

Renata Roszkowska, Katarzyna Taranta-Janusz, Anna Wasilewska

# ROLA WCZESNEGO PROGRAMOWANIA METABOLICZNEGO W PATOGENEZIE CHORÓB CYWILIZACYJNYCH

## THE ROLE OF EARLY-LIFE METABOLIC PROGRAMMING IN THE PATHOGENESIS OF LIFESTYLE DISEASES

Klinika Pediatrii i Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### Streszczenie

Rozkwit genomiki, mający miejsce w ostatnich latach, daje możliwość oceny podatności na wystąpienie poszczególnych chorób u danej osoby, zanim jeszcze pojawią się pierwsze ich objawy. Ekspresja genów ulega modyfikacji pod wpływem czynników epigenetycznych i środowiskowych. Etap rozwoju płodowego i pierwsze miesiące życia stanowią okres dynamicznego wzrostu i jednocześnie znacznej wrażliwości na działanie czynników zewnętrznych. Zmiany adaptacyjne zachodzące w tym okresie, zgodnie z teorią wczesnego programowania metabolicznego, mogą mieć trwały wpływ na stan zdrowia człowieka w późniejszym okresie życia. Wśród wielu czynników środowiskowych ważną rolę odgrywa sposób żywienia najmłodszych dzieci, w tym karmienie piersią noworodków i niemowląt. Wzrasta liczba doniesień naukowych podkreślających, że naturalne karmienie najmłodszych dzieci zmniejsza ryzyko rozwoju otyłości, nadciśnienia tętniczego krwi, dyslipidemii czy insulinooporności w wieku dorosłym. Jednak niezbędne jest dalsze prowadzenie długofalowych badań z uwzględnieniem pogłębionej analizy mechanizmów ochronnego działania pokarmu kobiecego.

**Słowa kluczowe:** karmienie piersią, programowanie prenatalne, zespół metaboliczny

### Abstract

In recent years, a blooming period of genomics brings a window of opportunity to assess predispositions to some diseases in individuals, even before the first symptoms appear. However, a risk of becoming ill is more complex, as the gene expression is modified by epigenetic and environmental factors. Fetal development and first months of life are periods of dynamic growth and significant sensitivity to external factors. According to the theory of early-life metabolic programming, adaptive changes in these stages have lasting health effects. Among many environmental factors, the youngest children's diet plays an important role. Breastfeeding of newborns and infants is an essential part of lifestyle diseases prevention. Constantly increasing number of reports link natural nutrition of the youngest children with less risk of obesity, hypertension, dyslipidemia and insulin resistance in future life. However, further long-term studies taking into account number of bias factors, explaining protective mechanisms of human milk, are needed.

**Key words:** breastfeeding, metabolic syndrome, prenatal programming

DEV. PERIOD MED., 2014, XVIII, 4, 477-482

### WSTĘP

W ostatnich latach w populacji dzieci i młodzieży wzrasta częstość zachorowań na choroby cywilizacyjne, takie jak otyłość, nadciśnienie tętnicze krwi, zespół metaboliczny czy przewlekła choroba nerek. Etiopatogeneza tego

zjawiska jest wieloczynnikowa. Kluczową rolę odgrywają uwarunkowania genetyczne i epigenetyczne. Podłoże genetyczne zostało udowodnione w wielu chorobach. Wykazano istnienie zależności między występowaniem polimorfizmów pojedynczych nukleotydów a zwiększonym ryzykiem wystąpienia otyłości, cukrzycy typu 2 czy

choroby niedokrwiennej serca. Głównym modulatorem epigenetycznym jest metylacja kwasów deoksyrybonukleinowych (Deoxyribonucleic Acid, DNA), która powoduje zaburzenia procesu transkrypcji. Opisywane są także zmiany wynikające z acetylacji czy fosforylacji DNA, modyfikacji białek histonowych oraz hamowania syntezy białek przez przyłączanie się do nici DNA niewielkich komplementarnych fragmentów nici kwasów rybonukleinowych (Ribonucleic Acid, RNA) (1).

