aumentaba el riesgo de presentar un síndrome metabólico y cifras más altas de PAS (-1.9 mmHg/kg) y de triglicéridos (-0.03/kg) (28).

Cuatro metaanálisis han demostrado la existencia de una relación inversa entre peso del recién nacido y NPC en varones, pero no en mujeres. Owen et al (25) analizaron 28 estudios (n = 23.000) y observaron una reducción de 0.048 mmol/L por kg de aumento de peso corporal. En otro análisis de 39 trabajos (n = 28.578) no se observó una correlación entre el tamaño al nacer y los niveles plasmáticos de lípidos, excepto con los triglicéridos, que mostraban una correlación negativa (29). En otro metaanálisis de 79 estudios (n = 74.122), se observaba que en 65 de ellos existía una correlación entre los NPC y el peso al nacimiento. En otro metaanálisis de 58 estudios la correlación era una disminución de 1.39 mg/dl por cada kg de peso (30). Todos estos hallazgos indican que hay una gran heterogeneidad en los resultados y que los cambios observados en los NPC son tan poco marcados que tendrían un pobre impacto en la salud pública.

La heterogeneidad observada en estos estudios podría deberse a: 1) diferencias de edad entre los grupos estudiados, ya que se incluyen desde recién nacidos hasta pacientes de 70-80 años de edad y desconocemos si la asociación entre peso al nacer y NPC es uniforme a lo largo de la vida; 2) el reducido número de pacientes incluido en la mayoría de los estudios (menos de 1.000); 3) al azar, como consecuencia de la distribución aleatoria en subgrupos (31) y 4) la pobre inclusión de mujeres en estos estudios, lo que unido a que la mujer premeopáusica tiene unos NPC inferiores a los del varón de su misma edad, podrían explicar porqué no se ha observado la misma correlación en la mujer. Sin embargo, en un estudio realizado en 25.850 trabajadores de British Telecom el BPN se asociaba con niveles más altos de CT en los varones (-0.09 mmol/L por Kg de peso), pero no en las mujeres y esta relación persistía en las 799 mujeres menopáusicas analizadas (32).

ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

Están causadas por una alteración de la circulación cerebral, que ocasiona una alteración transitoria o definitiva del funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. En la mayoría de las ocasiones, las enfermedades cerebrovasculares aparecen de forma aguda; si la clínica se resuelve en menos de 24 horas se habla de ataque isquémico transitorio y si persiste más de 24 horas hablamos de ictus. El ictus puede ser hemorrágico (15%) o isquémico (85%), por interrupción brusca del flujo sanguíneo cerebral. Las enfermedades cerebrovasculares agudas suponen casi el 50% de los ingresos en los servicios de neurología, representan la tercera causa de muerte en la población general (88.565 fallecimientos en España en 2006) y la primera causa en la mujer y la segunda causa de incapacidad neurológica (después de la enfermedad de Alzheimer). Ello explica la importancia social y económica de esta patología.

Diversos estudios han correlacionado un BPN y un diámetro pélvico pequeño (pelvis plana) materno con una mayor incidencia de ictus, fatal o no, en la edad adulta (4,33,34). Ello ha llevado a proponer que el ictus podría tener su origen en la malnutrición de las madres gestantes, que deformaría la pelvis y reduciría su capacidad para mantener el crecimiento del feto durante el embarazo y, además, produciría alteraciones en el desarrollo vascular, especialmente cerebral, durante el periodo de rápido crecimiento fetal (34). A favor de esta explicación están varios hallazgos. Los niños cuyas madres tienen un menor diámetro conjugado externo crecen más lentamente intraútero y en la edad infantil y presentan cifras más elevadas de PA en la edad adulta, el principal factor

de riesgo para la aparición de ictus. Además, los niños cuyas madres tienen un menor diámetro pélvico externo conjugado presentan cifras más elevadas de PAS, arterias carótidas comunes más estrechas (35) y una menor distensibilidad arterial en sus extremidades inferiores (11,35).

En 13.249 pacientes procedentes de Hertfordshire y Sheffield la incidencia de ictus y CI mortal era mayor en los que tenían un BPN y un bajo peso placentario en relación con la circunferencia de la cabeza (33). Este era el modelo de crecimiento de los niños de madres con pelvis planas, que son los que presentan una mortalidad más alta (184 vs 104). En una cohorte de 14.611 individuos nacidos en el Uppsala Academic Hospital entre 1915 y 1929, tras 30-45 semanas de gestación y seguidos entre 1960-1970 se constataron 911 ictus (156 hemorrágicos, 775 isquémicos y 60 mal definidos (36). La incidencia de ictus hemorrágico (pero no la de ictus isquémico), se correlacionaba con el peso al nacer y esta correlación aumentaba cuando se incluía el diámetro de la cabeza. Sin embargo, no había ninguna correlación con el estatus social o factores socioeconómicos. En otro estudio realizado en 3.639 varones nacidos en el Helsinki University Central Hospital entre 1924 y1933, se observaron 331 ictus y, de nuevo, el riesgo de ictus, fatal o no, se correlacionaba con el peso al nacer y la circunferencia de la cabeza, siendo esta relación más marcada para el ictus hemorrágico que para el isquémico (4). Los pacientes con ictus tenían una estatura menor al nacer y a los 7 años de edad, pero posteriormente su crecimiento se aceleraba y se normalizaba; este crecimiento acelerado (catch-up) y el aumento de las cifras tensionales fueron dos de los factores propuestos para explicar la mayor incidencia de ictus. En otro estudio realizado en 10.803 individuos nacidos en Escocia entre 1950-1956, 296 presentaron CI (56 fatales), 107 ictus (4 fatales) y 390 ambas patologías (56 fatales). En este estudio se constató una relación inversa entre peso al nacer y la incidencia de CI, infarto y hemorragia cerebral y esta correlación se mantenía tras ajustar los datos según la edad, altura o peso maternos, la edad gestacional o la clase social (37). Además, en otros 14.439 pacientes nacidos en Helsinki entre 1934-1944 se observaron 507 casos de ictus, disminuyendo el riesgo de ictus progresivamente según aumentaba la ganancia de peso desde el momento del nacimiento hasta la edad de 2 años y que esta relación era independiente del estatus socioeconómico (34).

La relación entre diámetro de la cabeza fetal y la incidencia de ictus se originaría por: a) un modelo de crecimiento en el que se produce una redistribución del volumen minuto cardiaco en favor del cerebro, cuya perfusión aumenta, mientras que la del tronco y las vísceras abdominales fetales disminuye; ello aumentaría la presión en los vasos cerebrales fetales y modificaría su estructu-

ra, reduciendo los niveles de elastina y la elasticidad de los grandes vasos arteriales, con el consiguiente aumento de la PA, el principal factor de riesgo para el ictus. De hecho, los niños con BPN muestran la mayor rigidez en la carótida común en el periodo perinatal que persiste a los 9 años (38). 2) Una reducción del flujo sanguíneo hepático que produciría cambios en la función hepática en la edad adulta, aumentando los niveles plasmáticos de fibrinógeno, otro factor de riesgo para el ictus trombótico. c) El BPN (≤ 6.5 libras) se asocia a un mayor riesgo de aterosclerosis carotídea en la edad adulta y esta correlación persiste tras ajustar la edad gestacional y otros factores de riesgo cardiovasculares (33).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado la HTA como el problema de salud pública más importante por su alta prevalencia (afecta a un billón de personas, un 28.4% de la población adulta), por ser el factor de riesgo de ECV más frecuente en los pacientes > 50 años de edad y las complicaciones que conlleva. Numerosos estudios experimentales y clínicos han demostrado que los hijos de madres que han sido expuestas a una restricción dietética durante la gestación presentan cifras más elevadas de presión arterial sistólica/diastólica (PAS/PAD).

Modelos experimentales animales. En distintas especies animales, la reducción de la nutrición materna durante la gestación se asocia a una elevación de la PAS/PAD postnatal. La nutrición puede ser modificada reduciendo la ingesta total o el aporte proteico, sometiendo a la madre a hipoxia crónica, reduciendo el flujo sanguíneo umbilical y/o placentario o administrando glucocorticoides a la madre gestante (8). Las crías de ratas alimentadas con una dieta hipoproteica por varios periodos de tiempo durante la gestación presentan una reducción del 15% de su peso corporal al nacer, pero alcanzan el peso óptimo a las 4 semanas del nacimiento. Estos animales presentan un aumento progresivo de la PA (15-30 mm Hg) a partir de las 4-8 semanas de vida postnatal, desarrollan un cuadro de insuficiencia renal y su supervivencia a los 11 meses de vida era inferior al de las ratas control (44% vs 93%) (6, 8, 40-43). Resultados similares han sido observados en ratas con un déficit de la circulación útero-placentaria (8).

En ovejas (su gestación dura unos 147 días) a las que se reduce la ingesta en un 50% durante el periodo de concepción y de preimplantación (60 días antes y 7 después de la concepción) aumenta la PA fetal a los 115-125 días de ges-

tación (44); este aumento se asocia a un incremento en los niveles plasmáticos de hormona adrenocorticotropa, pero es independiente de la activación del sistema renina-angiotensina (SRA) fetal. Esta elevación de la PA se asocia a un aumento de las RVP, ya que el volumen minuto no se modifica.

