

Intrauterin veksthemming og vaskulære forandringer hos nyfødte

Sammendrag

Bakgrunn. Arterioskleroserelaterte sykdommer er den viktigste årsaken til tidlig sykkelighet og død i industrialiserte land. De kjente risikofaktorer for utvikling av arteriosklerose er dyslipidemi, hypertensjon, diabetes mellitus, familær belastning og røyking. Populasjonsstudier har vist en sammenheng mellom lav fødselsvekt og økt risiko for utvikling av hjerte- og karsykdom. De bakenforliggende mekanismene er delvis kartlagt og fortsatt uklart ved den føtale programmeringshypotesen. Hypotesen skiller seg derved fra den tradisjonelle forklaringsmodellen som tar utgangspunkt i at helse i voksen alder påvirkes av akkumulerte hendelser gjennom hele livsløpet. Nyere forskningsresultater har påvist biologiske forstyrrelser i blodkarene til nyfødte vekstretarderte barn. Dette støtter hypotesen om at prenatale forhold har betydning for utviklingen av hjerte- og karrelaterte sykdommer i voksen alder.

Materiale og metode. Artikkelen bygger på gjennomgang av relevant litteratur etter søk i PubMed for perioden 1980–2007, samt egne data. Alle litteraturhenvisninger i de engelskspråklige artiklene om temaet ble gjennomgått.

Resultater og fortolkninger. Arteriosklerose er en livslang prosess der man kjenner en rekke risikofaktorer. I løpet av de siste 10–15 årene er det samlet betydelig evidens for at lav fødselsvekt er forbundet med tidlige morfologiske og fysiologiske endringer i blodårene, noe som kan forklare hvorfor individer med lav fødselsvekt har økt risiko for utvikling av arteriosklerose. Denne kunnskapen kan være et mulig ledd i forståelsen av sammenhengen mellom lav fødselsvekt og økt dødelighet av hjerte- og karsykdommer i voksen alder.

Artikkelen er basert på en studentoppgave ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen (1)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Hege Svangtun
hege.svangtun@student.uib.no
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Bergen
5021 Bergen

Gottfried Greve
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Bergen

Elisabeth Leirgul
Hjerteavdelingen
Haukeland Universitetssjukehus

Ansgar Berg
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Bergen

Hjerte- og karsykdom er i dag den viktigste årsaken til tidlig sykkelighet og død i industrialiserte land. Ifølge Verdens helseorganisasjon (WHO) dør det globalt 18 millioner mennesker årlig av arterioskleroserelaterte sykdommer. Det er beregnet at dette tallet vil øke til 20 millioner i løpet av 2015 (2). Utvikling av arteriosklerose er en livslang og multifaktoriell prosess som først får kliniske manifestasjoner i voksen alder. Barn utvikler normalt ikke arteriosklerotiske plakk, med mindre det foreligger markant forhøyet kolesterolnivå i plasma, som ved homozygot familær hyperkolesterolemi (3). Likevel ser man i tidlige barneår prearteriosklerotiske lesjoner i form av lipidakkumulering og dannelse av celleinfiltrater i arteriene (4).

Gjennom statistiske assosiasjoner er en rekke risikofaktorer for koronarsykdom blitt identifisert. Hyperkolesterolemi, røyking, hypertensjon, diabetes mellitus og genetisk disposisjon er assosiert med akselerert arterioskleroseutvikling hos unge voksne. Epidemiologiske studier viser imidlertid at koronarsykdom utvikles hos enkelte uten at de konvensjonelle risikofaktorer er til stede (5). Derfor søkes det stadig etter andre forklaringsmodeller.

I de senere år er det kommet holdepunkter for at forhold i svangerskapet og tidlige barneår har betydning for senere utvikling av hjerte- og karsykdom. Teorien om at helsen i voksen alder påvirkes av forhold i fosterlivet, er tidligere omtalt i Tidsskriftet (6, 7). I denne artikkelen presenterer vi et mulig ledd i kjeden mellom intrauterin veksthemming og økt risiko for utvikling av hjerte- og karsykdom i voksen alder.