Ekspresja genów ulega modyfikacji także pod wpływem czynników środowiskowych. W aktualnych doniesieniach naukowych istotne znaczenie przypisuje się procesowi wczesnego programowania metabolicznego, który będzie poddany szczegółowej analizie w niniejszej pracy. Termin „programowanie” został wprowadzony przez Lucasa w 1991 roku (2). Obecnie służy on określeniu trwałych zmian zachodzących w funkcjonowaniu organizmu, powstających wskutek adaptacji do działania czynników środowiskowych, mających miejsce w kluczowych dla rozwoju etapach życia (3). Gluckman i wsp. (4) powiązali pojęcie programowania metabolicznego z plastycznością komórek i tkanek. Ważnym elementem koncepcji jest założenie, że w okresach intensywnego wzrostu i różnicowania obserwuje się największą wrażliwość na działanie czynników środowiskowych. Objawy dysfunkcji niektórych narządów poddanych niekorzystnemu działaniu czynników zewnętrznych wystąpić mogą nawet po wielu latach (5).

W procesie programowania metabolicznego wyróżniane są następujące etapy: okres płodowy, niemowlęcy, dziecięcy i dorosłość. Wczesne programowanie obejmuje zasadniczo dwa pierwsze etapy, w trakcie trwania których kreowana jest funkcja tkanek i narządów oraz sposoby adaptacji do zmieniających się czynników środowiskowych, działających także w późniejszym okresie życia. Czynniki środowiskowe mogące wpływać na wczesne programowanie metaboliczne zostały przedstawione w tabelach I i II.

Nabywanie skłonności do wystąpienia w późniejszym wieku chorób cywilizacyjnych zaczyna się już u płodu i ma związek z licznymi czynnikami matczynymi. Dowiedzono np., że u potomstwa matek otyłych przed ciążą i nadmiernie przybierających masę ciała w czasie ciąży, a także matek z cukrzycą, w porównaniu do zdrowych normostenicznych, obecne jest znamienne większe ryzyko wystąpienia makrosomii (6, 7). Tkanka tłuszczowa jest źródłem leptyny, czynnika martwicy nowotworów- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) oraz interleukiny-6. Zwiększona ekspresja tych związków jest stwierdzana także w łożyskach u kobiet ciężarnych z otyłością. Powodują one wzrost insulinooporności, który generuje zwiększony napływ glukozy do płodu na drodze kompensacji zaburzeń. Cytokiny prozapalne, powstające w matczynej tkance tłuszczowej, zwiększają transport aminokwasów, natomiast uwalniające się kwasy tłuszczowe - nasilają transport lipidów do organizmu dziecka (6). Według niektórych autorów, pod wpływem modyfikacji epigenetycznych, masa ciała płodu ciężarnej chorej na cukrzycę może paradoksalnie ulegać zahamowaniu, a nie nadmiernemu wzrostowi (7). W przypadku niedożywienia kobiet w ciąży, u płodu

nasileniu ulegają procesy katabolizmu. Dochodzi do spowolnienia wzrostu oraz procesów metabolicznych. Zbyt mała ilość składników odżywczych powoduje obniżenie stężenia glukozy, insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1), które odpowiadają za wzrost i stan odżywienia płodu. Obserwuje się także nasilenie syntezy kortyzolu, który uczestniczy w różnicowaniu komórek (8). Skutki niedożywienia zależą od okresu ciąży, w którym ono wystąpiło. Dzieci urodzone z ciąż, podczas których matki poddały się niedożywieniu w pierwszym trymestrze, mają wyższą masę urodzeniową, natomiast w późniejszym okresie życia wykazują większą skłonność do wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, otyłości, aterosclerogennej profilu lipidów, chorób zakrzepowych, schizofrenii czy zachowań antysocjalnych. Drugi trymestr jest okresem czasu szybkiego wzrostu liczby nefronów, czy też rozwoju drzewa oskrzelowego. Zmniejszona ilość substancji odżywczych docierająca do płodu w tym czasie skutkuje zwiększonym ryzykiem upośledzonej funkcji nerek czy obturacyjnych chorób płuc w przyszłości (9).

Opisywany jest także wpływ niedoborów związków mineralnych w organizmie matki na rozwijający się płód i łożysko. Matczyne niedobory cynku i kwasu foliowego, poprzez zahamowanie syntezy kwasów nukleinowych oraz podziałów komórkowych, mogą przyczynić się do spowolnienia wewnątrzmacicznego wzrostu płodu. Ponadto niedobór cynku prowadzi do uszkodzenia nerek, nadciśnienia tętniczego krwi i insulinooporności. Niedobory żelaza, magnezu oraz witamin z grupy B i A, również opisywane są jako przyczyny zatrzymania wzrostu płodu (10). W innym badaniu dowiedziono, że suplementacja witaminy D3 w czasie ciąży zmniejsza ryzyko osteoporozy u potomstwa (11).

