




* Επίδραση της προωρότητας στην αρτηριακή πίεση και τη νεφρική λειτουργία σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες

**A. Χαϊνογλου
Σ. Σταμπούλη**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση των γεννήσεων πρόωρων νεογνών, αποτελώντας περίπου το 10% των συνολικών γεννήσεων παγκοσμίως. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν τη δυσμενή επίδραση της προωρότητας και του χαμηλού βάρους γέννησης στην οργανογένεση και στην ανάπτυξη πολλών συστημάτων προδιαθέτοντας στην εκδήλωση διαφόρων χρόνιων νοσημάτων στην παιδική και ενήλικη ζωή, όπως η αρτηριακή υπέρταση και η χρόνια νεφρική νόσος. Όσον αφορά τους νεφρούς, η προωρότητα αναστέλλει τη φυσιολογική νεφρογένεση, με αποτέλεσμα τον μειωμένο αριθμό νεφρώνων. Η πλειονότητα των ερευνών υποστηρίζει ότι παιδιά και ενήλικες με ιστορικό προωρότητας ή χαμηλό βάρος γέννησης παρουσιάζουν μικρότερου μεγέθους νεφρούς και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Αντίστοιχα, σε πολλές έρευνες παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης στα άτομα με ιστορικό προωρότητας αναδεικνύοντας ως πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς τον μειωμένο αριθμό νεφρώνων, τη θεωρία της υπερδιήθησης και τη διαταραχή της ανάπτυξης του αγγειακού δικτύου με αύξηση της αρτηριακής σκληρίδας. Σκοπός των μελλοντικών ερευνών θα πρέπει να είναι η ταυτοποίηση των παθογενετικών μηχανισμών και η ανίχνευση βιοδεικτών για την πρώιμη διάγνωση νεφρικής δυσλειτουργίας ή/και υπέρτασης ήδη από την παιδική ηλικία, ώστε να σχεδιαστούν πρωτόκολλα παρακολούθησης των στόμων αυτών.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Αρτηριακή Υπέρταση, Προωρότητα, Χαμηλό Βάρος γέννησης, Νεφροί, Παιδιά

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια έχουν αυξηθεί σημαντικά οι γεννήσεις πρόωρων νεογνών με παράλληλη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας, λόγω της βελτίωσης της περιγεννητικής φροντίδας και των εξελίξεων στη νεογνολογία. Παγκόσμια, τα πρόωρα νεογνά αποτελούν περίπου το 10% όλων των γεννήσεων. Στην Ευρώπη το ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 5-10% και στην Αμερική αγγίζει περίπου το 13%¹. Για πολλά χρόνια, οι άμεσες συνέπειες της προωρότητας στην υγεία των νεογνών αποτελούσαν το κύριο αντικείμενο των μελετών, αλλά πλέον παρατηρείται αυξημένο ενδια-

φέρον και ως προς τις μακροπρόθεσμες συνέπειες στην αναπνευστική, τη νεφρική και την καρδιαγγειακή λειτουργία των παιδιών αυτών. Η προωρότητα αναστέλλει τη φυσιολογική οργανογένεση και την ανάπτυξη διαφόρων οργάνων και συστημάτων επηρεάζοντας έτσι τη λειτουργικότητά τους και προδιαθέτει πιθανότατα στην εκδήλωση χρόνιων νοσημάτων, όπως η αρτηριακή υπέρταση και η χρόνια νεφρική νόσος, ήδη από την παιδική ηλικία.

ΟΡΙΣΜΟΙ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), πρόωρο νεογνό ορίζεται κάθε νεογνό που

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

1η Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσ/νίκης Ιπποκράτειο

✉ **Αλληλογραφία:** Στέλλα Σταμπούλη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσ/νίκης Ιπποκράτειο, Κωνσταντινούπολης 49, Θεσσαλονίκη 546 42 • E-mail: sstaboul@auth.gr

