

# Programowanie płodowe w patogenezie nadciśnienia tętniczego

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Gojowy D., Adamczak M., Więcek A. Foetal programming in the pathogenesis of arterial hypertension. *Arterial Hypertens.* 2016; 20 (4): 228–232. DOI: 10.5603/AH.2016.0026. Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

Patogeneza nadciśnienia tętniczego jest złożona i pomimo dziesięcioleci badań nie jest dokładnie poznana. W ostatnich latach zwraca się uwagę na zjawisko programowania płodowego i jego związek z nadciśnieniem tętniczym w życiu dorosłym. Wykazano, że mała masa urodzeniowa predysponuje do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Odkryty został również związek pomiędzy liczbą nefronów, a ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Ciśnienie tętnicze krwi i liczba nefronów zależą zarówno od czynników genetycznych, jak i środowiskowych, mających wpływ na kobiety w ciąży. Celem tej pracy jest podsumowanie obecnego stanu wiedzy na temat roli programowania płodowego w patogenezie nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, programowanie płodowe, rozwój płodu

*Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2016, tom 2 nr 1–2, strony: 36–41*

## Wprowadzenie

Patogeneza nadciśnienia tętniczego jest złożona i pomimo dziesięcioleci badań nie jest dokładnie poznana. Potencjalne czynniki ryzyka przyczyniające się do wystąpienia nadciśnienia tętniczego można podzielić na trzy grupy: czynniki genetyczne

(np. monogenowe postaci nadciśnienia tętniczego), czynniki wrodzone (np. mała masa urodzeniowa) i czynniki nabyte (np. zwężenie tętnicy nerkowej). Zgodnie z hipotezą Barker (hipotezą programowania płodowego), czynniki szkodliwe, takie jak ograniczone przyjmowanie składników odżywczych, dysfunkcja łożyska, hiperglikemia i palenie tytoniu w trakcie trwania ciąży przyczyniają się do występowania przewlekłych chorób, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, przewlekła choroba nerek i zespół metaboliczny w życiu dorosłym [1, 2]. Celem tej pracy przeglądowej jest podsumowanie obecnego stanu wiedzy na temat znaczenia programowania płodowego w patogenezie nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

## Mała masa urodzeniowa

Mała masa urodzeniowa według definicji WHO (*World Health Organization*) to masa urodzonych żywo noworodków poniżej 2500 g lub poniżej 10 centyla dla wieku ciążowego [za mały w stosunku do wieku ciążowego — *Small for Gestational Age* (SGA)]. W metaanalizie 20 badań klinicznych stwierdzono o 21% większe ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego w życiu dorosłym u osób z małą masą urodzeniową w porównaniu z osobami, których masa urodzeniowa była prawidłowa [3]. Osoby z masą urodzeniową poniżej 2500 g charakteryzowały się większym o 2,6 mm Hg skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi [3].

## Rozwój nerek, liczba nefronów i ciśnienie tętnicze krwi

Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (*IUGR, Intrauterine Growth Restriction*) wpływa niekorzystnie na rozwój nerek. Liczne

Adres do korespondencji: Prof. Andrzej Więcek  
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych,  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
40-027 Katowice, Polska, Francuska 20/24  
tel: (+48 32) 255-26-95, faks: (+48 32) 255-37-26  
e-mail: awiecek@sum.edu.pl

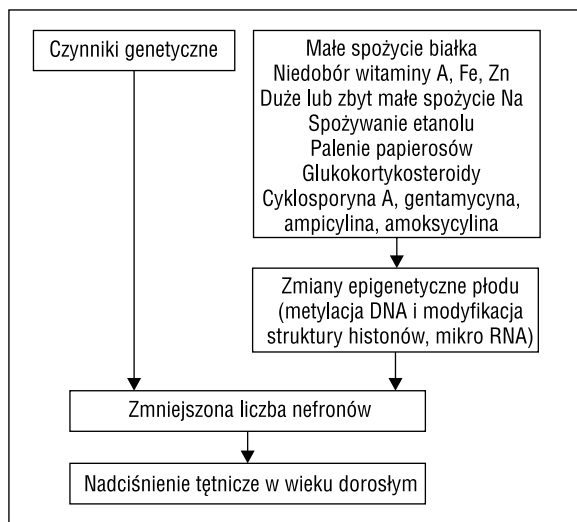
 Copyright © 2016 Via Medica, ISSN 1428-5851

przesłanki wskazują na to, że nerki odgrywają kluczową rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Rettig i wsp. w badaniu doświadczalnym przeszczepili nerki pobrane od szczurów z nadciśnieniem tętniczym (SHR, *spontaneously hypertensive rat*) szczurom z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Po tym zabiegu u szczurów z prawidłowym ciśnieniem (WKR, *Wistar Kyoto rats*) rozwinęło się nadciśnienie tętnicze [4]. W innym badaniu doświadczalnym, transplantacja nerki pobranej od szczura dawcy z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi spowodowała zmniejszenie ciśnienia tętniczego u szczura biorcy z nadciśnieniem tętniczym [5]. W badaniu klinicznym, podczas 4,5-letniej obserwacji 6 chorych z przewlekłą chorobą nerek wywołaną nadciśnieniem tętniczym, po przeszczepieniu nerki zaobserwowano nie tylko normalizację ciśnienia tętniczego krwi, ale także częściową regresję powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego [6].