Działanie przewlekłego stresu na organizm kobiety w ciąży, powoduje pobudzenie osi przysadkowo-nadnerczowej, a co za tym idzie wzmożone łaknienie i tendencję do szybkiego przybierania masy ciała. Hiperkortyzolemia antagonistycznie indukuje rozwój hiperinsulinemii, zaś koincydencja tych dwóch zdarzeń skutkuje powstaniem trzewnych depozytów tkanki tłuszczowej u matki. Ponadto u matek poddanych przewlekłemu stresowi opisywane są zaburzenia układu odpornościowego z towarzyszącym wzrostem cytokin prozapalnych, tj. interleukiny-1 $\beta$  czy interleukiny-6, oraz nasileniem systemowego stanu zapalnego niskiego stopnia. Płód rozwijający się w powyższych warunkach środowiska wykazuje m.in. nasiloną adipogenezę, zaburzenia glukoneogenezy, dochodzi u niego do redukcji masy komórek beta trzustki, a w konsekwencji do zaburzeń wzrastania, związanych w przyszłości z większym ryzykiem otyłości i zespołu metabolicznego (12).

Kolejnym kluczowym czynnikiem regulującym stan zdrowia dziecka jest stosowanie przez matkę używek. Palenie tytoniu czynne bądź bierne podczas ciąży powoduje zmniejszenie masy płodu i łożyska oraz zwiększenie wskaźnika łożyskowo-płodowego (13). Według Huang i wsp. (14) dzieci narażone na działanie dymu tytoniowego w okresie prenatalnym wykazują tendencję do wyższych wartości wskaźnika wagowo-wzrostowego (Body Mass Index, BMI), glikemii, ciśnienia tętniczego krwi oraz

Tabela I. Hipotetyczne czynniki wpływające na wczesne programowanie metaboliczne w okresie płodowym.

Table I. Hypothetical factors affecting early-life metabolic programming during foetal development.

<b>Okres płodowy wczesnego programowania metabolicznego</b> <i>Early-life metabolic programming during foetal development</i>	
Czynniki matczyne <i>Maternal factors</i>	Masa ciała i sposób odżywiania/ <i>Body weight and nutrition</i> – Stirrat i in. 2014 (6), Ornoy 2011 (7), Barker 2001 (8), Roseboom i in. 2011 (9)
	Kontrola glikemii/ <i>Glycemic control</i> – Stirrat i in. 2014 (6)
	Niedobór mikroelementów/ <i>Micronutrients deficit</i> – Szostak-Wegierek 2014 (10), Curtis i in. 2014 (11)
	Czynnik stresowy/ <i>Stress</i> – Entringer i in. 2012 (12)
	Palenie tytoniu, używki/ <i>Smoking, drugs</i> – McNamara i in. 2014 (13), Huang i in. 2007 (14), Ungerer i in. 2012 (15)
	Poród drogą cięcia cesarskiego/ <i>Caesarean section</i> – Huh i in. 2012 (16)
	Miejsce zamieszkania ( <i>Place of residence</i> ) - Rudant i in. 2006 (17)
Czynniki łożyskowe <i>Placental factors</i>	Masa łożyska/ <i>Placental weight</i> – Diaz i in. 2014 (18), McNamara i in. 2014 (13), Pisaneschi i in. 2013 (19)
Czynniki płodowe <i>Foetal factors</i>	Masa ciała urodzeniowa/ <i>Birth weight</i> – Pisaneschi i in. 2013 (19), de Arriba i in. 2013 (20), Chong i in. 2012 (21), Stirrat i in. 2014 (6), Ornoy 2011 (7)

Tabela II. Hipotetyczne czynniki wpływające na wczesne programowanie metaboliczne w okresie niemowlęcym.

Table II. Hypothetical factors affecting early-life metabolic programming during infant development.

<b>Okres niemowlęcy wczesnego programowania metabolicznego</b> <i>Early-life metabolic programming during infant development</i>	
Żywnienie <i>Nutrition</i>	Karmienie piersią/ <i>Breastfeeding</i> – Hörnell i in. 2013 (23), Silveira i in. 2014 (24), Yamakawa i in. 2013 (25), Harder i in. 2005 (26), Li i in. 2010 (27), Martin i in. 2004 (29), Owen i in. 2006 (30), Veena i in. 2011 (31), Das 2007 (32), Patelarou i in. 2012 (33), Kanellis i in. 2003 (34), Çağlar i in. 2006 (35), Verd i in. 2012 (36), Socha i in. 2010 (37), Friel i in. 2002 (38), Williams i in. 2006 (39), Labayen i in. 2012 (40),
	Wczesne wprowadzenie pokarmów stałych/ <i>Early introduction of solid foods</i> – Huh i in. 2011 (28)