γεννιέται πριν τις 37 εβδομάδες κύησης ή σε λιγότερες από 259 ημέρες από την πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμηνου ρύσης της μητέρας. Βάσει της εβδομάδας κύησης, τα πρόωρα νεογνά υποκατηγοριοποιούνται σε εξαιρετικά πρόωρα (<28 εβδομάδες κύησης), πολύ πρόωρα (28-32 εβδομάδες κύησης) και μέτρια ή οριακά πρόωρα (32-37 εβδομάδες κύησης). Αυτός ο ορισμός της προωρότητας είναι ο πιο ευρέως αποδεκτός². Το 2005, έπειτα από εισήγηση του Εθνικού Ινστιτούτου Παιδικής Υγείας και Ανθρώπινης Ανάπτυξης (NICHD) των Ηνωμένων Πολιτειών και της Αμερικάνικης Παιδιατρικής Εταιρείας (AAP), τα πρόωρα νεογνά διαχωρίζονται σε εξαιρετικά πρόωρα (<28 εβδομάδες κύησης), πολύ πρόωρα (28-31 εβδομάδες κύησης), μέτρια πρόωρα (32-33 εβδομάδες κύησης) και οριακά πρόωρα (34-37 εβδομάδες κύησης)³. Το 60% των πρόωρων νεογνών αποτελεί αυτά που γεννήθηκαν μεταξύ 34ης-36ης εβδομάδας κύησης, το 20% μεταξύ 32ης-33ης, το 15% μεταξύ 28ης-31ης και μόνο το 5% κάτω από τις 28 εβδομάδες κύησης^{4,5}.

Ως βάρος γέννησης ορίζεται το πρώτο βάρος που μετράται στο νεογνό, ιδανικά μέσα στις πρώτες ώρες από τη γέννησή του. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ως χαμηλό βάρος γέννησης (Low Birth Weight-LBW) ορίζεται το βάρος γέννησης κάτω από 2.500 gr. Περαιτέρω κατηγοριοποίηση των νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης είναι σε νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (Very Low Birth Weight-VLBW), λιγότερο από 1.500 gr, και νεογνά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης (Extremely Low Birth Weight-ELBW), λιγότερο από 1.000 gr. Υπολογίζεται ότι περίπου το 15-20% όλων των γεννήσεων είναι νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης, και αυτό συνήθως οφείλεται, είτε σε προωρότητα, είτε σε ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Intrauterine Growth Retardation, IUGR). Ο όρος του χαμηλού βάρους γέννησης αφορά το απόλυτο βάρος γέννησης ανεξαρτήτως της ηλικίας κύησης⁶.

Αντίθετα, ο όρος μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό (Small for Gestational Age-SGA) αφορά τα νεογνά με βάρος γέννησης χαμηλότερο από την 10η εκατοστιαία θέση βάρους για την ηλικία κύησης, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (1995). Το 2007, ομοφωνία παιδοενητολόγων, μαιευτήρων, νεογνολόγων και παιδίατρων πρότεινε τον ορισμό των SGA ως τα νεογνά με βάρος και/ή μήκος σώματος γέννησης μικρό-

τερο από 2 τυπικές αποκλίσεις κάτω από τον μέσο όρο. Παρ' όλα αυτά, ο παραπάνω ορισμός δεν έτυχε ιδιαίτερης αποδοχής και συνεχίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις να χρησιμοποιείται ο ορισμός του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας⁷.

ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΙ

Οι νεφρόνες είναι οι λειτουργικές μονάδες των νεφρών που σχηματίζονται στους νεφρούς κατά την ενδομήτρια ζωή. Η νεφρογένεση ξεκινάει την 9η εβδομάδα κύησης, και το 60% των νεφρώνων σχηματίζεται κατά το 3ο τρίμηνο κύησης. Η νεφρογένεση ολοκληρώνεται στις 34-36 εβδομάδες, χωρίς να σχηματίζονται νέοι νεφρόνες αργότερα στη διάρκεια της ζωής¹. Σύμφωνα με μελέτες των τελευταίων ετών, ο συνολικός αριθμός των νεφρώνων στον άνθρωπο κυμαίνεται από 200.000 έως 2.000.000 ανά νεφρό. Αυτή η ευρεία διακύμανση στον αριθμό των νεφρώνων μεταξύ των ανθρώπων οφείλεται πιθανότατα σε διαφορετικούς γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες που επιδρούν κατά τη νεφρογένεση και αργότερα κατά τη διάρκεια της ζωής σε βλαπτικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε απώλεια νεφρώνων⁴. Από τους βασικότερους παράγοντες που επιδρούν στον αριθμό των νεφρώνων προγεννητικά είναι η προωρότητα και η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και κατ' επέκταση οι παράγοντες που προδιαθέτουν στην εκδήλωση αυτών, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η προεκλαμψία, η νεφρική νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας κατά την κύηση ή η χρήση ουσιών-φαρμάκων της μητέρας, και σπανιότερα γενετικοί παράγοντες, όπως πολυμορφισμοί συγκεκριμένων γονιδίων^{8,9}. Όσον αφορά το βάρος γέννησης και τον αριθμό των ανθρώπινων νεφρώνων, έχει παρατηρηθεί μείωση του αριθμού των σπειραμάτων κατά 260.000-300.000 για κάθε kg μείωσης του βάρους γέννησης¹⁰.