Materiale og metode
Artikkelen bygger på litteratursøk i PubMed. Litteratur fra perioden 1980–2007,

samt egne data, ble gjennomgått i tidsrommet fra høsten 2004 til våren 2007. Først ble mye av Barkers arbeider lest, deretter søkte vi etter relaterte og nyere artikler ved hjelp av PubMed. Det ble lagt vekt på eksperimentelle dyrestudier for å oppnå et patofysiologisk grunnlag og på epidemiologiske studier av fostersirkulasjon, nyfødte og eldre barn for å vise til mulige vaskulære endringer. Alle litteraturhenvisninger i de engelskspråklige artiklene om temaet ble gjennomgått.

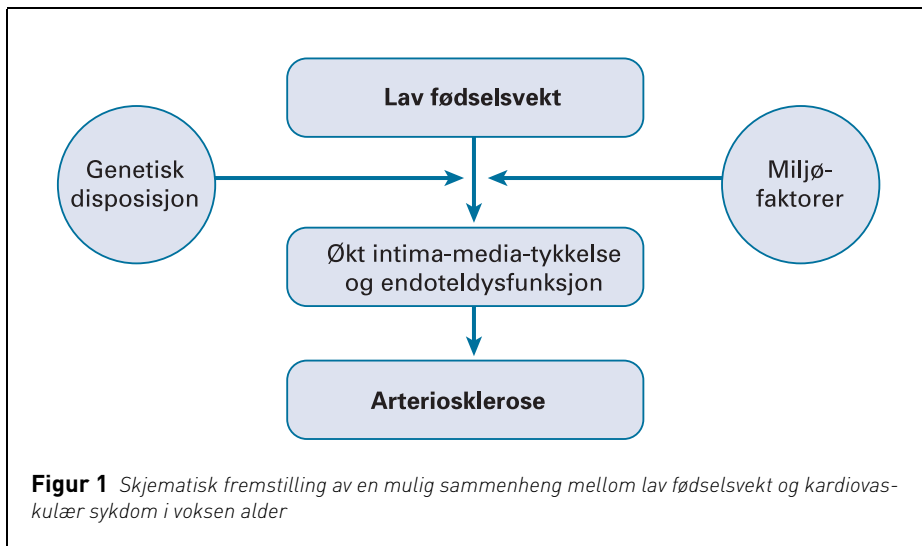
Veksthemming og fødselsvekt

Det var David Barker som først introduserte hypotesen om at føtal vekst har betydning for koronar sykkelighet i voksen alder (8). Hypotesen går ut på at underernæring i fosterlivet, som fører til uproporsjonert vekst og permanent forandret fysiologi og metabolisme, disponerer for utvikling av koronarsykdom senere i livet (8). Funnene til Barker er senere blitt støttet av eksperimentelle dyrestudier (9, 10) samt epidemiologiske studier fra andre land, også skandinaviske (11). Epidemiologiske data viser at barn med lav fødselsvekt har ytterligere økt risiko for hjerte- og karsykdom dersom de opplever en tidlig og rask innhentingsvekst (12). Dette funnet indikerer at risikoen ved lav fødselsvekt kan modifiseres av det postnatale vekstmønsteret.

Det er imidlertid usikkert hvordan resultatene fra epidemiologiske studier, som bruker fødselsvekt som eneste mål på avvik i intrauterine forhold, skal tolkes. Fødselsvekt er et svært grovt mål på vekst og utvikling i fosterlivet. Det er en grunnleggende forutsetning at man tar hensyn til svangerskapsvarigheten. WHO definerer lav fødselsvekt som en vekt mindre enn 2 500 g ved fødselen. Barn med lav fødselsvekt kan derfor være premature, små av genetiske årsaker eller vekstretarderte. Intrauterin vekstretar-

Hovedbudskap

- Visse biologiske forhold i fosterlivet og tidlige barneår er assosiert med økt risiko for utvikling av hjerte- og karsykdom i voksen alder
- Nyfødte, barn og unge voksne med lav fødselsvekt har strukturelle og dynamiske forandringer i arteriene forenlige med prearteriosklerotisk sykdom



Figur 1 Skjematisk fremstilling av en mulig sammenheng mellom lav fødselsvekt og kardiovaskulær sykdom i voksen alder

dasjon betyr at fosteret ikke vokser med den hastighet (g/uke) som det har genetisk potensial til. Sviktende placentafunksjon er den viktigste årsaken til intrauterin veksthemming og medfører endringer i fostersirkulasjonen, føtal underernæring og til slutt lav fødselsvekt.