dyslipidemii w późniejszym wieku. Dym tytoniowy jest źródłem wolnych rodników tlenowych, nasila stres oksydacyjny, zawiera liczne substancje toksyczne jak np. tlenek węgla, który jest odpowiedzialny za hipoksję płodu. Hipoksja generuje kompensacyjną syntezę tlenu azotu, rozszerzającego naczynia krwionośne oraz stymulującego angiogenezę. W okresie poporodowym proces syntezy tlenu azotu ulega zahamowaniu, co sprzyja nadciśnieniu i insulinooporności. Ponadto nikotyna powoduje wzrost ciśnienia tętniczego krwi u matki oraz zmniejszenie przepływu w naczyniach doprowadzających krew do płodu. Zarówno nikotynizm, jak i alkoholizm matek związane są z niedoborami mikroelementów i witamin. Spożywanie alkoholu podczas ciąży powoduje wystąpienie zespołu płodowo-alkoholowego u potomstwa, którego elementem składowym jest zahamowanie wzrastania wewnątrzłonowego płodu. Ekspozycja rozwijającego się ośrodkowego układu nerwowego na etanol skutkuje zaburzeniami poznawczymi. Patomechanizm tych zaburzeń prawdopodobnie ma związek z modyfikacjami epigenetycznymi, takimi jak metylacja DNA czy acetylowanie białek histonowych, które zmieniają strukturę przestrzenną chromatyny (15).

Następnym opisywanym w literaturze niekorzystnym rokowniczo czynnikiem jest poród drogą cięcia cesarskiego. Związany jest on z wyższą wartością wskaźnika BMI oraz większą grubością podskórnej tkanki tłuszczowej, również po uwzględnieniu czynników zakłócających takich jak BMI matki czy masa ciała urodzeniowa. Prawdopodobną przyczyną zaistniałych różnic jest odmienna kolonizacja bakteryjna jelit u dzieci urodzonych w sposób naturalny w porównaniu do urodzonych poprzez cięcie cesarskie. Ponadto poród związany jest z gwałtownymi zmianami czynności hormonalnej i stężeń cytokin zapalnych, które również mogą powodować skłonność do otyłości w późniejszym wieku (16).

Miejsce zamieszkania matki podczas porodu jest związane z częstszym występowaniem niektórych chorób. Przykładowo Rudant i wsp. (17) badając populację mieszkańców Francji stwierdzili, że dzieci urodzone w gminach o dużym zagęszczeniu ludności wykazują zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej białaczki limfoblastycznej przed ukończeniem 7. roku życia.

Rozważając czynniki wpływające na dobrostan płodu należy podkreślić rolę łożyska, które pośredniczy w wymianie matczyno-płodowej substancji odżywczych

i metabolitów. Diaz i wsp. (18) podkreślają znaczenie zjawiska wrażliwości łożyska na substancje odżywcze (ang. „placental nutrient sensing”). Według autorów, poprzez analizę sygnałów świadczących o stanie odżywienia, pochodzących od płodu i od matki, reguluje ono ilość przekazywanych płodowi substancji odżywczych. Mikrokosmki syncytiotrofoblastu są miejscem ekspresji receptorów dla insuliny, leptyny czy IGF-1. Pobudzenie tych receptorów powoduje nasilenie dyfuzji wspomaganą aminokwasów poprzez sodo-zależne transportery w kierunku rozwijającego się płodu. Zgodnie z powyższą teorią, niedożywienie matki, poprzez obniżenie stężenia insuliny, IGF-1 czy leptyny we krwi, skutkuje zmniejszeniem masy łożyska i ilości transporterów dla związków odżywczych, a w efekcie – zahamowaniem wzrostu płodu. Odwrotna sekwencja zjawisk ma miejsce w przypadku matek otyłych lub chorych na cukrzycę. Ponadto wysokie stężenie adiponektyny, które jest charakterystyczne dla osób szczupłych, nasila insulinooporność w komórkach łożyska, powodując zahamowanie transportu substancji odżywczych w kierunku płodu. Równowaga łożyskowo-płodowa zapewnia także optymalne funkcjonowanie układu krążenia płodu. W sytuacji zmniejszonego dostarczania substancji odżywczych, a szczególnie tlenu, z przyczyn matczynych, np. w przypadku niedokrwistości, dochodzi do kompensacyjnego wzrostu masy łożyska (13). Płód w takim środowisku wykazuje zwiększoną syntezę tlenu azotu i zahamowanie syntezy asymetrycznej dimetyloargininy będącej markerem systemowego stanu zapalnego. Skutkuje to regulacją w dół funkcjonowania układu związanego z tlenkiem azotu w okresie poporodowym, a w efekcie wiąże się z większym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w przyszłości (19).