Στην περίπτωση των πρόωρων νεογνών, βάσει πειραματικών μελετών, υποστηρίζεται ότι η νεφρογένεση μπορεί να συνεχίζεται και εξωμητρώως, μέχρι περίπου την 40ή ημέρα ζωής με τον σχηματισμό ανώριμων σπειραμάτων, ανώμαλης μορφολογίας στον εξωτερικό φλοιό, τα οποία μπορεί να είναι ευάλωτα σε βλάβες και μη λειτουργικά, αποτελώντας το 1-13% των ολικών σπειραμάτων των πρόωρων⁴.

Σύμφωνα με τη θεωρία των Brenner et al., ο μειωμένος αριθμός νεφρώνων οδηγεί σε ελάττωση της επιφάνειας διήθησης του νεφρού, με αποτέλε-

σμο: α) τον περιορισμό της απέκκρισης νατρίου και τη μετέπειτα αύξηση της αρτηριακής πίεσης και β) την αντιρροπιστική σπειραματική υπερδιήθηση και την επακόλουθη σπειραματοσκλήρυνση προδιαθέτοντας έτσι σε νεφρική βλάβη και δυσλειτουργία. Η θεωρία αυτή αποτέλεσε τη βάση για την εξήγηση του αυξημένου επιπολασμού αρτηριακής υπέρτασης και χρόνιας νεφρικής νόσου σε άτομα που γεννήθηκαν πρόωρα ή με χαμηλό βάρος γέννησης⁸.

Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιήθηκαν αρκετές έρευνες με σκοπό να διερευνηθούν αν υπάρχει διαφορά στο μέγεθος και τον όγκο των νεφρών των πρόωρων νεογνών συγκριτικά με τα τελειόμηνα σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες με τη χρήση του υπερηχογραφήματος ή της μαγνητικής τομογραφίας. Οι μελέτες που αφορούσαν κυρίως νεογνά και μικρά βρέφη έδειξαν είτε ίδιου μεγέθους^{11,12}, είτε μεγαλύτερου μεγέθους νεφρούς στα πρόωρα, πιθανότατα αντιδραστικά, λόγω των αυξημένων λειτουργικών αναγκών¹³. Αντίθετα, οι μελέτες που αφορούσαν παιδιά και ενήλικες κατέδειξαν την ύπαρξη μικρότερου όγκου νεφρών σε αυτούς με ιστορικό προωρότητας. Αρχικά, οι Schmidt et al. παρατήρησαν σημαντικά μικρότερο όγκο νεφρών σε πρόωρα νεογνά στην ηλικία των 3 μηνών συγκριτικά με τελειόμηνα συνομήλικα βρέφη¹⁴. Αντίστοιχα, οι Drougia et al. βρήκαν στατιστικώς σημαντικά μικρότερο μήκος νεφρών σε χαμηλού βάρους γέννησης βρέφη και προνήπια ηλικίας 3 μηνών έως 2 ετών¹⁵. Σε μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 7-11 ετών παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντικά μικρότερος όγκος νεφρών σε αυτά με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης¹⁶⁻¹⁸, όπως και σε νεαρούς ενήλικες με ιστορικό προωρότητας¹⁹.