Ensayos clínicos. Hace ya casi 20 años que se demostró que los niños con BPN y que crecen rápidamente durante la infancia presentan una elevación de la PA en la edad adulta; por ello, se ha propuesto que la HTA podría originarse en la etapa intrauterina como consecuencia de un proceso de hiponutrición fetal (2). En un estudio realizado por Barker et al (9) en 9.921 niños de 10 años de edad y 3295 adultos, se demostró que la PAS estaba inversamente relacionada con el peso al nacer, pero no con la edad gestacional. En otro grupo de 449 individuos de 46-54 años de edad nacidos en Lancashire entre 1935-43, la PAS aumentaba 15 mm Hg según el peso de la placenta aumentaba de ≤ 1 libra (0.45 kg) a más de 1.5 libras y disminuía en 11 mm Hg según el peso al nacer aumentaba desde ≤ 5.5 libras a más de 7.5 libras; es decir, que las cifras de PA más altas aparecían en los niños más pequeños y con las placentas más grandes (45). Law y cols (46) realizaron un estudio en 1.895 niños (de hasta 10 años de edad) y 3 estudios en adultos (3240 individuos de 36 años, 459 de entre 46-54 años y 1231 de entre 59-71 años) procedentes de distintas regiones de Inglaterra, observando que en los individuos de entre 64-71 años de edad, la PAS disminuía 5.2 mm Hg/kg de aumento de peso al nacer. En otro estudio realizado en 830 niños nacidos en el Queen Victoria Hospital de Adelaida (Australia) entre 1975-1976, la PA se relacionaba de forma positiva con el peso de la placenta y de forma inversa con el peso del niño al nacer, de tal forma que la PAS disminuía 1.0 mm Hg por cada aumento de 1 Kg de peso al nacer y 0.7 mm Hg por cada 100 g de peso de la placenta (47). La relación entre peso al nacer y PAS se analizó en 149.378 adolescentes de 18 años, observando que una diferencia de peso de 1 kg de peso disminuía la PAS en 0.8 mm Hg (48); este efecto era más marcado en aquellos que presentaban el percentil más bajo de peso al nacer y alcanzaban el más alto en su juventud. En otro registro realizado en 165.136 soldados suecos de 18 años de edad nacidos entre 1973-1976, las cifras de PAS se asociaban de forma inversa con la edad gestacional (-0.25 mmHg por cada semana de aumento en edad gestacional) y el peso al nacer (-1.61 mm Hg) (49). En un estudio realizado en 276.033 jóvenes de 17-24 años de edad el riesgo de presentar una elevación de la PAS aumentaba en los niños con bajo peso y baja talla al nacer, particularmente si su talla seguía siendo baja y este perfil se asociaba, además, a un aumento del IMC (50). También se ha observado que las cifras de PAS son más elevadas en niños con un BPN y que, posteriormente, presentaban un rápido aumento

compensador de peso durante la infancia (51). Además, los que nacieron pequeños para su edad gestacional y recibieron una alimentación enriquecida en proteínas, presentaban a los 5-8 años de edad cifras mayores de PAD (3.2 mm Hg) (52). En nuestro país, Lurbe et al (53) analizaron 332 niños de 6-16 años nacidos a término, observando que los que presentaban el peso más bajo al nacer presentaban cifras de PA más altas a cualquier edad, aumentando las diferencias cuando se hacían mayores. En otro estudio en 630 niños de 4-18 años de edad comprobaron que los que tenían BPN presentaban cifras de PA más altas y mayor variabilidad de la PA (54).

Varios metaanálisis de los estudios que han analizado la relación entre peso al nacer y las cifras de PA en la edad adulta han demostrado que la magnitud de esta relación es de 2-4 mm Hg por cada kg de aumento de peso al nacer (55-57). En un análisis de 34 estudios publicados entre 1956 y 1995, que incluían más de 66.000 individuos de entre 0 y 71 años (55) se observaba que en la mayoría de ellos la PA disminuía al aumentar el peso al nacer, si bien esta relación era más difícil de demostrar en adolescentes. Huxley et al (56) analizaron 80 trabajos publicados entre marzo de 1996 y marzo del 2000 que incluían más de 440.000 individuos de entre 0 y 84 años de edad. La mayoría de los estudios demostraban que la PAS disminuía al aumentar el peso (~2 mm Hg/kg) o la circunferencia de la cabeza del recién nacido (0.5 mm Hg/cm), observándose las cifras más altas de PAS en los que presentaban BPN y un rápido crecimiento (catch-up) postnatal. En otro análisis de 55 estudios, estos autores comprobaron que dicha correlación era muy evidente en los estudios que incluían menos de 1000 participantes (-1.9 mm Hg/kg), pero desaparecía en aquellos con más de 3.000 (-0.6 mm Hg/kg) (57); por ello, propusieron que el peso al nacer no guardaba relación con las cifras de PAS de la edad adulta y que la correlación previamente observada sería consecuencia del azar o de factores de confusión o ajustes inadecuados de los datos. En otro metaanálisis de 57 estudios se demostró que no había diferencias en los coeficientes de regresión entre varones y hembras, lo que sugiere que las diferencias de género observadas en algunos estudios podrían deberse al azar (31). En otro metaanálisis de 55 estudios que incluían 382.514 individuos de entre 0 y 75 años, se demostraba una correlación negativa entre BPN y PAS (-1.38 mm Hg/kg) aunque se constataba que había un sesgo en las publicaciones que incluían un reducido número de individuos (58). En otro metaanálisis de 20 estudios realizados en 197.954 individuos nacidos entre 1910 y 1987 en los países nórdicos se confirmó la existencia de una correlación entre peso al nacer y PAS (-1.52 mm Hg/kg en varones y -2.8 mm Hg/kg en mujeres), que era independientemente del IMC (59). La asociación era lineal en los varones con cualquier peso al na-

cer y en las hembras con un peso ≤ 4 kg; por encima de esta cifra, la PAS aumentaba con el peso en las mujeres.

El estudio de 71.100 mujeres que tenían entre 30-55 años en 1976 (*Nurses Health Study* I-NHS I) y de 92.940 que tenían entre 25-42 años en 1989 (NHS-II) se observaba que las que habían presentado un BPN presentaban cifras más altas de PAS/PAD (60). En el NHS I, la PAS/PAD disminuían 0.63 y 0.41 mm Hg por cada libra de aumento de peso al nacer y en el NHS II 0.16 y 0.13 mm Hg. Estos hallazgos confirman que el BPN se asocia al desarrollo de HTA en la edad adulta. En el *Shanghai Women's Health Study*, realizado en 13.467 mujeres se observó que aquellas que presentaban un BPN y que tenían un peso o una altura superior a la media a los 15 años presentaban 4 veces mayor riesgo de presentar HTA que las mujeres que tenían un peso de entre 2.5-3.25 kg al nacer (61). Este estudio confirmaba que el riesgo de desarrollar una HTA en la edad adulta aumenta en los niñas con BNP y un crecimiento acelerado durante la niñez.

Barker y cols (62) y Eriksson y cols (63) analizaron una cohorte de 4.630 varones y 4.130 mujeres con una media de edad de 62 años, que habían nacido en el Helsinki University Central Hospital entre 1934 y 1944 en Helsinki e identificaron dos formas distintas de crecimiento que conducían a la aparición de HTA en la edad adulta. 1) Los pacientes previamente diagnosticados de HTA presentaban un tamaño pequeño al nacer y poco crecimiento en los 2 primeros años de vida, pero crecían rápidamente a partir de esta fecha, de tal forma que a los 11 años su tamaño era similar al de la media. Estos pacientes eran obesos y presentaban resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperglucemia e hipertrigliceridemia. 2) Los individuos recientemente diagnosticados de HTA eran pequeños al nacer, crecían poco los primeros dos años de vida y a los 11 años seguían siendo más pequeños y delgados; además, cuando alcanzaban la edad adulta presentaban un perfil proaterogénico. Lo importante es que la primera forma de crecimiento se asociaba a CI y la segunda a ictus (34). Las madres de los pacientes hipertensos eran pequeñas y más delgadas, habían tenido placentas más pequeñas y las de los pacientes recientemente diagnosticados de HTA, presentaban un menor diámetro de la pelvis (< 18 cm) que las de los pacientes normotensos (62).

Mecanismos implicados en la génesis de la hipertensión arterial. A continuación analizaremos algunos de los mecanismos propuestos para explicar por qué un retraso del crecimiento intrauterino incrementa las cifras de PAS/PAD en la edad adulta (Figura 4). En este capítulo no consideraremos el papel que ciertas hormonas (insulina, de crecimiento, tiroideas) y factores metabólicos podrían ejercer, ya que son abordados en otros capítulos.

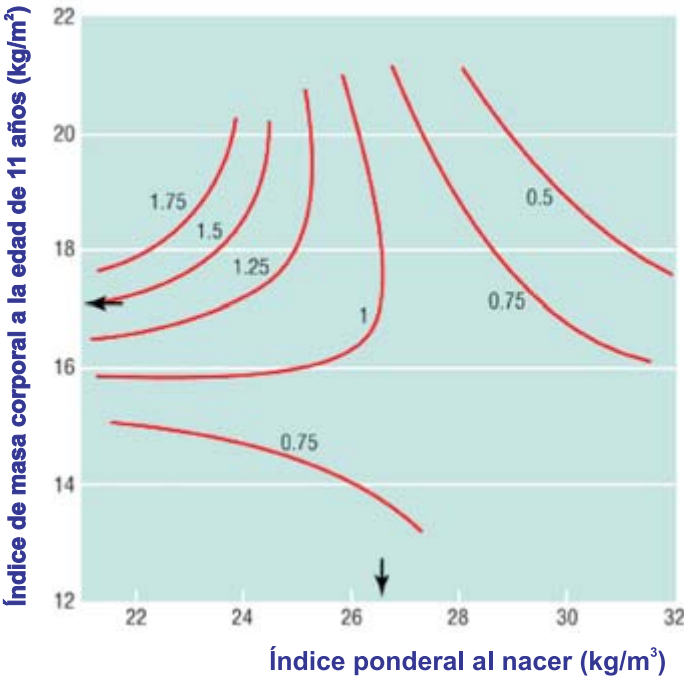

FIGURA 4. *Riesgo de presentar cardiopatía isquémica según el peso ponderal al nacer y el índice de masa corporal (IMC) a los 11 años de edad. Obsérvese que el riesgo es máximo en niños con bajo peso al nacer, pero que tenían un alto IMC a los 11 años, es decir, que habían tenido un rápido crecimiento compensador (catch-up) entre los 3-11 años. Tomado de Eriksson et al (14).*