Masa ciała noworodka oceniana tuż po porodzie jest zależna od potencjału genetycznego dziecka, czynników epigenetycznych i środowiskowych działających w czasie ciąży. Jest ona także niewątpliwym predyktorem stanu zdrowia w późniejszym życiu. Zarówno zbyt niska jak i zbyt wysoka urodzeniowa masa ciała związane są z większym ryzykiem chorób cywilizacyjnych. Dzieci urodzone z masą ciała niższą w stosunku do adekwatnej do wieku ciążowego wykazują skłonność do rozwoju zespołu metabolicznego, szybszego zwiększania masy ciała. Szczególne znaczenie ma tu efekt „doganiania” rówieśników w procesie rozwoju (ang. „growth catch-up”). Mają one ostatecznie wyższą wartość BMI, wyższe ciśnienie tętnicze krwi, większe nasilenie insulinooporności oceniane przy użyciu wskaźnika insulinooporności w modelu homeostatycznym (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) oraz większą grubość ściany tętnicy szyjnej (Intima-Media Thickness, IMT) (20). Mechanizm tego zjawiska związany jest z wewnątrzłożyskowym zahamowaniem wzrostu płodu, będącym wyrazem podaży zbyt małej ilości substancji odżywczych. Rozwijająca się wówczas hipoksja powoduje aktywację syntazy tlenu azotu, natomiast w po porodzie zachodzi proces odwrotny – wzrasta synteza inhibitorów układu tlenu azotu, będących markerami chorób sercowo-naczyniowych (19). Ponadto niższa masa ciała noworodka powiązana jest z mniejszą liczbą nefronów, co w przyszłości skutkuje zwiększonym ryzykiem wy-

stąpienia dysfunkcji nerek, aż do przewlekłej choroby nerek włącznie, a także ryzykiem nadciśnienia tętniczego związanego z nefropatią (21). Podobnie nieadekwatnie wysoka do wieku ciążowego masa ciała noworodka predysponuje w przyszłości do wystąpienia cech zespołu metabolicznego. Mechanizm tego zjawiska może być związany z płodową hiperleptynią, insulinoopornością czy czynnikami epigenetycznymi (6, 7).

## ŻYWIENIE NOWORODKÓW I NIEMOWLĄT A WCZESNE PROGRAMOWANIE METABOLICZNE

Nawiązując do teorii wczesnego programowania metabolicznego, optymalne żywienie w pierwszych miesiącach życia po porodzie odgrywa istotną rolę w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. Karmienie piersią jest uznanym na całym świecie złotym standardem w żywieniu noworodków i niemowląt. Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) i Fundusz Narodów Zjednoczonych na rzecz Dzieci (United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF) zalecają wyłączone karmienie piersią do 6 miesiąca życia (22). Oznacza to, że dziecko nie powinno otrzymywać żadnych dodatkowych pokarmów i napojów poza mlekiem matki podawanym przez przystawienie do piersi. Pokarmy uzupełniające należy wprowadzać około 6 miesiąca życia. Karmienie piersią kontynuuje się do ukończenia 24. miesiąca życia lub dłużej. Taki sposób odżywiania przynosi wiele korzyści nie tylko dla dziecka i matki, ale także dla całego społeczeństwa w aspekcie szeroko pojętego rozumienia zdrowia publicznego. Liczba publikacji na temat zalet żywienia naturalnego stale wzrasta. Karmienie piersią związane jest z poprawą profilu lipidów w surowicy, niższą masą ciała, niższym ciśnieniem tętniczym krwi oraz mniejszym ryzykiem rozwoju insulinooporności w późniejszym wieku (23).