Όσον αφορά τη λειτουργικότητα των νεφρών σε παιδιά και ενήλικες με ιστορικό προωρότητας ή χαμηλό βάρος γέννησης τα αποτελέσματα των ερευνών είναι αντικρουόμενα²⁰⁻²². Οι Keijzer-Veen et al. παρατήρησαν σε νεαρούς ενήλικες ηλικίας 19 ετών με ιστορικό προωρότητας αρνητική συσχέτιση του βάρους γέννησης με τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού, θετική με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) και αρνητική με τον λόγο της αλβουμίνης/κρεατινίνης, συσχετίζοντας δηλαδή το χαμηλό βάρος γέννησης με νεφρική δυσλειτουργία²³. Πολλές έρευνες σε ενήλικες και λιγότερες σε παιδιά χρησιμοποίησαν νέους βιοδείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας εκτός

από τους καθιερωμένους, όπως τη συστατίνη-C ορού ή ούρων και τη ζελατινάση των ουδετερόφιλων λιποκαλίνη (Neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL) στα ούρα. Σε παιδιά σχολικής ηλικίας με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερος GFR, βάσει της συστατίνης του ορού (CysC-eGFR), συγκριτικά με τα τελειόμηνα. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μόνο το χαμηλότερο 5-min Argar score αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη χαμηλή CysC-eGFR²⁴. Σε μία άλλη μελέτη σε παιδιά 7 και 11 ετών με ιστορικό προωρότητας και εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης, παρατηρήθηκε υπερηχογραφικά σημαντικά μικρότερος όγκος νεφρών συγκριτικά με τελειόμηνα. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε επηρεασμένη νεφρική λειτουργία με αυξημένα επίπεδα συστατίνης C ορού στην ηλικία των 7 ετών και ακόμη πιο αυξημένα στην ηλικία των 11 ετών, με στατιστικώς σημαντική διαφορά συγκριτικά με αυτά των 7 ετών. Επίσης, η ουρία του ορού ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη στην ηλικία των 11 ετών, ενώ η κρεατινίνη του ορού δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά¹⁸. Σε παιδιά 8-13 ετών με χαμηλό βάρος γέννησης, αλλά χωρίς ιστορικό προωρότητας, όπου εκτιμήθηκε ο GFR βάσει της συστατίνης και της κρεατινίνης ορού, παρατηρήθηκε ότι τα παιδιά με χαμηλό βάρος γέννησης είχαν υψηλότερες τιμές συστατίνης C, αλλά όχι κρεατινίνης, πιθανά οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η συστατίνη C είναι προτιμώμενος βιοδείκτης της νεφρικής δυσλειτουργίας στα παιδιά αυτά²⁵.

Οι τιμές της NGAL στα ούρα βρέθηκαν υψηλές σε ενήλικες με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης, ενώ άλλοι παραδοσιακοί δείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας, όπως η ουρία και η κρεατινίνη, παρέμεναν σε φυσιολογικά επίπεδα. Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτών των βιοδεικτών της νεφρικής λειτουργίας με δείκτες αγγειακής βλάβης, όπως το ADMA (Asymmetric Dimethylarginine) του ορού, αποτελώντας ένδειξη ότι στα παιδιά με χαμηλό βάρος γέννησης η ανάπτυξη της πρώιμης χρόνιας νεφρικής νόσου πιθανόν να συμβάλλει στην αύξηση της αθηροσκληρωτικής διεργασίας και στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων²⁶.

Τέλος, σε μετα-ανάλυση 31 σχετικών ερευνών, στις 16 από αυτές βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού βάρους γέννησης με 70% με-

γαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου. Στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση, όπως και σε πολλές έρευνες δεν γίνεται διάκριση της αιτίας του χαμηλού βάρους γέννησης λόγω ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης (IUGR) ή λόγω προωρότητας, συμπεραίνοντας ότι πρέπει να σχεδιαστούν προσεκτικά μελλοντικές έρευνες που να διερευνούν με ακρίβεια το βάρος γέννησης, τη νεφρική λειτουργία και την επίδραση άλλων συγγενικών παραγόντων²⁷.

ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Αιτιοπαθογένεια

Η βασική θεωρία που συνδέει την προωρότητα και τη μετέπειτα εμφάνιση της αρτηριακής υπέρτασης στην παιδική και ενήλικη ζωή είναι αυτή της υπερδιήθησης των Brenner et al. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ο μειωμένος αριθμός των νεφρών οδηγεί σε ελάττωση της επιφάνειας διήθησης του νεφρού, με αποτέλεσμα τον περιορισμό της απέκκρισης νατρίου και τη μετέπειτα αύξηση της αρτηριακής πίεσης⁸. Ένας δεύτερος μηχανισμός που αναφέρεται αιτιοπαθογενετικά με την υπέρταση είναι η αναστολή της φυσιολογικής ανάπτυξης του αγγειακού δικτύου. Στον άνθρωπο, φυσιολογικά, η σύνθεση της ελαστίνης στα αρτηριακά τοιχώματα κορυφώνεται στο τέλος της κύησης και έπειτα μειώνεται απότομα μετά τη γέννηση. Η ελαστικότητα των αγγείων εξαρτάται κυρίως από την αναλογία της ελαστίνης προς το κολλαγόνο. Έτσι, η αναστολή της φυσιολογικής ανάπτυξης της ελαστίνης λόγω της προωρότητας οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής σκληρίας και μειωμένη ελαστικότητα των αγγείων, προδιαθέτοντας στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την αρτηριακή υπέρταση. Η πιο αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας θεωρείται η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (Pulse wave velocity, PWV), διότι είναι απλή στη χρήση, μη επεμβατική και πολύ ευαίσθητη ως δείκτης της αρτηριακής σκληρίας και κατά συνέπεια του καρδιαγγειακού κινδύνου²⁸.

Σε παιδιά με ιστορικό προωρότητας ή χαμηλό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης έχει διαπιστωθεί αυξημένη αρτηριακή σκληρία στην πλειοψηφία των μελετών, χωρίς, ωστόσο, να έχουν διευκρινιστεί τα ακριβή αίτια αυτής της συσχέτισης. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα έδειξαν αυξημένη αρτηριακή σκληρία σε παιδιά ηλικίας 7-14

ετών με ιστορικό προωρότητας, καθώς και μικρότερο διάμετρο αορτής, καρωτίδων και βραχιονίων αρτηριών σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες συγκριτικά με τελειόμηνα άτομα ίδιας ηλικίας¹. Οι Cheung et al. παρατήρησαν σε παιδιά με μέση ηλικία 8,2 ετών ότι η προωρότητα με συνοδό ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης συσχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία και αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση²⁹. Οι Rossi et al. διαπίστωσαν αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση και ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε εφήβους 14 ετών με ιστορικό χαμηλού βάρους γέννησης λόγω προωρότητας, ενώ οι τιμές των παραμέτρων στους τελειόμηνους ή με χαμηλό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης εφήβους ήταν στα ίδια επίπεδα με της ομάδας ελέγχου, παρέχοντας ενδείξεις ότι η προωρότητα ίσως να επιδρά σε μεγαλύτερο βαθμό από το χαμηλό βάρος γέννησης στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της αρτηριακής σκληρίας στους εφήβους³⁰. Αντίθετα, οι Martin et al., ενώ βρήκαν αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 4,59 mmHg σε παιδιά σχολικής ηλικίας (διάμεση ηλικία 10,8 ετών) με ιστορικό προωρότητας συγκριτικά με τα τελειόμηνα, δεν παρατήρησαν διαφορές στη διαστολική αρτηριακή πίεση και στην αρτηριακή σκληρία βάσει της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος³¹.

Σύμφωνα με λίγες έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί τόσο σε ζώα, όσο και σε ανθρώπους, το χαμηλό βάρος γέννησης συσχετίστηκε με την ευαισθησία στο αλάτι. Οι Simonetti et al. παρατήρησαν σε παιδιά μέσης ηλικίας 11,3 ετών ευαισθησία στο αλάτι στο 37% των παιδιών με χαμηλό βάρος γέννησης και στο 47% των παιδιών μικρών για την ηλικία κύησης. Η ευαισθησία στο αλάτι οριζόταν με την αύξηση της μέσης 24ωρης αρτηριακής πίεσης κατά 3 mmHg μετά τη χορήγηση διατροφής πλούσιας σε αλάτι συγκριτικά με διατροφή ελεγχόμενη σε αλάτι. Επίσης, στα παιδιά με χαμηλό βάρος γέννησης παρατηρήθηκαν υψηλότερη αρτηριακή πίεση, χαμηλότερο GFR, μικρότερο μήκος και όγκος νεφρών, που συσχετιζόταν ανάστροφα με την ευαισθησία στο αλάτι³².