1. Cambios en la curva presión-natriuresis. En el paciente normotenso, una elevación de la PA incrementa la excreción renal de Na^+ y agua (fenómeno denominado *natriuresis de presión*); como consecuencia, disminuyen la volemia, el retorno venoso y el volumen minuto cardíaco, normalizándose las cifras de presión arterial En el hipertenso, la curva de presión-natriuresis se desplaza hacia la derecha o su pendiente se aplana, lo que se asocia, respectivamente, a una vasoconstricción de la arteriola aferente o a un aumento en la reabsorción renal de Na^+. En ratas, la administración de una dieta hipoproteica durante la gestación no modifica la expresión del intercambiador Na^+/H^+ (NHE3) o de las subunidades del canal de Na^+ sensible a amilorida (ENaC), pero aumenta en un 300% la expresión de dos cotransportadores, el Na^+-K^+-$2Cl^-$ (BSC1), sensible a bumetanida, localizado en la porción gruesa de la rama ascedente de Henle y en un 160% la del cotransportador Na^+-K^+ sensible a tiazidas (TSC), localizado en el segmento diluyente cortical renal (64). El aumento en los niveles de ARNm

de BSC1 es evidente el primer día de vida postnatal, lo que sugiere que durante el periodo prenatal ya existe una sobreexpresión de algunos mecanismos de transporte de Na^+. Además, la dieta hipoproteica aumenta la expresión de receptores para los glucocorticoides y las subunidades α y β de la ATP-asa Na^+-K^+-dependiente en diversos tejidos, incluido el riñón (65). Estos cambios facilitan la retención de Na^+ y al aumento de la PA.

2. Reducción del número de nefronas. En algunas especies (hombre, oveja) el número de nefronas está determinado en el momento del nacimiento, mientras que en roedores, el riñón es muy inmaduro al nacer (en la rata sólo el 20% de la nefronas está presente al nacer) y la nefrogénesis se completa unos 8-10 días después del nacimiento (66, 67). Brenner et al (68, 69) demostraron que la reducción en el número total de nefronas conduce a hipertrofia e hiperfiltración glomerular, retención renal de Na^+ y aumento de la presión capilar glomerular; con el paso del tiempo, estas alteraciones conducen a una glomeruloesclerosis y a una pérdida irreversible de la función renal y a un aumento de la PA en la edad adulta. El rápido crecimiento de los niños con BPN en la época postnatal puede acentuar la lesión glomerular ya que el aumento del tamaño corporal incrementa la carga excretora.

2.1. *Estudios en modelos animales*. En ratas alimentadas con una dieta hipoproteica durante la segunda parte de la gestación o a lo largo de la misma, la PAS/PAS era 20-30 mm Hg superior a las que habían sido sometidas a ella durante la primera mitad del embarazo; además disminuía la velocidad de filtración glomerular y aumentaba la apoptosis renal, de tal forma que a las 8 semanas de vida el número de glomérulos y de nefronas había disminuido en ~ 30% (42). El aumento de la PA y la reducción del número de glomérulos y de nefronas era más evidente cuando se administraba la dieta hipoproteica durante el último tercio de la gestación o el periodo de nefrogénesis, pero si la dieta se administra durante el periodo de implantación fetal o antes del periodo de nefrogénesis, los animales muestran una morfología renal normal y no desarrollan una HTA (70, 71). Este hallazgo sugiere que la restricción proteica materna produce HTA en sus crías a través de alteraciones en el desarrollo renal.

En ratas alimentadas con dietas hipoproteicas y que presentan un retraso del crecimiento intrauterino disminuye la actividad del sistema renina-angiotensina (SRA, ver más adelante) y de Pax-2, lo que produce un desplazamiento del proceso de proliferación hacia el de apoptosis, disminuyendo el número de nefronas (72). Además, si estos animales se tratan durante el periodo de nefrogénesis postnatal con un inhibidor de la enzima de conversión-IECA (73, 74) o con un bloqueante de los receptores AT1-ARAII (74) disminuye el número de ne-

fronas y la velocidad de filtración glomerular (42), lo que confirma el papel del SRA en la nefrogénesis. Sin embargo, si estos animales se trataban a partir de la segunda semana del nacimiento (cuando la nefrogénesis ha finalizado) con un IECA (73, 74) o con un ARAII (74) se prevenía el aumento de las cifras de PAS/PAD, algo que no sucedía en los animales tratados con nifedipino, un calcioantagonista. En ratas, conejos y cerdos con insuficiencia útero-placentaria disminuye hasta un 30% el número de glomérulos del riñón fetal (8, 75), pero no se modifican el flujo sanguíneo renal, la fracción de filtración o la excreción fraccional de Na^+ (76); además, aumentan el estrés oxidativo y la expresión renal de Bax, caspasa-3 y p53 y disminuyen los niveles de glutation reducido y de Bcl-2 (75). El resultado de estos cambios es un aumento de la apoptosis renal que reduce el número de nefronas funcionantes.

2.2. *Estudios clínicos*. Diversos hallazgos sugieren que la reducción del número de nefronas participa en la génesis de la HTA en el adulto. 1) Estudios morfométricos renales realizados en neonatos fallecidos en el primer año de vida demuestran que un retraso del crecimiento intrauterino y un BPN se asocian a una reducción en el número de nefronas (77, 78). 2) El peso medio de los recién nacidos afroamericanos es inferior al de los caucásicos, lo que parece acompañarse de un menor número de glomérulos funcionantes; ello explicaría por qué los afroamericanos presentan una incidencia de HTA y de enfermedad renal terminal hasta 5 veces superior a la de los caucásicos (79, 80). 3) El riñón normal tiene entre 300.000 y más de 1.2 millones de nefronas, observándose que las poblaciones con mayor incidencia de HTA tienen riñones más pequeños y menor número de nefronas y que los pacientes hipertensos presentan un 50% menos de glomérulos que los no hipertensos (81). 4) La administración de dietas hipoproteicas durante el embarazo se asocia a una reducción del 20-40% del volumen renal fetal (82).

3. Sistema renina-angiotensina (SRA). El SRA fetal juega un importante papel en la regulación de la homeostasis hidrosalina, del tono vascular, del desarrollo renal y de la arquitectura vascular y cardiaca. La angiotensina II (AII) es un potente vasoconstrictor arteriovenoso que, además, potencia el tono simpático central y periférico y aumenta la liberación de aldosterona, vasopresina y endotelina-1, mediadores que producen efectos vasoconstrictores y mitogénicos y favorecen la retención hidrosalina. Además, aumenta el volumen (hipertrofia) y el número de células musculares lisas vasculares (hiperplasia) y de fibroblastos, el grosor de la capa media arterial y la matriz extracelular. Todos estos cambios disminuyen la distensibilidad arterial e incrementan las cifras de PA. A *nivel cardiaco*, la AII produce hipertrofia de los cardiomiocitos y fibro-

sis intersticial y perivascular. A *nivel renal*, reduce el flujo sanguíneo renal y la reabsorción de Na^+ y agua y produce una vasoconstricción de la arteriola glomerular eferente lo que incrementa la presión capilar glomerular, facilitando la aparición de microalbuminuria y, posteriormente, de proteinuria.

Las crías de ratas alimentadas con dietas hipoproteicas presentan al nacer menor peso corporal y menor número de nefronas; además, en estos animales disminuye el ARNm renal de la renina, se suprimen los niveles renales de renina y disminuyen los niveles plasmáticos de angiotensina II al nacer (42, 73, 83). Además, disminuye la expresión de receptores AT1, que son necesarios para el desarrollo renal fetal postnatal, lo que podría explicar el menor número de nefronas en estos animales; sin embargo, a las 4 semanas de vida aumenta la expresión de los receptores AT1 renales (84, 85) y la administración de dosis creciente de angiotensina II produce una respuesta presora más marcada y prolongada (8). Estos cambios temporales en la expresión de los componentes del SRA explican los efectos dispares que produce el tratamiento con IECA y ARAII en estos animales. Cuando estos fármacos se administran a las crías durante los primeros 12 días de vida postnatal se observa una reducción del flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular, la capacidad para concentrar la orina y el número de nefronas y la posterior aparición de HTA en la edad adulta (86). Por el contrario, si el IECA o el ARAII se administra a partir de la segunda semana de vida postnatal (cuando la nefrogénesis ha finalizado) se prevenía la elevación de la PA, algo que no sucedía en los animales tratados con nifedipino, un calcioantagonista (73, 74). Estos hallazgos confirman: 1) el importante papel del SRA en el desarrollo renal y en el control a largo plazo de la función renal y de la PA en estos animales; y 2) la existencia de dos periodos críticos durante los cuales una inhibición del SRA intrarenal (final de la gestación y primeros días de vida postnatal) o un aumento en el SRA circulante o la activación de los receptores AT1 (en las primeras 2 semanas de vida postnatal) puede producir HTA. El papel de los receptores AT2 en la pérdida de nefronas y en la génesis de la HTA es aún desconocido (84, 85).

En un modelo de insuficiencia placentaria en ovejas preñadas se observa una reducción del peso de las crías y de sus riñones al nacer, a la vez que disminuyen los niveles renales del ARNm de la renina y del angiotensinógeno renal, aunque no se modificaban los niveles plasmáticos de renina o los del angiotensinógeno hepático (8, 35, 72, 87). Además, en este modelo existe una correlación entre la presión parcial de O_2 y los niveles de ARNm para la renina renal, lo que sugiere que el menor aporte de O_2 y nutrientes durante el pe-

riodo fetal inhibe el SRA, modificando el crecimiento y desarrollo renal. En ovejas sometidas a dietas hipoproteicas entre los días 28-77 de gestación, justo cuando tiene lugar el mayor crecimiento placentario, aumenta la expresión del ARNm para los receptores de glucocorticoides y AT1 en diversos tejidos (riñón, hígado, pulmón y adrenales) en el cordero recién nacido, sin que se modifique la expresión de receptores AT2 (88); además, se observa un aumento en la expresión de la enzima de conversión de la angiotensina AII que precede al aumento de la PA, por lo que la activación del SRA podría ser uno de los mecanismos implicados en la génesis de la HTA que presentan las crías (89).