W dotychczasowych doniesieniach naukowych szeroko omawiany jest problem wpływu naturalnego żywienia na występowanie otyłości. Masa ciała niemowląt karmionych piersią przyrasta wolniej, mają one mniejszą wartość wskaźnika wagowo-wzrostowego (24, 25). Harder i wsp. (26) stwierdzili zmniejszanie się ryzyka rozwoju nadwagi i otyłości wraz z dawką pokarmu matki. Każdy miesiąc karmienia powodował 4% spadek ryzyka. Przyczyną tego zjawiska mogą być bioaktywne substancje zawarte w mleku matki, takie jak leptyna czy adiponektyna, które regulują odpowiedź układu wewnątrzwydzielniczego na głód i karmienie. Według niektórych autorów karmienie piersią umożliwia samodzielną regulację ilości spożywanego pokarmu, co prowadzi do zmniejszenia porcji, szczególnie, kiedy są wprowadzane posiłki uzupełniające, podczas gdy dzieci karmione preparatami mlekozastępczymi zwiększają ilość dostarczanej energii (27). Podobnie zbyt wczesne wprowadzenie pokarmów uzupełniających sprzyja otyłości (28).

Karmienie piersią wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego krwi w późniejszym wieku. Geneza tego zjawiska nie została dokładnie poznana. Powstało kilka teorii tłumaczących ochronny wpływ karmienia piersią. Jedną z nich zakłada niższe spożycie sodu u dzieci karmionych naturalnie. Kolejne

związane są z ochronnym wpływem długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids, LC-PUFA) zawartych w pokarmie kobiecym, będących także składnikiem śródbłonka ściany naczyń krwionośnych, oraz ze zmniejszonym ryzykiem insulinooporności wynikającym z karmienia piersią (29).

Niemowlęta karmione piersią w późniejszym okresie życia wykazują niższe stężenie glukozy przed posiłkiem, niż żywione sztucznie (30). Notuje się także niższe stężenie glukozy w drugiej godzinie testu doustnego obciążenia glukozą oraz obniżenie nasilenia insulinooporności ocenianej wskaźnikiem HOMA-IR (31). Kluczową rolę wydają się odgrywać LC-PUFA z pokarmu kobiecego, które wbudowują się do błon komórek mięśni szkieletowych, zaś ich stężenie jest odwrotnie skorelowane ze stężeniem glukozy na czczo we krwi (32). Karmienie piersią poprzez regulację procesów immunologicznych, również zmniejsza występowanie cukrzycy typu 1 (33).

Wykładnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz czynnikiem zaliczanym przez niektórych autorów do składowych zespołu metabolicznego jest hiperurykemia. Kwas moczowy nasila systemowy stan zapalny i obniża syntezę tlenu azotu, indukując w ten sposób rozwój zmian miażdżycowych (34). Çağlar i wsp. (35) stwierdzili wzrost urykemii i krystalizację moczanów w moczu u dzieci nieefektywnie karmionych piersią. Analogicznie w innym badaniu wykazano, że niemowlęta, których matki przeżywały wyłącznie karmienie piersią mają wyższe stężenie kwasu moczowego w surowicy (36). Prawdopodobną przyczyną tego zjawiska jest większe spożycie białka będącego źródłem zasad purynowych u dzieci karmionych preparatami mlekozastępczymi (37).

Opisywane składowe zespoły metabolicznego, takie jak insulinooporność, otyłość, nadciśnienie tętnicze krwi czy dyslipidemia są przewlekłymi stanami zapalnymi. Subkliniczny wzrost wskaźników stanu zapalnego leży u podłoża wielu chorób układu sercowo-naczyniowego, a także innych chorób przewlekłych. Patogeneza tych schorzeń związana jest z nasileniem stresu oksydacyjnego. Według dotychczasowych doniesień pokarm kobiecy jest źródłem antyoksydantów, eliminuje reaktywne formy tlenu skuteczniej niż preparaty mlekozastępcze (38). Dowiedziano, że karmienie piersią obniża stężenie białka C-reaktywnego (39) czy fibrynogenu (40), które są uznanymi markerami nasilenia systemowego stanu zapalnego.

## PODSUMOWANIE

Ogólny dobrostan człowieka jest wypadkową skłonności genetycznych odziedziczonych po rodzicach, modyfikowanych przez liczne czynniki epigenetyczne i środowiskowe. Wszystkie te czynniki działają już od okresu płodowego. Wskutek kumulacyjnego efektu ich działania, zmienia się funkcjonowanie poszczególnych tkanek i narządów. Zachodzą procesy adaptacji wywierające trwały wpływ na stan zdrowia jednostki w życiu dorosłym. Pewne cechy mogą być także przekazywane następnym pokoleniom.

We współczesnych doniesieniach naukowych opisywane są liczne zalety karmienia piersią. Naturalne

żywienie najmłodszych dzieci, w odniesieniu do teorii programowania metabolicznego, jest istotnym elementem profilaktyki chorób cywilizacyjnych. Jednakże konieczne są dalsze badania wyjaśniające mechanizm ochronnego działania pokarmu kobiecego, a także badania długofalowe uwzględniające liczne czynniki zakłócające ten proces.