Βάσει ερευνών, άλλοι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί που μπορεί να ευθύνονται για την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης σε παιδιά και ενήλικες με ιστορικό προωρότητας ή χαμηλού βάρους γέννησης είναι η απορρύθμιση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και η αυξημένη δραστηριότητα

του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, χωρίς όμως σαφή αποτελέσματα³³.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί τα τελευταία χρόνια με την επίδραση της προωρότητας στην αρτηριακή πίεση μπορεί να διακριθούν βάσει της ηλικίας των ασθενών στις εξής κατηγορίες: παιδιά σχολικής ηλικίας (6-12 ετών), εφήβους (13-18 ετών) και νεαρούς ενήλικες (18-30 ετών). Ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης σε όλες τις έρευνες κυμαινόταν μεταξύ 6-25%. Πιο συγκεκριμένα στην ομάδα των 6-12 ετών εκτιμάται σε 10-25%, των εφήβων σε 16% και των νεαρών ενηλίκων σε 6-10%. Σημαντικό περιορισμό μεταξύ των περισσότερων ερευνών αποτελεί η μη χρήση των εκατοστιαίων θέσεων αρτηριακής πίεσης βάσει ηλικίας, φύλου και εκατοστιαίας θέσης ύψους, αλλά η χρήση του απόλυτου αριθμού, καθώς και η μέθοδος μέτρησης της αρτηριακής πίεσης. Στις περισσότερες έρευνες χρησιμοποιήθηκε η απλή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο, ενώ σε ελάχιστες η 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης³⁴.

Ιδανικότερη μέθοδος θεωρείται αυτή της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης λόγω των επανειλημμένων μετρήσεων του ασθενούς, τόσο σε εγρήγορση, όσο και στον ύπνο αντιπροσωπεύοντας καλύτερα την πραγματική αρτηριακή πίεση του ασθενούς και βοηθώντας παράλληλα στη διάγνωση της υπέρτασης της λευκής μπλούζας, της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης, της νυκτερινής υπέρτασης και της απουσίας της νυκτερινής πτώσης της αρτηριακής πίεσης (dipping)³⁵. Σε μελέτη που αφορούσε ενήλικες με ιστορικό προωρότητας, στους οποίους τέθηκε 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης, παρατηρήθηκε ότι αυτοί που γεννήθηκαν κάτω από την 34η εβδομάδα κύησης εμφάνισαν υψηλότερη αρτηριακή πίεση τόσο ημέρας, όσο και νύχτας, και μεγαλύτερη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης, ενώ οι διαφορές μεταξύ των τελειόμηνων και των οριακά πρόωρων ασθενών δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές³⁶. Παρόμοια, σε μετα-ανάλυση ενηλίκων (μέσος όρος ηλικίας 19,6 ετών) με ιστορικό προωρότητας διαπιστώθηκαν υψηλότερη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου και υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση στην 24ωρη καταγραφή. Οι διαφορές στις γυναίκες ήταν μεγαλύτερες συγκριτικά με τους άντρες³⁷.

Σε έρευνα με παιδιά με ιστορικό προωρότητας και χαμηλό βάρος γέννησης, με παρακολούθηση στην παιδική ηλικία (3-18 ετών) και την ενήλικη ζωή τους (34-49 ετών), παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά αυξημένα ποσοστά υπέρτασης σε ενήλικες με ιστορικό προωρότητας και χαμηλό βάρος γέννησης και αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 7,3 mmHg συγκριτικά με τελειόμηνους ενήλικες, και κατά 7,2 mmHg συγκριτικά με τα πρόωρα με κανονικό βάρος γέννησης. Όσον αφορά τους υπόλοιπους καρδιαγγειακούς παράγοντες στην ενήλικη ζωή δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στις υποομάδες³⁸.