Diversos hallazgos sugieren que sería la AII intrarenal, no la sistémica, la que podría contribuir al desarrollo de HTA. De hecho: a) la mayoría de la AII intrarenal se forma en el riñón, donde se alcanzan concentraciones muy superiores a las sistémicas; b) en ratas que sobreexpresan a nivel renal el gen del angiotensinógeno aumenta marcadamente la PA a pesar de que los niveles circulantes de AII no se modifican (8); c) en ovejas sometidas a dietas hipoproteicas la HTA aumenta la expresión renal de la enzima de conversión (89), y d) en ovejas a las que se administra dexametasona, el aumento de la PA no se asocia a un aumento en los niveles circulantes de los componentes del SRA.

4. La pared vascular. En diversas patologías cardiovasculares (HTA, CI, insuficiencia cardiaca, aterosclerosis, diabetes) se produce una *disfunción endotelial*, caracterizada por una disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio (mediada a través de la liberación de NO) a la vez que aumenta la liberación de factores vasoconstrictores. Esta disfunción endotelial, unida a la activación del tono simpático y del SRA conduce a un aumento de las resistencias vasculares periféricas y de la presión arterial. Ratas adultas cuyas madres fueron alimentadas con una dieta hipoproteica (6-9% de caseína) durante la gestación presentan un BPN, disfunción endotelial y cambios en la regulación del tono y estructura vasculares que contribuyen a la elevación de las cifras de PA en la edad adulta. En estos animales, la elevación de la PA se asocia a una disminución de las respuestas vasodilatadoras endotelio-dependientes (inducidas por acetilcolina, bradicinina y sustancia P que liberan NO) y endotelio-independientes, inducidas por nitroprusiato (8, 90, 91), si bien la expresión y actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (NOS3) no se modifica. Además, la respuesta presora a la AII es más marcada y más prolongada y el aumento de la PA se controla con un IECA o un ARAII (6, 92). También disminuye la expresión de la guanilil ciclasa soluble y los niveles celulares de GMPc, lo que indica que la deprivación proteica materna produce disfunción endotelial asociada a una inhibición de la vía guanilil-ciclasa-GMPc (91). Las crías de ratas

en las que la dieta se ha reducido a la mitad durante la gestación presentan una mayor respuesta vasoconstrictora a la noradrenalina y una menor respuesta vasodilatadora a la acetilcolina; además, se observa una menor expresión del gen de la NOS3 y una menor actividad de la superóxido dismutasa y un aumento del estrés oxidativo vascular y de la síntesis de radical superóxido que degrada el NO y disminuye sus acciones vasodilatadoras (93). La respuesta vasodilatadora a la acetilcolina se restablece si aumentan los niveles de superóxido dismutasa o tras la administración de antioxidantes. En las crías de ratas alimentadas con una dieta grasa 10 días antes y durante la gestación y la lactancia o cuyas madres han sido sometidas a hipoxia durante la gestación se observa que a los 6 meses de vida postnatal aumenta la PA y disminuye la vasodilatación endotelio-dependiente producida por la acetilcolina en arterias mesentéricas de resistencia (94, 95). Es decir, que las alteraciones endoteliales persisten en la vida postnatal. También se observa una disminución de las respuestas vasoconstrictora de la noradrenalina y de las vasodilatadoras de la acetilcolina y el nitroprusiato en las arterias femorales de ovejas a cuyas madres se había reducido (30%) la ingesta durante la gestación o en las que se disminuía la ingesta proteica (30%) durante 12 días antes y 70 días después de la concepción (96). También disminuían las respuestas vasodilatadoras de acetilcolina, bradicinina o nitroprusiato y aumentaban las respuestas vasoconstrictoras de noradrenalina y tromboxano A2, en arterias de resistencia aisladas del músculo esquelético de fetos de ovejas en las que se había restringido la ingesta en un 25-50% en los primeros 70 días de gestación (97). En arterias mesentéricas de ovejas alimentadas con dietas hipoproteicas durante la segunda mitad de la gestación (9% de caseína) disminuían respuestas vasodilatadoras de la acetilcolina y la liberación de NO producida por la acetilcolina, así como el ARNm de la NOS3, en (98, 99); la adición de ácido fólico a la dieta restauraba la respuesta vasodilatadora endotelial y normalizaba las cifras de la PA y los niveles del ARNm de la NOS3 (100). En animales en los que se reduce la ingesta (50%) en los últimos 30 días de gestación aumenta la PA fetal y las respuestas vasoconstrictoras a la AII, existiendo a partir del día 135 de gestación una correlación entre la elevación de la PA y los niveles plasmáticos de cortisol (101). Este hallazgo sugiere que el aumento de la PA y de la respuesta a la angiotensina II podrían estar mediados a través del aumento de los niveles de cortisol.

En crías de ratas en las que se reduce la ingesta en un 50% a partir del día 10 de gestación, se observan: a) un remodelado de la matriz extracelular con acúmulo de colágeno en la pared vascular. En la aorta y en arterias mesentéricas de animales recién nacidos aumenta el contenido de elastina, que al cabo de 2 meses de vida se observaba también en los vasos de resistencia (102). Además, aumenta la

expresión de metaloproteinasas (MMP-2 y -9) y se hipertrofia el músculo liso en la pared de la aorta y de arterias mesentéricas de distinto calibre (103). Estos cambios en la estructura de la pared vascular podrían ser otro mecanismo que facilitaría el posterior desarrollo de HTA. B) Una disminución de la angiogénesis y de la densidad de microvasos mesentéricos y renales en el momento del nacimiento, observándose que las células endoteliales de estos animales forman vasos de menor longitud (104). Estos cambios, se acompañaban de una reducción en el número de vasa recta y en la expresión de NOS3 a nivel de los microvasos renales y en la expresión vascular de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), que contribuirían a reducir el flujo sanguíneo renal y podrían comprometer la nefrogénesis.

Diversos estudios han analizado la posible relación entre función endotelial y arquitectura vascular en niños con BPN. En ellos, disminuye la vasodilatación endotelio-dependiente y endotelio-independiente ya a los 3 meses de edad y este efecto persiste hasta el comienzo de la edad adulta (105-108), lo que confirma la presencia de disfunción endotelial. El BPN también se asocia a alteraciones en la función microvascular, disminuyendo el reclutamiento capilar durante la hiperemia reactiva pos-oclusión vascular, un efecto que es independiente de las cifras de PA (109). Además, disminuyen los niveles de elastina en la pared de los grandes vasos arteriales y la distensibilidad arterial, lo que incrementaría la PA y predispondría a la hipertrofia cardiaca en el adulto (110). De hecho, los niños con BPN en edad escolar presentan disfunción endotelial y una menor distensibilidad aórtica (55) y carotídea (111). Igualmente, en niños de 8 años nacidos a las 32 semanas de gestación con un BPN se observan cifras más altas de PA y una menor distensibilidad de la arteria braquioradial (112) y en otro estudio realizado en 951 individuos de 25 años de edad no se pudo demostrar que la presión del pulso o la velocidad de la onda del pulso se relacionaran con el peso al nacer (113). Tampoco se observaron diferencias en las dimensiones o elasticidad aórtica o carotídea en niños de 9 años que habían nacido con BPN (111).

Se ha observado que la prevalencia y gravedad de las lesiones arterioscleróticas carotídeas son mayores en aquellos individuos que pesaban menos al nacer, incluso tras ajustar los factores de riesgo cardiovascular y la edad gestacional (110). Este hallazgo sugiere que el BPN facilitaría las lesiones arterioscleróticas responsables de la aparición de CI e ictus en la edad adulta. Además, el BPN se correlaciona con alteraciones en la arquitectura microvascular. Los niños con BPN presentan en la edad adulta arterias retinianas con ángulos de bifurcación más estrechos, menos puntos de ramificación y menor densidad microvascular y mayor tortuosidad (114-116), siendo estos hallazgos independientes de los valores de PA. En otro estudio, realizado en 3.800 individuos de 51-72 años, aquellos con un

BPN presentaban un calibre arteriolar retiniano 3.3 μm más estrecho y esta asociación persistía en pacientes diabéticos o hipertensos (117).

En 216 niños de 9 años de edad, se observó que los que pesaban menos al nacer presentaban un menor diámetro en sus arterias coronarias, en la raíz de la aorta y en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y que esta relación persistía tras ajustar por sexo, edad gestacional y peso materno (118). Ello sugiere que un retraso en el crecimiento intrauterino puede modificar la estructura vascular y cardiaca y puesto que un menor diámetro coronario se asocia a una mayor prevalencia de lesiones ateromatosas y trombóticas, estos cambios predispondrían al niño con BPN a un mayor riesgo de CI en la edad adulta. En niños con BPN y disminución del flujo sanguíneo aórtico fetal se observó que a los 18 años de edad presentaban un menor diámetro en sus arterias poplíteas y carótidas y en la aorta abdominal (119, 120).

5. El miocardio. La restricción de la nutrición materna en un 50% entre los días 28 y 78 de gestación produce una hipertrofia compensadora de ambos ventrículos fetales, lo que se acompaña de un aumento en la expresión de proteínas que estimulan (ciclina G-1, α-actinina, titina, estatmina, NADH dehidrogenasa y proteína de unión prostática) o que inhiben la hipertrofia y el remodelado ventricular [caveolina, CARP (cardiac ankyrin repeat protein) y la isoforma cardiaca de la ARN-helicasa activada por MEF2C] (121).