I epidemiologiske studier der man ønsker å undersøke betydningen av intrauterin vekstretardasjon, vil ofte uttrykket «liten for alderen» (small for gestational age; SGA) brukes. Uttrykket defineres som barn som ligger under en nærmere definert vektprosentil, f.eks. 10-prosentilen. Noen av disse barna vil ikke være vekstretarderte, men små av genetiske årsaker. Enkelte barn som ikke faller inn under denne kategorien, vil likevel være vekstretarderte, fordi de ikke har vokst tilstrekkelig selv om de har vekt over f.eks. 10-prosentilen. Betegnelsen blir derfor et tverrsnittsmål og en statistisk beskrivelse av barnet ved fødselstidspunktet. Dette kan være med på å forklare de ulike resultatene innenfor de epidemiologiske undersøkelsene der man har studert fødselsvektens betydning for senere helse (13).

Intrauterin vekstretardasjon og tidlige markører for kardiovaskulær sykdom

Endotel-funksjon

Endotelet syntetiserer og utskiller flere substanser som er viktig for reguleringen av vaskulær tonus (14). Evaluering av endotel-funksjonen kan foretas ved å registrere forandringer i perfusjonen i de store arterier eller i mikrosirkulasjonen i hud som respons på farmakologiske og/eller fysiologiske stimuli. Hos barn kan endotel-funksjonen måles ikke-invasivt ved hjelp av høyoppløselig ultralyd av de store arterier i ekstremiteter etter et iskemisk stimulus (15), eller i mikrosirkulasjonen etter transdermal applikasjon av endotel-avhengige og -uavhengige vasodilatorer ved iontoforeseteknikk (16). Etter et iskemisk stimulus av en ekstremitet ved avklemming i en arterie over en gitt tid vil reperfusjonen føre

til økte skjærekrefter (shear stress) mellom blod og karvegg og gi endringer i arteriens diameter. En slik perfusjonsmediert vasodilatasjon har vist seg å være endotelavhengig og hovedsakelig nitrogenmonoksidbettinget (17). Høyoppløselig ultralydundersøkelse kan påvise forandringer i arterienes størrelse. Denne metoden er vist å være pålitelig og reproduserbar (15, 18).

Mikrovaskulær endotel-funksjon målt ved laserdoppler-blodstrømsmåling og iontoforeseteknikk korrelerer godt med strømningsmediert vasodilatasjon i de store arterier etter iskemiske stimuli hos voksne (19). Det er videre påvist god korrelasjon mellom ikke-invasive undersøkelser av perifere arterier og invasive undersøkelser av endotel-funksjonen i koronararterier hos forsøkspersoner med normale kar og med arteriosklerotiske forandringer. Dette er vist selv om a. brachialis sjelden gjennomgår strukturelle endringer slik man ser ved koronar arteriosklerose. Endotel-dysfunksjon synes derfor å være en allmenn prosess som også oppstår i arterier som normalt ikke rammes av morfologisk påvisbar arteriosklerose (20). Redusert respons til endotelavhengig vasodilatasjon er beskrevet hos personer med økt risiko og pasienter med påvisbare lesjoner i koronararteriene (21).

Forstyrret perifer endotel-funksjon er påvist hos barn med lav fødselsvekt. Martin og medarbeidere studerte en uke gamle barn med lav og normal fødselsvekt (22). Ved å administrere vasodilatoren acetylkolin gjennom huden via iontoforeseteknikk målte de endringer i perfusjon i mikrosirkulasjonen ved hjelp av laserdopplerteknikk. Acetylkolin stimulerer frigjøringen av nitrogenoksid via muskarinreseptorer og fører til vasodilatasjon. Forskjellen i kutan perfusjon etter transkutan administrasjon av acetylkolin mellom barn med lav og normal vekt var svært stor. Barn med normal vekt hadde en 6,5 ganger økning i perfusjon over hvilenivå, mens de med lav vekt kun hadde en 2,4 ganger økt perfusjon.