Σε μετα-ανάλυση 27 ερευνών παιδιών και ενηλίκων, παρατηρήθηκε υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης και αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 2,28 mmHg σε άτομα με βάρος γέννησης κάτω από 2,5 kg συγκριτικά με αυτά που γεννήθηκαν με βάρος μεγαλύτερο των 2,5 kg³⁹. Αντίστοιχα, σε μετα-ανάλυση 10 μελετών, παιδιά και νεαροί ενήλικες ηλικίας 6-22 ετών με ιστορικό προωρότητας ή χαμηλό βάρος γέννησης παρουσίαζαν υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 2,5 mmHg συγκριτικά με τα τελειόμηνα άτομα ίδιας ηλικίας⁴⁰. Επιπλέον, σε συστηματική ανασκόπηση 8 μελετών που διερεύνησαν τη σχέση της αρτηριακής πίεσης και του βάρους γέννησης σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες, διαπίστωσαν ότι στην πλειονότητα αυτών η αρτηριακή πίεση είχε μείωση κατά 2 mmHg με την αύξηση του βάρους γέννησης περίπου κατά 1 kg⁴¹. Αν και οι αλλαγές αυτές είναι μικρές, δείχνουν ίσως αυξημένο κίνδυνο για την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ενήλικη ζωή, ο οποίος αυξάνεται, όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου. Ακόμη και μικρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά 2 mmHg έχει βρεθεί να αυξάνει κατά 6% τον κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και κατά 5% για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο⁴.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η προωρότητα όσο και το χαμηλό βάρος γέννησης πιθανόν να εμπλέκονται μακροπρόθεσμα στη νεφρική δυσλειτουργία και την εκδήλωση αρτηριακής υπέρτασης στα παιδιά, τους εφήβους και τους νεαρούς ενήλικες. Μελέτες για την ανάδειξη παθογενετικών μηχανισμών και την ανίχνευση βιοδεικτών για την πρόωμη διάγνωση νεφρικής δυσλειτουργίας ή/και υπέρτασης, ήδη από την παιδική

ηλικία, σε άτομα που γεννήθηκαν πρόωρα ή με χαμηλό βάρος γέννησης είναι απαραίτητες για την οργάνωση στρατηγικών παρακολούθησης των ατόμων αυτών και τη μείωση μελλοντικής νοσηρότητας.

SUMMARY

Chainoglou A, Stabouli S

Effect of Prematurity on Blood Pressure and kidney function in children, adolescents and young adults

Arterial Hypertension 2019; 28: 35-41.

Over the recent decades it has been observed that there is a significant increase of the number of preterm births, which constitutes about 10% of the total number of births worldwide. Many studies support the view that prematurity and low birth weight have an adverse impact on the organogenesis and the development of multiple organ systems, suggesting a predisposition to chronic diseases in childhood and adulthood, such as arterial hypertension and chronic kidney disease. Prematurity interrupts the normal nephrogenesis, leading to low nephron number. Most of the studies support that children and adults with history of prematurity or low birth weight have decreased kidney size and affected renal function. Correspondingly, many studies observed increased blood pressure in individuals born preterm reporting as possible pathogenetic mechanisms the low nephron number, the theory of hyperfiltration, and the abruptness of the development of vascular tree with increased arterial stiffness. The aim of future studies should be the identification of the pathogenetic mechanisms and the detection of biomarkers for the early diagnosis of kidney dysfunction and/or arterial hypertension from the childhood, in order to design follow-up protocols of these individuals.

Key-words: Hypertension, Prematurity, Low Birth Weight, Kidneys, Children.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Sutherland MR, Bertagnolli M, Lukaszewski M-A, et al. Preterm Birth and Hypertension Risk The Oxidative Stress Paradigm. *Hypertension* 2014; 63: 12-18.
- Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, et al. Preterm birth: Case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation of immunisation safety data. *Vaccine* 2016; 34(49): 6047-6056.
- Raju TN. Moderately preterm, late preterm and early term infants: research needs. *Clin Perinatol* 2013; 40(4): 791-797.
- Zohdi V, Sutherland MR, Lim K, et al. Low Birth Weight due to Intrauterine Growth Restriction and/or Preterm Birth: Effects on Nephron Number and Long-Term Renal Health. *International Journal of Nephrology* 2012.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008; 371: 75-84.
- Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, et al. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine* 2017; 35(48): 6492-6500.
- Zeve D, Regelman MO, Holzman IR, Rapaport R. Small at Birth, but How Small? The Definition of SGA Revisited. *Horm Res Paediatr* 2016; 86(5): 357-360.
- Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet* 2013; 382: 273-83.
- Luyckx VA, Shukha K, Brenner BM. Low nephron number and its clinical consequences. *Rambam Maimonides Med J* 2011; 2(4).
- Edvardsson VO, Steinhorsdottir SD, Eliasdottir SB, Indridason OS, Palsson R. Birth Weight and Childhood Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 596-602.
- Van Venrooij NA, Junewick JJ, Gelfand SL, Davis AT, Crumb TL, Bunchman TE. Sonographic assessment of renal size and growth in premature infants. *Pediatr Radiol* 2010; 40(9): 1505-1508.
- Kent AL, Jyoti R, Robertson C, et al. Does extreme prematurity affect kidney volume at term corrected age? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(5): 435-438.
- Huang HP, Tsai IJ, Lai YC, Cheng CH, Tsau YK. Early postnatal renal growth in premature infants. *Nephrology* 2007; 12(6): 572-575.
- Schmidt I, Chellakooty M, Boisen K, et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: Distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int* 2005; 68: 731-740.
- Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argypoulou M, Andronikou S. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(1): 142-148.
- Kwinta P, Klimek M, Drozd D, et al. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatric Nephrol* 2011; 26(7): 1095-1103.
- Zaffanello M, Brugnara M, Bruno C, et al. Renal function and volume of infants born with a very low birth-weight: a preliminary cross-sectional study. *Acta Paediatr* 2010; 99(8).
- Starzec K, Klimek M, Grudzień A, Jagła M, Kwinta P. Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 2119-2126.
- Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol* 2010; 25.
- Rakow A, Johansson S, Legnevall L, et al. Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(8): 1309-1315.