## PIŚMIENNICTWO

1. Norheim F., Gjelstad I.M.F., Hjorth M., Vinknes K.J., Langlete T.M., Holen T., Jensen J., Dalen K.T., Karlsen A.S., Kielland A., Rustan A.C., Dreven C.A.: Molecular nutrition research-the modern way of performing nutritional science. *Nutrients* 2012, 4(12), 1898-1944.
2. Lucas A.: Programming by early nutrition in man. *Ciba found Symp* 1991, 156:38, 50; discussion 50.
3. Gluckman P.D., Hanson M.A.: Living with the past: Evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004, 305(5691), 1733-1736.
4. Gluckman P.D., Hanson M.A., Low F.M.: The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res., Part C* 2011, 93(1), 12-18.
5. Vickers M.H.: Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. *Nutrients* 2014, 6(6), 2165-2178.
6. Stirrat L.I., Reynolds R.M.: Effects of maternal obesity on early and long-term outcomes for offspring. *Res. Rep. Neonatol.* 2014, 4, 43-53.
7. Ornoy A.: Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod. Toxicol* 2011, 32(2), 205-212.
8. Barker D.J.P.: The malnourished baby and infant. *Br. Med. Bull.* 2001, 60, 69-88.
9. Roseboom T.J., Painter R.C., Van Abeelen A.F.M., Veenendaal M.V.E., De Rooij S.R.: Hungry in the womb: What are the consequences? lessons from the dutch famine. *Maturitas* 2011, 70(2), 141-145.
10. Szostak-Wegierek D.: Intrauterine nutrition: Long-term consequences for vascular health. *Int. J. Women's Health* 2014, 6(1), 647-656.
11. Curtis E.M., Moon R.J., Dennison E.M., Harvey N.C.: Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2014, 12(2), 194-204.
12. Entringer S., Buss C., Swanson J.M., Cooper D.M., Wing D.A., Waffarn F., Wadhwa P.D.: Fetal programming of body composition, obesity, and metabolic function: The role of intrauterine stress and stress biology. *J. Nutr. Metab.* 2012, 2012.
13. McNamara H., Hutcheon J.A., Platt R.W., Benjamin A., Kramer M.S.: Risk factors for high and low placental weight. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2014, 28(2), 97-105.
14. Huang R.C., Burke V., Newnham J.P., Stanley F.J., Kendall G.E., Landau L.I., Oddy W.H., Blake K.V., Palmer L.J., Beilin L.J.: Perinatal and childhood origins of cardiovascular disease. *Int. J. Obes.* 2007, 31(2), 236-244.
15. Ungerer M., Knezovich J., Ramsay M.: In utero alcohol exposure, epigenetic changes, and their consequences. *Alcohol Res.* 2012, 35(1), 37-46.
16. Huh S.Y., Rifas-Shiman S.L., Zera C.A., Rich Edwards J.W., Oken E., Weiss S.T., Gillman M.W.: Delivery by caesarean