En ratas preñadas expuestas a hipoxia crónica (10.5% de O_2) entre los días 15 y 21 de gestación aumentan el porcentaje de miocitos binucleados y de células apoptóticas en el corazón fetal, lo que podría conducir a un hipertrofia compensadora cardiaca (122). Estos cambios se asocian a una mayor expresión de receptores α1-adrenérgicos (la de los receptores β2 no se modifica) y de proteína Fas y a una reducción de Bcl-2 (Bax no se modifica) y de la expresión de la proteína del choque térmico 70 (hps70). Cuando los corazones de las crías cuyas madres habían sido sometidas a hipoxia crónica durante la gestación se sometían a los 6 meses de vida postnatal a isquemia-reperfusión coronaria, se observaba que durante la isquemia no se modificaba la función ventricular, pero aumentaba el tamaño del área infartada y durante la reperfusión disminuía la recuperación de la función ventricular (123). Durante la isquemia-reperfusión se activaba la caspasa-3 y aumentaba la densidad ventricular de receptores β2, la respuesta al isoproterenol y la apoptosis cardiaca, a la vez que disminuía la expresión de NOS3, hps70 y proteína Giα (123, 124). Por tanto, la hipoxia prenatal aumentaría el riesgo de apoptosis cardiaca cuando el corazón adulto se expone a isquemia coronaria, un efecto que estaría mediado a través de los receptores β2-adrenérgicos y una menor expresión de hps70 y NOS3.

6. Papel de los glucocorticoides. Los glucocorticoides (GC) son potentes moduladores de la expresión génica y aceleran la maduración tisular en prematuros. En todas las especies, los niveles fetales de GC son 100-1000 veces menores que los maternos, ya que la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (11β-HSD2) placentaria biotransforma rápidamente el cortisol (hombre) y la corticosterona (rata) en metabolitos inactivos. La reducción de la ingesta o la alimentación de ratas gestantes con dietas hipoprotéicas o su exposición a hipoxia reduce selectivamente la actividad y expresión de la 11β-HSD2 placentaria (65, 70), lo que expone al feto a un exceso de cortisol; ello reajusta el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal fetal y produce un aumento crónico en los niveles circulantes de corticoides, que modularían el crecimiento y diferenciación fetal y programarían cambios que podrían dar lugar a enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. En ratas gestantes, la carbenoxolona inhibe la 11β-HSD2 y produce HTA e hiperglucemia y aumenta la densidad de receptores para GC en sistema nervioso central (alterando la respuesta al estrés en la edad adulta) y riñón (reduciendo el número de nefronas) (125).

En modelos animales, la administración de GC sintéticos, que son un mal sustrato de la 11β-HSD2, disminuye el peso de las crías al nacer e incrementa las cifras de la PA y los niveles plasmáticos de insulina y cortisol, es decir, que reproduce los efectos de la restricción dietética (67, 126, 127). Las crías de ratas a las que se administra dexametasona durante la última semana de gestación presentan un menor peso al nacer y en la edad adulta cifras más altas de PA, aumento de los niveles plasmáticos de corticosterona e insulina y una mayor respuesta al estrés en la edad adulta (128). Por otro lado, la exposición fetal a GC activa el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y aumenta la respuesta a la ACTH en la edad adulta, lo que confirma que los cambios producidos sobre el eje son persistentes (129).

En ovejas, la administración durante 2 días de dexametasona (entre los días 26 y 28 de gestación) no afecta al peso corporal o renal ni modifica el crecimiento intrauterino, pero aumenta los niveles del ARNm del angiotensinógeno y la expresión de los receptores renales AT1 y RAT2 al final de la gestación, a la vez que reduce el número de nefronas (~30%) y la velocidad de filtración glomerular (130) y estos efectos persistían 7 años después del nacimiento (67). A los 40 meses de edad, estos animales presentaban un aumento de la PAS/PAD, del volumen latido y del volumen minuto cardiacos, pero la frecuencia cardiaca no se modificaba (131); además, el ventrículo izquierdo presentaba hipertrofia y fibrosis (aumenta el colágeno tipo I) y disminuía la reserva funcional contráctil (131). En ovejas, la infusión intrafetal de dexametasona durante 48 horas

entre los días 100-120 de gestación (cuando la producción de cortisol es mínima) o después de 130 días (cuando los niveles de cortisol empiezan a aumentar) aumenta la respuesta vasoconstrictora inducida por cloruro de potasio, endotelina-1 o angiotensina II, a la vez que disminuye la respuesta vasodilatadora endotelio-dependiente producida por la bradicinina; ello se traduce en un aumento de las resistencias vasculares periféricas y de la PAS/PAD en la edad adulta que se acompaña de un aumento en la resistencia a la insulina, algo que no sucedía cuando los GC se administraban al comienzo de la gestación (126, 127, 130, 132, 133). Además, la exposición fetal a GC exógenos: a) aumenta la actividad de la ATPasa Na^+-K^+-dependiente y otros transportadores de Na^+, lo que contribuye a modificar el mecanismo de presión-natriuresis y facilita el aumento de la PA (8). b) Aumenta la expresión de receptores AT1 y AT2 en fetos de oveja (43, 130), lo que se correlaciona con una mayor respuesta antihipertensora de los IECA y ARAII (134). c) Disminuye el número de nefronas en ratas y ovejas (43, 130).

En mujeres gestantes, la administración de GC durante el embarazo acelera la maduración de tejidos fetales que participan en el control de la presión arterial (riñón), aumenta la expresión de receptores α- y β-adrenérgicos, la síntesis de catecolaminas y angiotensinógeno y potencia la síntesis de catecolaminas y angiotensinógeno (6, 70). En 311 niños nacidos prematuramente y cuyas madres habían recibido betametasona para prevenir el síndrome de distrés respiratorio neonatal, se observaba que a los 30 años de edad presentaban cifras más altas de PA y resistencia a la insulina (135). Los niños con BPN presentaban una elevación en los niveles plasmáticos de cortisol en la sangre del cordón umbilical y este aumento persistía en la edad adulta de tres poblaciones distintas, si bien la correlación era más marcada en los obesos (136). Este aumento en los niveles de cortisol se asociaba a HTA, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa e hipertrigliceridemia (129, 136, 137).

7. Papel del sistema nervioso simpático. El aumento del tono simpático incrementa la frecuencia, la contractilidad y el volumen minuto cardíacos (receptores β1) y produce una respuesta vasoconstrictora (receptores α) arterial que aumenta las resistencias vasculares periféricas y la PA. Las catecolaminas también ejercen acciones mitogénicas que facilitan el desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda y el remodelado de la pared vascular, que reducen el diámetro interno vascular que mantiene las resistencias vasculares periféricas elevadas. A nivel renal, la estimulación de los receptores α-adrenérgicos disminuye el flujo sanguíneo renal y la excreción tubular de Na^+ facilitando la retención hidrosalina. Además, la estimulación de los receptores β1-adrenérgicos de las

células yuxtaglomerulares y la reducción del flujo renal incrementan la liberación de renina y activan el SRA. Todos estos efectos podrían participar en la génesis y mantenimiento de cifras elevadas de la PA en niños con BPN.

En diversos modelos animales, el proceso de programación fetal aumenta las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y cortisol (8, 43, 138). Los fetos de ovejas sometidas a hipoxia crónica entre los días 110-140 de gestación presentan un retraso del crecimiento y un marcado aumento en los niveles plasmáticos de catecolaminas (0.4 pmol/ml por cada mm Hg de disminución de la presión parcial arterial de O_2) (139). Este aumento en los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina es consecuencia de que la hipoxia materna aumenta la inervación simpática fetal (43), la actividad de la tirosina hidroxilasa (enzima limitante de la síntesis de catecolaminas), la liberación de noradrenalina inducida por la tiramina y la secreción de catecolaminas desde los terminales simpáticos (8, 140). Los fetos de oveja de 127-138 días de gestación adrenalectomizados in utero no presentan cambios en la PA o en la frecuencia cardiaca, pero al someter las madres a hipoxia, la PO_2 fetal disminuía en un 30% en los fetos normales y en un 50% en los adrenalectomizados; además, la adrenalectomía suprimía el aumento de las resistencias vasculares periféricas, de la PA y de los niveles plasmáticos de noradrenalina durante la hipoxia (8).

Los niños nacidos pretérmino o con BPN aumentan la frecuencia cardiaca y los niveles urinarios de catecolaminas, a la vez que disminuye la variabilidad de la frecuencia cardiaca; ello sugiere que un aumento del tono simpático podría contribuir al aumento de las cifras de PA en la edad adulta (141). En una cohorte de 149.378 jóvenes de 18 años del ejército sueco, se demostró que existía una correlación entre el peso al nacer y la susceptibilidad al estrés en un test sicológico que analizaba la idoneidad en el combate (48). Además, el BPN se relacionaba con un aumento de las resistencias vasculares periféricas y de la PA en situaciones de estrés (142).

8. Mecanismos epigenéticos. La asociación entre alteraciones nutricionales en la etapa fetal y alteraciones cardiovasculares en la edad adulta podría implicar modificaciones epigenéticas del ADN. Las modificaciones más frecuentes son: a) la metilación catalizada por las ADN metiltransferasas que implica la transferencia del grupo metilo de la S adenosil- L-metionina al C5 de la citosina en secuencias dinucleótidicas CpG, y b) la modificación covalente de histonas (acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación y ADP ribosilación). El nivel de metilación del ADN está gobernado en el feto a través de la vía metionina-homocisteína, que es sensible al aporte dietético de donadores de grupos metilo y de cofactores, p.ej. aminoácidos, colina, ácido fólico y vitaminas

B6 y B12 (6). Hay dos momentos principales de modificación epigenética, la gametogénesis y la fase temprana de embriogénesis; en ambas fases se produce una marcada demetilación del genoma que se recupera, en parte, tras la implantación. La alimentación de ratas con una dieta hipoproteica produce un marcado aumento en los niveles plasmáticos maternos de homocisteína y una hipometilación, posiblemente asociada a la deficiencia de determinados donadores de grupos metilo (glicina, metionina). Igualmente, en ratas con insuficiencia uteroplacentaria inducida tras ligadura de la arteria uterina al final de la gestación se produce una hipometilación del riñón fetal (75). Esta hipometilación produce un aumento del promotor de los genes que codifican el receptor hepático para glucocorticoides (GR1) y el receptor nuclear α de peroxisomas activados por proliferadores (PPARα) o el receptor AT1 adrenal y se asocian a una menor expresión de la ADN metiltransferasa-1 (Dnmt1) y/o modificaciones en las histonas del promotor (143-145). Estos cambios eran suprimidos cuando se suplementaba la dieta con ácido fólico, metionina, taurina o glicina (100, 146). En ovejas con restricción en el aporte de vitamina B12, folatos y metionina a partir de la concepción se producen múltiples modificaciones epigenéticas asociadas con la aparición de adiposidad, resistencia a la insulina e HTA en la edad adulta (147). Sin embargo, y a pesar de estos interesantes resultados, en el momento actual son muchas más las preguntas e interrogantes acerca del papel que los mecanismos epigenéticos podrían jugar en la programación fetal que determina la susceptibilidad a enfermar en la edad adulta.