21. Vanpee M, Blennow M, Linne T, Herin P, Aperia A. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr* 1992; 121(5): 784-788.
22. Rodriguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 579-584.
23. Keijzer-Veen M, Schrevel M, Finken M, et al. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(9): 2762-2768.
24. Yamamura-Miyazaki N, Yamamoto K, Fujiwara K, et al. Risk factors associated with a decreased estimated glomerular filtration rate based on cystatin C levels in school-age children with extremely low birth weight. *Nephrology (Carlton)* 2017; 22(6): 463-469.
25. Franco MC, Nishida SK, Sesso R. Gfr estimated from cystatin c versus creatinine in children born small for gestational age. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 925-932.
26. Bassareo PP, Fanos V, Mussap M, et al. Urinary NGAL and hematic ADMA levels: an early sign of cardio-renal syndrome in young adults born preterm? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26.
27. White SL, Perkovic V, Cass A, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(2): 248-261.
28. Savant JD, Furth SL, Meyers KEC. Arterial stiffness in children: Pediatric measurement and considerations. *Pulse* 2014; 2: 69-80.
29. Cheung Y, Wong K, Barbara CM, Lam B, Tsoi N. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child* 2004; 89: 217-221.
30. Rossi P, Tauzin L, Maschant E, Boussuges A, Gaudart J, Frances Y. Adolescent health brief Respective roles of preterm birth and fetal growth restriction in blood pressure and arterial stiffness in adolescence. *Journal of Adolescent Health* 2011; 48: 520-522.
31. Edwards MO, Watkins WJ, Kotecha SJ, et al. Higher systolic blood pressure with normal vascular function measurements in preterm-born children. *Acta Paediatr* 2014; 103(9): 904-912.
32. Simonetti GD, Raio L, Surbek D, et al. Salt Sensitivity of Children With Low Birth Weight. *Hypertension* 2008; 52: 625-630.
33. Franco MC, Casarini DE, Carneiro-Ramos MS, Sawaya AL, Barreto-Chaves ML, Sesso R. Circulating renin-angiotensin system and catecholamines in childhood: is there a role for birthweight? *Clin Sci (Lond)* 2008; 114(5): 375-80.
34. Poplawska K, Dudek K, Koziarz M, et al. Prematurity-Related Hypertension in Children and Adolescents. *Int J Pediatr* 2012.
35. Σταμπουλή Σ, Κώτσος Β. Αρτηριακή πίεση ιατροείου και 24 ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης σε παιδιά και εφήβους. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2010; 19(1): 22-31.
36. Sipola-Leppänen M, Karvonen R, Tikanmäki M, et al. Ambulatory Blood Pressure and its variability in adults born preterm. *Hypertension* 2015; 65: 615-621.
37. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm Birth and the Metabolic Syndrome in Adult Life: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 2013; 131: 1240-e1263.
38. Juonala M, Cheunge MMH, Sabine MA, et al. Effect of birth weight on life-course blood pressure levels among children born premature: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Hypertens* 2015; 33: 1542-1548.
39. Mu M, Wang SF, Sheng J, et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105: 99-113.
40. De Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2012; 59(2): 226-234.
41. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *Journal of Hypertension* 2000; 18(7): 815-831.