Disse dataene viser at nyfødte med lav fødselsvekt har redusert endotel-dilaterende kapasitet betinget i forstyrret nitrogenoksidfrigjøring. Dette underbygger hypotesen om at prenatale forhold kan disponere individet for senere kardiovaskulær risiko. En oppfølgingsstudie på tre måneder og ni år gamle barn med lav fødselsvekt viste at den vaskulære dysfunksjonen som allerede kan registreres i nyfødteperioden, persisterer i barneårene og ikke bare er et forbigående fenomen (23). Andre studier har også påvist forstyrret endotel-funksjon hos friske barn i alderen 9–11 år født med lav fødselsvekt (24).

Barn og unge voksne med risikofaktorer for arteriosklerose, slik som røyking, familiær hyperkolestrolemi og arvelig belastning av koronarsykdom, har nedsatt endotel-funksjon som kan påvises før morfologiske arteriosklerotiske forandringer oppstår (15, 25). På grunnlag av slike observasjoner er det foreslått at viktige fysiologiske forandringer i reguleringen av blodkar-funksjoner, som starter så tidlig som i første tiår av livet, har betydning for helserisiko i voksen alder (15).

Intima-media-tykkelse

Arterieveggen deles anatomisk i lagene intima, media og adventitia. Intima-media-tykkelsen (IMT) er avstanden fra karlumen til adventitia og innbefatter intima og media. Intima-media-tykkelsen kan måles med høyoppløselig ultralyd i a.carotis og er mye benyttet i epidemiologisk arterioskleroseforskning. En fortykket intima-media i a. carotis er en tidlig markør for kardiovaskulær sykdom og dødelighet hos voksne (26, 27). Hos friske unge mennesker korrelerer intima-media-tykkelse i a. carotis sterkt til kardiovaskulære risikofaktorer (25, 28) og er en valid markør for tidlig og generalisert arteriosklerose (29). Økt tykkelse kan observeres i fosterarterier (30) og hos nyfødte med sterk familiær belastning av arteriosklerotisk sykdom og styrker teorien om at arteriosklerose er en livslang sykdom som starter allerede i fosterlivet. I en nylig publisert studie ble veggen i aorta målt hos 50 nyfødte (0–4 dager gamle) ved hjelp av høyoppløselig ultralyd. Resultatet av studien viste en signifikant tykkere intima-media hos intrauterint veksthemmede enn hos nyfødte med normal vekt (31). Autopsistudier av koronararterier hos vekstretarderte nyfødte har imidlertid ikke vist noen endringer sammenliknet med barn med normal fødselsvekt (32). Diskrepansen mellom studier av aorta og studien av koronarark kan delvis forklares med at arteriosklerotiske lesjoner hos barn først utvikles i abdominal-aortas intima og senere i koronarark (33).

Tidlig identifisering av endotel-dysfunksjon og økt intima-media-tykkelse hos barn med lav fødselsvekt vil i fremtiden kunne bli en tidlig og nyttig måte for påvisning og/eller monitorering av tidlig arteriosklerose. Videre vil disse relativt nye diagnostiske

metodene, sammen med typiske risikofaktorer for koronarsykdom, kunne identifisere pasienter med høyest risiko for utvikling av arteriosklerose. Dette kan føre til iverksettning av tiltak som forebygger utviklingen av manifest sykdom (20).

Lav fødselsvekt og kardiovaskulær risiko hos voksne

Selv om det foreligger klare epidemiologiske holdepunkter for at lav fødselsvekt er assosiert med økt risiko for koronarsykdom i voksen alder, er de underliggende mekanismene lite kjent. Den biologiske forklaringsmodellen som er foreslått, underbygges av dyreforsøk og sier at intrauterin underernæring forårsaker varige endringer i metabolisme og organstruktur hos fosteret. Dette fører så til økt risiko for senere hjertesykdom. I publiserte studier har det imidlertid vært begrenset mulighet til å ta hensyn til de genetiske og miljømessige faktorer som påvirker fødselsvekt og risiko for hjertesykdom i voksen alder. I motsetning til teorien om en kritisk fase, har det vært fremsatt en alternativ modell. Den tar utgangspunkt i at helse i voksen alder påvirkes av akkumulerte hendelser opp gjennom livsløpet (34).

Disse to modellene, programmering og livsløpstilnærming, utelukker nødvendigvis ikke hverandre. En livsløpstilnærming kan inkludere forestillingen om en tidlig kritisk periode, og det er mange studier som går på hvordan senere forhold kan modifisere effekten av fødselsvekt.