- section and risk of obesity in preschool age children: A prospective cohort study. *Arch. Dis. Child.* 2012, 97(7), 610-616.
17. Rudant J., Baccaïni B., Ripert M., Goubin A., Bellec S., Hémon D., Clavel J.: Population-mixing at the place of residence at the time of birth and incidence of childhood leukaemia in france. *Eur. J. Cancer* 2006, 42(7), 927-933.
  18. Díaz P., Powell T.L., Jansson T.: The role of placental nutrient sensing in maternal-fetal resource allocation. *Biol. Reprod.* 2014, doi:10.1095/biolreprod.114.121798.
  19. Pisaneschi S., Boldrini A., Genazzani A.R., Coceani F., Simoncini T.: Feto-placental vascular dysfunction as a prenatal determinant of adult cardiovascular disease. *IEM* 2013, 8, 41-45.
  20. de Arriba A., Domínguez M., Labarta J.I., Domínguez M., Puga B., Mayayo E., Longás A.F.: Metabolic syndrome and endothelial dysfunction in a population born small for gestational age relationship to growth and gh therapy. *Pediatr. Endocrinol. Rev* 2013, 10(3), 297-307.
  21. Chong E., Yosypiv I.V.: Developmental programming of hypertension and kidney disease. *Int. J. Nephrol.* 2012, 2012.
  22. World Health Organization. Infant and young child feeding. Model Chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. World Health Organization, 2009, Geneva, Switzerland.
  23. Hörnell A., Lagström H., Lande B., Thorsdottir I.: Breastfeeding, introduction of other foods and effects on health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr. Res.* 2013, 57, 1-27.
  24. Silveira J.A.C., Colugnati F.A.B., Poblacion A.P., Taddei J.A.A.C.: The role of exclusive breastfeeding and sugar-sweetened beverage consumption on preschool children's weight gain. *Pediatr. Obes.* 2014, doi: 10.1111/ijpo.236.
  25. Yamakawa M., Yorifuji T., Inoue S., Kato T., Doi H.: Breastfeeding and obesity among schoolchildren: A nationwide longitudinal survey in japan. *JAMA Pediatrics* 2013, 167(10), 919-925.
  26. Harder T., Bergmann R., Kallischnigg G., Plagemann A.: Duration of breastfeeding and risk of overweight: A meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2005, 162(5), 397-403.
  27. Li R., Fein S.B., Grummer-Strawn L.M.: Do infants fed from bottles lack self-regulation of milk intake compared with directly breastfed infants? *Pediatrics* 2010, 125(6), e1386-1393.
  28. Huh S.Y., Rifas-Shiman S.L., Taveras E.M., Oken E., Gillman M.W.: Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool-aged children. *Pediatrics* 2011, 127(3), e544-551.
  29. Martin R.M., Ness A.R., Gunnell D., Emmett P., Smith G.D.: Does breast-feeding in infancy lower blood pressure in childhood? the avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC). *Circulation* 2004, 109(10), 1259-1266.
  30. Owen C.G., Martin R.M., Whincup P.H., Smith G.D., Cook D.G.: Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 84(5), 1043-1054.
  31. Veena S.R., Krishnaveni G.V., Wills A.K., Hill J.C., Karat S.C., Fall C.H.D.: Glucose tolerance and insulin resistance in indian children: Relationship to infant feeding pattern. *Diabetologia* 2011, 54(10), 2533-2537.
  32. Das U.N.: Breastfeeding prevents type 2 diabetes mellitus: But, how and why? (4). *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 85(5), 1436-1437.
  33. Patelarou E., Girvalaki C., Brokalaki H., Patelarou A., Androulaki Z., Vardavas C.: Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *Nutr. Rev.* 2012, 70(9), 509-519.
  34. Kanellis J., Watanabe S., Li J.H., Kang D.H., Li P., Nakagawa T., Wamsley A., Sheikh-Hamad D., Lan H.Y., Feng L., Johnson R.J.: Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003, 41(6), 1287-1293.
  35. Çağlar M.K., Özer I., Altugan F.Ş.: Risk factors for excess weight loss and hypernatremia in exclusively breast-fed infants. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2006, 39(4), 539-544.
  36. Verd S., Fraga G.: Markers of low-grade inflammation, breastfeeding and uric acid concentration. *Acta Paediatr.* 2012, 101(5).
  37. Socha J., Socha P., Weker H., Neuhoﬀ-Murawska J.: Nutrition of children and health: yesterday, today and tomorrow. *Pediatr. Współcz.* 2010, 12, 34-37.
  38. Friel J.K., Martin S.M., Langdon M., Herzberg G.R., Buettner G.R.: Milk from mothers of both premature and full-term infants provides better antioxidant protection than does infant formula. *Pediatr. Res.* 2002, 51, 612-618.
  39. Williams M.J.A., Williams S.M., Poulton R.: Breast feeding is related to C reactive protein concentration in adult women. *J. Epidemiol. Community Health* 2006, 60(2), 146-148
  40. Labayen I., Ortega F.B., Ruiz J.R., Loit H.M., Harro J., Villa I., Veidebaum T., Sjöström M.: Association of exclusive breastfeeding duration and fibrinogen levels in childhood and adolescence: The european youth heart study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2012, 166(1), 56-61.

---

#### Wkład Autorów/Authors' contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

#### Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.  
The Authors declare no conflict of interest.

**Nadesłano/Received:** 08.04.2014 r.

**Zaakceptowano/Accepted:** 24.09.2014 r.

---

#### Published online/Dostępne online

---

Adres do korespondencji:

Renata Roszkowska

Klinika Pediatrii i Nefrologii, Uniwersytecki Dziecięcy

Szpital Kliniczny w Białymstoku

ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok

tel. (+48 85) 74-50-828

fax (+48 85) 74-21-838

e-mail: renfil@onet.pl