CONCLUSIONES

Los estudios epidemiológicos han demostrado el tipo de crecimiento durante las edades fetal, neonatal e infantil puede determinar la susceptibilidad a padecer diversas enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. En 2006, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de morbi-mortalidad en España (32,5% del total de defunciones, http://www.ine.es/prensa/np490.pdf), muy por encima de la segunda causa de bimortalidad, el cáncer. Esta alta prevalencia, que es de prever que siga aumentando en un futuro inmediato dado el incremento progresivo de las expectativas de vida de la población y de los factores de riesgo (obesidad, hipertensión, diabetes, consumo de tabaco, hipercolesterolemia), se acompaña de una alta morbimortalidad y cardiovasculares se traduce en un alto consumo de recursos sanitarios. La lucha contra las enfermedades cardiovasculares se ha centrado en la modificación de los hábitos de vida y en el control de los factores de riesgo (inactividad física, obesidad, tabaquis-

mo, colesterol elevado y la PA alta). Sin embargo, se olvida que algunos de estos factores de riesgo van a ser imprimidos en la etapa fetal y en los primeros 11 años de vida postnatal. Es decir, que estamos actuando cuando ya se han puesto en marcha algunos de los mecanismos que van a facilitar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. Por tanto, es necesario actuar en etapas más precoces, controlando la correcta alimentación de la madre, del feto y del niño si queremos combatir las enfermedades cardiovasculares en el adulto.

BIBLIOGRAFÍA

(1) FORSDAHL A. (1977): Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J. Prev Soc Med*. 31: 1403-1407.

(2) BARKER D.J., OSMOND C. (1986): Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1: 1077-1081.

(3) OKEN E., GILLMAN M.W. (2003): Fetal origins of obesity. *Obes Res* 11: 496-506.

(4) ERIKSSON J.G., FORSÉN T., TUOMILEHTO J., *et al*. (2000): Early growth, adult income, and risk of stroke. *Stroke*. 31: 869-874.

(5) FORSEN T., ERIKSSON J.G., TUOMILEHTO J., *et al*. (1997): Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *BMJ*. 315: 837-840.

(6) LANGLEY-EVANS S. (2006): Developmental programming of health and disease. *Proc. Nutr. Soc*. 65: 97-105.

(7) BARKER D., ERIKSSON J., FORSEN T, *et al*. (2002): Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int. J. Epidemiol*. 31: 1235-1239.

(8) MCMILLEN I.C., ROBINSON J.S. (2005): Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol. Rev.* 85: 571-633.

(9) BARKER D.J., WINTER P.D., OSMOND C., *et al*. (1989): Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 2: 577-580.

(10) STEIN C.E., FALL CHD., KUMARAN K., *et al*. (1996): Fetal growth and coronary heart disease in South India. *Lancet*. 348: 1269-1273.

(11) KUMARAN K., FALL C.H., MARTYN C.N., *et al*. (2000): Blood pressure, arterial compliance, and left ventricular mass: no relation to small size at birth in south Indian adults. *Heart*. 83: 272-277.

(12) FORSÉN T, ERIKSSON J.G., TUOMILEHTO J., *et al*. (1999): Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*. 319: 1403-1407.

(13) RICH-EDWARDS J., STAMPFER M.J., MANSON J.E., *et al*. (1997): Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *Br Med J*. 315: 396-400.

(14) ERIKSSON J.G., FORSÉN T., TUOMILEHTO J., *et al*. (2001): Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 322: 949-953.

(15) FORSÉN T., OSMOND C., ERIKSSON J.G., *et al*. (2004): Growth of girls who later develop coronary heart disease. *Heart*. 90: 20-24.

(16) BARKER D.J., OSMOND C., FORSEN T.J., *et al*. (2005): Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N. Engl J. Med*. 353: 1802-1809.

(17) HUXLEY R., OWEN C.G., WHINCUP P.H., *et al*. (2007): Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J. Clin Nutr.* 85: 1244-1250.

(18) KAIJSER M., BONAMY A.K., AKRE O., *et al*. (2008): Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation*. 117: 341-343.

(19) ROBINSON S.M. AND BARKER D.J.P. (2002): Coronary heart disease: a disorder of growth. *Proc Nutr. Soc*. 61: 537-542.

(20) BELKNAP W.M., DIETSCHY J.M. (1988): Sterol synthesis and low density lipoprotein clearance in vivo in the pregnant rat, placenta and fetus. Sources for tissue cholesterol during fetal development. *J. Clin Invest*. 82: 2077-85.

(21) NAPOLI C., D'ARMIENTO F.P., MANCINI F.P., *et al*. (1997): Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of LDL and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J. Clin Invest*. 100: 2680-2690.

(22) PALINSKI W., NAPOLI C. (2000): Pathophysiological events during pregnancy influence the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 9: 205-214.

(23) MIURA K., NAKAGAWA H., TABATA M., *et al*. (2001): Birth weight, childhood growth, and cardiovascular disease risk factors in Japanese aged 20 years. *Am J. Epidemiol*. 153: 783-789.

(24) MOGREN I., HÖGBERG U., STEGMAYR B., *et al*. (2001): Fetal exposure, heredity and risk indicators for cardiovascular disease in a swedish welfare cohort. *Int. J. Epidemiol*. 30: 853-862.

(25) OWEN C.G., WHINCUP P.H., ODOKI K., *et al*. (2003): Birth weight and blood cholesterol level: a study in adolescents and systematic review. *Pediatrics*. 111: 1081-1089.

(26) SKIDMORE P.M., HARDY R.J., KUH D.J., *et al*. (2004): Birth weight and lipids in a national birth cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol*. 24: 588-594.

(27) KAJANTIE E., BARKER D.J.P., OSMOND C., *et al*. (2008): Growth before 2 years of age and serum lipids 60 years later: The Helsinki Birth Cohort Study. *Int. J. Epidemiol*. 37: 280-289.

(28) RAMADHANI M.K., GROBBEE D.E., BOTS M.L., *et al*. (2006): Lower birth weight predicts metabolic syndrome in young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA)-study. *Atherosclerosis*. 184: 21-27.

(29) LAURÉN L., JÄRVELIN M.R., ELLIOTT P., *et al*. (2003): EURO-BLCS Study Group. Relationship between birthweight and blood lipid concentrations in later life: evidence from the existing literature. *Int. J. Epidemiol*. 32: 862-876.

(30) HUXLEY R., OWEN C.G., WHINCUP P.H., *et al*. (2004): Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the «fetal origins» hypothesis. *JAMA* 292: 2755-2764.

(31) LAWLOR D.A., EBRAHIM S., DAVEY SMITH G. (2002): Is there a sex difference in the association between birth weight and systolic blood pressure in later life? Findings from a meta-regression analysis. *Am J. Epidemiol*. 156: 1100-1104.

(32) DAVIES A.A., SMITH G.D., BEN-SHLOMO Y, *et al*. (2004): Low birth weight is associated with higer adult total cholesterol concentration in men. *Circulation*. 110: 1258-1262.

(33) MARTYN C.N., BARKER D.J., OSMOND C. (1996): Mothers' pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet*. 348: 1264-1268.

(34) OSMOND C., KAJANTIE E., FORSÉN T.J., *et al*. (2007): Infant growth and stroke in adult life: the Helsinki birth cohort study. *Stroke*. 38: 264-270.

(35) PAINTER R.C., DE ROOIJ S.R., BOSSUYT P.M., *et al*. (2007): Maternal nutrition during gestation and carotid arterial compliance in the adult offspring: the Dutch famine birth cohort. *J. Hypertens*. 25: 533-540.

(36) HYPPÖNEN E., LEON D.A., KENWARD M.G., *et al*. (2001): Prenatal growth and risk of occlusive and haemorrhagic stroke in Swedish men and women born 1915-29: historical cohort study. *BMJ*. 323: 1033-1034.

(37) LAWLOR D.A., RONALDS G., CLARK H., *et al*. (2005): Birth Weight Is Inversely Associated With Incident Coronary Heart Disease and Stroke Among Individuals Born in the 1950s: Findings From the Aberdeen Children of the 1950s Prospective Cohort Study. *Circulation*. 112: 1414-1418.

(38) MARTIN H., HU J., GENNSER G., *et al*. (2000): Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation*. 102: 2739-2744.

(39) LANGLEY S.C. AND JACKSON A.A. (1994): Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin Sci. (Lond)*. 86: 217-222.

(40) MANNING J. AND VEHASKARI V.M. (2001): Low birth weight-associated adult hypertension in the rat. *Pediatr Nephrol*. 16: 417-422.

(41) VEHASKARI V.M., AVILES D.H., MANNING J. (2001): Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int*. 59: 238-245.

(42) WOODS L.L., INGELFINGER J.R., NYENGAARD J.R., *et al*. (2001): Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr. Res*. 49: 460-467.

(43) ALEXANDER B.T. (2006): fetal programming in hypertension. *Am. J. Phsyiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 290: R1-R10.

(44) EDWARDS L.J., MCMILLEN I.C. (2002): Periconceptional nutrition programs development of the cardiovascular system in the fetal sheep. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 283: R669-R679.

(45) BARKER D.J, BULL A.R., OSMOND C., SIMMONDS S.J. (1990): Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 301: 259-262.

(46) LAW C.M., DE SWEIT M., OSMOND C., *et al*. (1993): Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ*. 306: 24-27.