Hjerte- og karsykdom er fortsatt den viktigste årsaken til tidlig sykdom og død i den vestlige verden. Det er stadig økende kunnskap som tilsier at barn og unge voksne med lav fødselsvekt har vedvarende endotel-dysfunksjon og økt intima-media-tykkelse. Disse to variablene er tidlige markører for utvikling av arteriosklerose og kan bidra til en bedret forståelse av sammenhengen mellom lav fødselsvekt og økt risiko for koronarsykdom i voksen alder. Kjente risikofaktorer forklarer ikke forskjellene i sårbarhet for arteriosklerose hos enkeltindividet, men intrauterine forhold kan være med på å øke risikoen for kardiovaskulær sykdom i voksen alder.

Litteratur

1. Svantun H, Greve G, Berg A. Lav fødselsvekt og koronar hjertesykdom i voksen alder – tilfeldig sammenheng eller ny risikofaktor? Bergen: Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen, 2007.
2. WHO 2005. www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ (14.8.2007).
3. Strydom HC. Lipid and macrophage accumulation in arteries of children and development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (suppl): 1297–306.
4. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21: 213–37.
5. Perrone J, Hollander JE, De Roos F. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 339: 1083–4.
6. Henriksen T, Haugen G, Bollerslev J et al. Ernæring i fosterlivet og fremtidig helse. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 442–4.
7. Vangen S, Nordhagen R, Lie K. Gjensyn med Forsdahl-Barker-hypotesen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 451–3.
8. Barker DJP, Osmond C, Winter PD et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 8663: 577–80.
9. Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr* 1998; 128 (suppl): 401–6.
10. Hoet JJ, Hanson MA. Intrauterine nutrition: its importance during critical periods for cardiovascular and endocrine development. *J Physiol* 1999; 514: 617–27.
11. Leon DA, Lithell HO, Vagero D et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915–29. *BMJ* 1998; 317: 241–5.
12. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J et al. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001; 322: 949–53.
13. Skjærven R, Bakkevig LS. Classification of small-for-gestational age births: weight-by-gestation standards of second birth conditional on the size of the first. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1989; 3: 432–47.
14. Halcox JP, Quyyumi AA. Coronary vascular endothelial function and myocardial ischemia: why should we worry about endothelial dysfunction? *Coron Artery Dis* 2001; 12: 475–84.
15. Celestine DS, Sørensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
16. Morris SJ, Shore AC. Skin blood flow responses to the iontophoresis of acetylcholine and sodium nitroprusside in man: possible mechanisms. *J Physiol* 1996; 496: 531–42.
17. Joannides R, Haefeli WE, Linder L et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314–9.
18. Sørensen KE, Celestine DS, Spiegelhalter DJ. Non-invasive measurements of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74: 247–53.
19. Hansell J, Henareh L, Agewall S et al. Non-invasive assessment of endothelial function – relation between vasodilatory responses in skin microcirculation and brachial artery. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24: 317–22.
20. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235–41.
21. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948–54.
22. Martin H, Gazelius B, Norman M. Impaired acetylcholine-induced vascular relaxation in low birth weight infants: implications for adult hypertension? *Pediatr Res* 2000; 47: 457–62.
23. Martin H, Hu J, Gennser G et al. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation* 2000; 102: 2739–44.
24. Leeson GPM, Whincup PH, Cook DG et al. Flow-mediated dilation in 9- to 11-year-old children. *Circulation* 1997; 96: 2233–8.
25. Raitakari OT. Imaging of subclinical atherosclerosis in children and young adults. *Ann Med* 1999; 31: 33–40.
26. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 478–87.
27. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–7.
28. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT et al. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study. *Circulation* 1999; 100: 838–42.
29. Bots ML, Hofman A, De Jong PTVM et al. Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery. The Rotterdam Study. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 147–53.
30. Ikary Y, McManus BM, Kenyon J et al. Neonatal intima formation in human coronary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2036–40.
31. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA et al. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 2005; 365: 1484–6.
32. Pesonen E, Johnsson J, Berg A. Intimal thickness of the coronary arteries in low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1234–8.
33. Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K et al. Increased aortic intima-media thickness. A marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001; 104: 2943–7.
34. Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J et al. Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 778–83.

Manuskriptet ble mottatt 19.12. 2006 og godkjent 16.10. 2007. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.