(47) MOORE V.M., MILLER A.G., BOULTON T.J.C., *et al*. (1996): Placental weight, birth measurements, and blood pressure at age 8 years. *Arch. Dis. Child*. 74: 538-541.

(48) NILSSON P.M., OSTERGREN P.O., NYBERG P., *et al*. (1997): 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*. 15: 1627-1631.

(49) LEON D.A., JOHANSSON M., RASMUSSEN F. (2000): 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*. 152: 597-604.

(50) LUNDGREN E.M., CNATTINGIUS H.M., JONSSON G.B., *et al*. (2001): Linear catch-up growth does not increase the risk of elevated blood pressure and reduces the risk of overweight in males. *J. Hypertens*. 19: 1533-1538.

(51) LAW C.M., SHIELL A.W., NEWSOME C.A., *et al*. (2002): Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation*. 105: 1088-1092.

(52) SINGHAL A., COLE T.J., FEWTRELL M., *et al*. (2007): Promotion of Faster Weight Gain in Infants Born Small for Gestational Age: Is There an Adverse Effect on Later Blood Pressure? *Circulation*. 115: 213-220.

(53) LURBE E., REDON J., ALVAREZ V., *et al*. (1996): Relationship between birth weight and awake blood pressure in children and adolescents in absence of intrauterine growth retardation. *Am. J. Hypertens*. 9: 787-794.

(54) LURBE E., TORRO I., RODRIGUEZ C., *et al*. (2001): Birth weight influences blood pressure values and variability in children and adolescents. *Hypertension*. 38: 389-393.

(55) LAW C.M., SHIELL A.W. (1996): Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J. Hypertens*. 14: 935-941.

(56) HUXLEY R.R., SHIELL A.W., LAW C.M. (2000): The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J. Hypertens*. 18: 815-831.

(57) HUXLEY R., NEIL A., COLLINS R. (2002): Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet*. 360: 659-665.

(58) SCHLUCHTER M.D. (2003): Publication bias and heterogeneity in the relationship between systolic blood pressure, birth weight, and catch-up growth—a meta analysis. *J. Hypertens*. 21: 273-279.

(59) GAMBORG M., BYBERG L., RASMUSSEN F., *et al*. (2007): NordNet Study Group. 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*. 166: 634-645.

(60) CURHAN G.C., CHERTOW G.M., WILLETT W.C., *et al*. (1996): J. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation*. 94: 1310-5.

(61) ZHAO M., SHU X.O., JIN F., *et al*. (2002): Birthweight, childhood growth and hypertension in adulthood. *Int. J. Epidemiol*. 31: 1043-1051.

(62) BARKER D.J., OSMOND C., FORSEN T.J., *et al*. (2007): Maternal and social origins of hypertension. *Hypertension*. 50: 565-571.

(63) ERIKSSON J.G., FORSÉN T.J., KAJANTIE E., *et al*. (2007): Childhood growth and hypertension in later life. *Hypertension*. 49: 1415-1421.

(64) MANNING J., BEUTLER K., KNEPPER M.A., *et al*. (2002): Upregulation of renal BSC1 and TSC in prenatally programmed hypertension. *Am. J. Physiol Renal Physiol*. 283: F202-F206.

(65) BERTRAM C., TROWERN A.R., COPIN N., *et al*. (2001): 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. *Endocrinol*. 142: 2841-2853.

(66) MACKENZIE H.S., LAWLER E.V., AND BRENNER B.M.. Congenital oligonephropathy: the fetal flaw in essential hypertension. *Kidney Int. Suppl*. 1996: S30-S34.

(67) DODIC M., ABOUANTOUN T., O'CONNOR A., *et al*. (2002): Programming effects of short prenatal exposure to dexamethasone in sheep. *Hypertension*. 40: 729-734.

(68) BRENNER B.M., GARCIA D.L., ANDERSON S. (1988): Glomeruli and blood pressure. Less of one, more of the other? *Am. J. Hypertens*. 1: 335-347.

(69) HERSHKOVITZ D., BURBEA Z., SKORECKI K., *et al*. (2007): Fetal programming of adult kidney disease: cellular and molecular mechanisms. *Clin J. Am Soc. Nephrol*. 2: 334-342.

(70) LANGLEY-EVANS S.C., WELHAM SJ, SHERMAN RC, *et al*. (1996): Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin. Sci*. 91: 607-615.

(71) WOODS L.L., WEEKS D.A., RASCH R. (2004): Programming of adult bloof pressure by maternal protein restriction: Role of nephrogenesis. *Kidney Int*. 65: 1339-1348.

(72) ZHANG S.L., GUO J., MOINI B., *et al*. (2004): Angiotensin II stimulates Px-2 in rat kidney proximal tubular cells: Impact on proliferation and apoptosis. *Kidney Int*. 66: 2181-2192.

(73) MANNING J. AND VEHASKARI V.M.. (2005): Postnatal modulation of prenatally programmed hypertension by dietary Na and ACE inhibition. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 288: R80-R84.

(74) SHERMAN R.C. AND LANGLEY-EVANS S.C. (2000): Antihypertensive treatment in early postnatal life modulates prenatal dietary influences upon blood pressure in the rat. *Clin. Sci*. 98: 269-275.

(75) PHAM T.D., MACLENNAN N.K., CHIU C.T., *et al*. (2003): Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 285: R962-R970.

(76) BAUER R., WALTER B., BAUER K., *et al*. (2002): Intrauterine growth restriction reduces nephron number and renal excretory function in newborn piglets. *Acta Physiol. Scand*. 176: 83-90.

(77) HINCHLIFFE S.A., LYNCH M.R., SARGENT P.H., *et al*. (1992): The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br. J. Obstet Gynaecol*. 99: 296-301.

(78) MANALICH R., REYES L., HERRERA M., *et al*. (2002): Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int*. 58: 770-773.

(79) PESCE C., SCHMIDT K., FOGO A. (1994): Glomerular size and the incidence of renal disease in African Americans and Caucasians. *J. Nephrol*. 7: 355-358.

(80) HUGSON M.D., DOUGLAS-DENTON R., BERTRAM J.F., *et al*. (2006): Hypertension, glomerular number and birth weight in African Americans and white subjects in the southeastern United States. *Kidney Int*. 69: 671-678.

(81) KELLER G., ZIMMER G.M., RITZ E., *et al*. (2003): Nephron number in patients with primary hypertension. *N. Engl J. Med*. 348: 101-108.

(82) SILVER L.E., DECAMPS P.J., KORST L.M., *et al*. (2003): Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am J. Obstet Gynecol*. 188: 1320-1325.

(83) MCMULLEN S., GARDNER D.S., AND LANGLEY-EVANS SC. (2004): Prenatal programming of angiotensin II type 2 receptor expression in the rat. *Br. J. Nutr.* 91: 133-140.

(84) VEHASKARI V.M., STEWART T., LAFONT D. *et al*. (2004): Kidney angiotensin and angiotensin receptor expression in prenatally programmed hypertension. *Am J. Physiol Renal Physiol*. 287: F262-F267.

(85) SAHAJPAL V. AND ASHTON N. (2003): Renal function and angiotensin AT1 receptor expression in young rats following intrauterine exposure to a maternal low-protein diet. *Clin. Sci. (Lond)*. 104: 607-614.

(86) WOODS L.L. AND RASCH R. (1998): Perinatal ANG II programs adult blood pressure, glomerular number, and renal function in rats. *Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 275: R1593-R1599.

(87) ZHANG D.Y., LUMBERS E.R., SIMONETTA G., *et al*. (2000): Effects of placental insufficiency on the ovine fetal renin-angiotensin system. *Exp. Physiol*. 85: 79-84.

(88) WHORWOOD C.B., FIRTH K.M., BUDGE H., *et al*. (2001): Maternal undernutrition during early to midgestation programs tissue-specific alterations in the expression of the glucocorticoid receptor, 11b-hydroxysteroid dehydrogenase isoforms, and type 1 angiotensin II receptor in neonatal sheep. *Endocrinology*. 142: 2854-2864.

(89) GILBERT J.S., LANG A.L., GRANT A.R., *et al*. (2005): Maternal nutrient restriction in sheep: hypertension and decreased nephron number in offspring at 9 months of age. *J. Physiol*. 565: 137-147.

(90) BRAWLEY L., ITOH S., TORRENS C., *et al*. (2003): Dietary protein restriction in pregnancy induces hypertension and vascular defects in rat male offspring. *Pediatr Res*. 54: 83-90.

(91) LAMIREAU D., NUYT A.M., HOU X, *et al*. (2002): Altered vascular function in fetal programming of hypertension. *Stroke*. 33: 2992-2998.

(92) LANGLEY-EVANS S.C., JACKSON A.A. (1995): Captopril normalises systolic blood pressure in rats with hypertension induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Comp Biochem Physiol A. Physiol*. 110: 223-228.

(93) FRANCO MDOC, ARRUDA R.M.P., DANTAS A.P., K., *et al*. (2002): Intrauterine undernutrition: expression and activity of the endothelial nitric oxide synthase in male and female adult offspring. *Cardiovasc Res*. 56: 145-153.

(94) KHAN I.Y., TAYLOR P.D., DEKOU V., *et al*. (2003): Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats. *Hypertension*. 41: 168-175.

(95) WILLIAMS S.J., HEMMINGS D.G., MITCHELL J.M., *et al*. (2005): Effects of maternal hypoxia or nutrient restriction during pregnancy on endothelial function in adult male rat offspring. *J. Physiol*. 565: 125-135.

(96) NISHINA H., GREEN L.R., MCGARRIGLE H.H., *et al*. (2003): Effect of nutritional restriction in early pregnancy on isolated femoral artery function in mid-gestation fetal sheep. *J. Physiol*. 553: 637-647.

(97) OZAKI T., HAWKINS P., NISHINA H., *et al*. (2000): Effects of maternal undernutrition in early gestation on ovine fetal blood pressure and cardiovascular reflexes. Am *J. Physiol. Regul. Integr. Comp*. Physiol. 279: R340-R348.

(98) BRAWLEY L., TORRENS C., ANTHONY F.W., *et al*. (2004): Glycine rectifies vascular dysfunction induced by dietary protein imbalance during pregnancy. *J. Physiol*. 554: 497-504.

(99) KOUMENTAKI A., ANTHONY F., POSTON L., *et al*. (2002): Low-protein diet impairs vascular relaxation in virgin and pregnant rats. *Clin Sci*. 102: 553-560.

(100) TORRENS C., BRAWLEY L., BARKER A.C., *et al*. (2003): Maternal protein restriction in the rat impairs resistance artery but not conduit artery function in pregnant offspring. *J. Physiol*. 547: 77-84.

(101) EDWARDS L.J., MCMILLEN I.C. (2001): Maternal undernutrition increases arterial blood pressure in the sheep fetus during late gestation. *J. Physiol*. 533: 561-570.

(102) KHORRAM O., MOMENI M., DESAI M., *et al*. (2007): Nutrient restriction in utero induces remodeling of the vascular extracellular matrix in rat offspring. *Reprod Sci*. 14: 73-80.

(103) KHORRAM O., MOMENI M., FERRINI M., *et al*. (2007): In utero undernutrition in rats induces increased vascular smooth muscle content in the offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 196: 486. e1-8.

(104) KHORRAM O., KHORRAM N., MOMENI M., *et al*. (2007): Maternal undernutrition inhibits angiogenesis in the offspring: a potential mechanism of programmed hypertension. *Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 293: R745-53.

(105) LEESON C.P., WHINCUP P.H., COOK D.G., *et al*. (1997): Flow-mediated dilation in 9- to 11-year-old children: the influence of intrauterine and childhood factors. *Circulation*. 96: 2233-2238.

(106) GOODFELLOW J., BELLAMY M.F., GORMAN S.T., *et al*. (1998): Endothelial function is impaired in fit young adults of low birth weight. *Cardiovasc Res*. 40: 600-606.

(107) SERNE E.H., STEHOUWER C.D., TER. MAATEN J.C., *et al*. (2000): Birth weight relates to blood pressure and microvascular function in normal subjects. *J Hypertens*. 18: 1421-1427.

(108) MARTIN H., GAZELIUS B., NORMAN M. (2000): Impaired acetylcholine-induced vascular relaxation in low birth weight infants: implications for adult hypertension? *Pediatr Res*. 47: 457-462.

(109) IJZERMAN R.G., VAN WEISSENBRUCH M.M., VOORDOUW J.J., *et al*. (2002): The association between birth weight and capillary recruitment is independent of blood pressure and insulin sensitivity: a study in prepubertal children. *J .Hypertens*. 20: 1957-1963.

(110) MARTYN C.N., GREENWALD S.E. (1997): Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet*. 350: 953-955.

(111) MARTIN H., H.U. J., GENNSER G., NORMAN M. (2000): Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation*. 102: 2739-2744.

(112) CHEUNG Y.F., WONG K.Y., LAM B.C., *et al*. (2004): Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch. Dis. Child* .89: 217-221.

(113) MONTGOMERY A.A., BEN-SHLOMO Y., MCCARTHY A., *et al*. (2000): Birth size and arterial compliance in young adults. *Lancet*. 355: 2136-2137.

(114) CHAPMAN N., MOHAMUDALLY A., CERUTTI A., *et al*. (1997): Retinal vascular network architecture in low-birth-weight men. *J. Hypertens*. 15: 1449-1453.

(115) KISTNER A., JACOBSON L., JACOBSON S.H., *et al*. (2002): A. Low gestational age associated with abnormal retinal vascularization and increased blood pressure in adult women. *Pediatr. Res*. 51: 675-680.

(116) TAPP R.J., WILLIAMS C., WITT N., *et al*. (2007): Impact of size at birth on the microvasculature: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatrics*. 120: e1225-1228.

(117) LIEW G., WANG J.J., DUNCAN B.B., *et al*. (2008): Atherosclerosis Risk in Communities Study. Low birthweight is associated with narrower arterioles in adults. *Hypertension*. 51: 933-938.

(118) JIANG B., GODFREY K.M., MARTYN C.N., *et al*. (2006): Birth weight and cardiac structure in children. *Pediatrics*. 117: e257-261

(119) BRODSZKI J., LÄNNE T., MARSÁL K., *et al*. (2005): Impaired vascular growth in late adolescence after intrauterine growth restriction. *Circulation*. 111: 2623-2628.

(120) LEY D., STALE H., MARSAL K. (1997): Aortic vessel wall characteristics and blood pressure in children with intrauterine growth retardation and abnormal foetal aortic blood flow. *Acta Paediatr.* 86: 299-305.

(121) HAN H.C., AUSTIN K.J., NATHANIELSZ P.W., *et al*. (2004): Maternal nutrient restriction alerts gene expression in the ovine fetal heart. *J. Physiol*. 558: 111-121.

(122) BAE S., XIAO Y., LI G., *et al*. (2003): Effect of maternal chronic hypoxic exposure during gestation on apoptosis in fetal rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 285: H983-H990.

(123) LI G., XIAO Y., ESTRELLA J.L., *et al*. (2003): Effect of fetal hypoxia on heart susceptibility to ischemia and reperfusion injury in the adult rat. *J. Soc. Gynecol Invest*. 10: 265-274.

(124) HEYDECK D., ROIGAS J., ROIGAS C., *et al*. (1994): The catecholamine sensitivity of adult rats is enhanced after prenatal hypoxia. *Biol Neonate*. 66: 106-111.

(125) LINDSAY R.S., LINDSAY R.M., EDWARDS C.R., *et al*. (1996): Inhibition of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in pregnant rats and the programming of blood pressure in the offspring. *Hypertension*. 27: 1200-1204.

(126) BENEDIKTSSON R., LINDSAY R.S., NOBLE J., *et al*. (1993): Glucocorticoid exposure in utero: New model for adult hypertension. *Lancet*. 341: 339-341.

(127) SECKL J.R.. (2001): Glucocorticoid programming of the fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms. *Mol Cell Endocrinol*. 185:61-71.

(128) LEVITT N.S., LINDSAY R.S., HOLMES M.C., *et al*. (1996): Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology*. 64: 412-418.

(129) REYNOLDS R.M., WALKER B.R., SYDDALL HE, *et al*. (2001): Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J. Clin Endocrinol Metab*. 86: 245-250.

(130) MORITZ K.M., JOHNSON K., DOUGLAS-DENTON R., *et al*. (2002): Maternal glucocorticoid treatment programs alterations in the renin-angiotensin system of the ovine fetal kidney. *Endocrinology*. 143: 4455-4463.

(131) DODIC M., SAMUEL C., MORITZ K., *et al*. (2001): Impaired cardiac functional reserve and left ventricular hypertrophy in adult sheep after prenatal dexamethasone exposure. *Circ Res*. 89: 623-629.

(132) MOLNAR J., NIJLAND M.J.M., HOWE D.C., *et al*. (2002): Evidence for microvascular dysfunction after prenatal dexamethasone at 0.7, 0.75, and 0.8 gestation in sheep. *Am J. Physiol Regul Integr Comp. Physiol*. 283: R561-R567.

(133) TANGALAKIS K., LUMBERS E.R., MORITZ K.M., *et al*. (1992): Effect of cortisol on blood pressure and vascular reactivity in the ovine fetus. *Exp Physiol*. 77: 709-717.

(134) SEGAR J.L., BEDELL K., PAGE W.V., *et al*. (1995): Effect of cortisol on gene expression of the renin-angiotensin system in fetal sheep. *Pediatr Res*. 37: 741-746.

(135) DALZIEL S.R., PARAG V., RODGERS A., *et al*. (2007): Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *Int. J Epidemiol*. 36: 907-15.

(136) PHILLIPS D.I., WALKER B.R., REYNOLDS R.M., *et al*. (2000): Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from three populations. *Hypertension*. 35: 1301-1306.

(137) ECONOMIDES D.L., NICOLAIDES KH, LINTON EA, *et al*. (1988): Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. *Fetal Ther.* 3: 158-164.

(138) POORE K.R. AND FOWDEN A.L. (2003): The effect of birth weight on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in juvenile and adult pigs. *J. Physiol* .547: 107-116.

(139) SIMONETTA G., ROURKE A.K., OWENS J.A., *et al. (*1997): Impact of placental restriction on the development of the sympathoadrenal system. *Pediatr Res*. 42: 805-11.

(140) SMOLICH J.J. AND ESLER MD. (1999): Total body catecholamine kinetics before and after birth in spontaneously hypoxemic fetal lambs. *Am J Physiol Regul Integr Comp. Physiol*. 46: R1313-R1320.

(141) FLANAGAN D.E., VAILE J.C., PETLEY G.W., *et al*. (1999): The autonomic control of heart rate and insulin resistance in young adults. *J. Clin Endocrinol Metab*. 84: 1263-1267.

(142) JONES C.T., ROEBUCK M.M., WALKER DW, *et al*. (1988): The role of the adrenal medulla and peripheral sympathetic neres in the physiological responses of the fetal sheep to hypoxia. *J. Dev. Physiol*. 10: 17-36.

(143) LILLYCROP K.A., PHILLIPS E.S., JACKSON A.A., *et al*. (2005): Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J. Nutr.* 135: 1382-1386.

(144) LILLYCROP K.A., SLATER-JEFFERIES J.L., HANSON M.A., *et al*. (2007): Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein-restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation and changes in histone modifications. *Br. J. Nutr.* 97: 1064-1073.

(145) BOGDARINA I., WELHAM S., KING P.J. *et al*. (2007): Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ. Res*. 100: 520-526.

(146) WEAVER I.C., CHAMPAGNE F.A., BROWN S.E., *et al*. (2005): Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J. Neurosci*. 25: 11045-11054.

(147) SINCLAIR K.D., ALLEGRUCCI C., SINGH R., *et al*. (2007): DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconcenptional B vitamin and methionine status. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 104: 19351-19356.