Wiele badań doświadczalnych, jak i klinicznych wskazuje na związek pomiędzy małą liczbą nefronów a nadciśnieniem tętniczym. U ludzi występuje duża zmienność międzyosobnicza w zakresie liczby nefronów. Puelles i wsp. w badaniu, które objęło 800 autopsji stwierdzili, że liczba kłębuszków nerkowych w nerce u ludzi wynosi pomiędzy 210 000, a 2 700 000 [7]. Keller i wsp. w badaniu autopsyjnym porównali liczbę kłębuszków nerkowych u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym z osobami bez nadciśnienia tętniczego [8]. Wykazano, że liczba kłębuszków w każdej nerce była znacznie mniejsza u chorych z nadciśnieniem tętniczym (890 869 *vs.* 1 666 805). Wyniki tej obserwacji zostały potwierdzone w innym badaniu [9]. U ludzi nefrogenesa zostaje ukończona w 34. tygodniu ciąży i nie następuje dalsze zwiększanie liczby nefronów aż do końca życia [10]. W związku z tym, liczba nefronów ustalona jest w okresie płodowym. Przystosowanie kłębuszków nerkowych do zwiększonego rozmiaru ciała podczas wzrostu u ludzi następuje wyłącznie poprzez ich przerost.

### Czynniki wpływające na liczbę nefronów

Manalich i wsp. w badaniu autopsyjnym noworodków wykazali, że liczba kłębuszków nerkowych w znacznym stopniu zależy od masy urodzeniowej [11]. Hughson i wsp. w innym badaniu autopsyjnym oszacowali, że zwiększenie masy urodzeniowej o 1 kg powoduje zwiększenie liczby kłębuszków o ponad 250 000 [12]. Badania nad noworodkami rasy białej zidentyfikowały niektóre



Rycina 1. Udział programowania płodowego w patogenezie nadciśnienia tętniczego

polimorficzne warianty ludzkiego genu receptora dla kinazy tyrozynowej (RET) związane ze zmniejszeniem o 10–23% objętości nerek u noworodków [13]. Wykazano, że wielkość nerek wykazuje dodatnią korelację z liczbą kłębuszków w każdej nerce [14, 15]. W badaniu obserwacyjnym w ramach *Swiss Kidney Project on Genes in Hypertension* (SKIPOGH), które objęło 793 osoby z 205 rodzin wykazano, że długość nerki zależy w 50% od czynników dziedzicznych [16]. Wyniki tych badań wskazują, że liczba nefronów uzależniona jest od czynników środowiskowych w pozostałych 50%.

### Czynniki środowiskowe

Liczne czynniki środowiskowe mogą mieć wpływ na nefrogenezę, liczbę nefronów u płodu i ciśnienie tętnicze krwi w życiu dorosłym (ryc. 1). W pierwszej kolejności należy wspomnieć o ilości spożywanego podczas ciąży białka. Wykazano, że potomstwo matek, które spożywały ograniczoną ilość białka w trakcie trwania ciąży charakteryzowało się mniejszą liczbą nefronów i większym średnim ciśnieniem tętniczym krwi [17, 18]. W wielu badaniach, zarówno doświadczalnych, jak i klinicznych, wykazano zmniejszenie z powodu zmniejszonego spożycia białka liczby czynnych nefronów od 11% do 30% [19]. W badaniach doświadczalnych na szczurach, Burdge i wsp. wykazali, że ograniczenie spożycia białka podczas ciąży spowodowało zmniejszenie metylacji DNA genu PPAR alfa u potomstwa [20]. Ponadto, taka dieta matki zmniejszyła ekspresję receptorów AT1

i AT2 u potomstwa [21]. Innym czynnikiem przyczyniającym się do zmniejszenia liczby nefronów u potomstwa jest niedobór witaminy A podczas ciąży [22]. W badaniach klinicznych obserwowano mniejszą objętość nerek u potomstwa matek, u których stwierdzono mniejsze stężenie witaminy A w surowicy w trakcie ciąży [23]. Wyniki badań doświadczalnych sugerują również niekorzystny wpływ niedoboru żelaza i cynku u matek na liczbę nefronów u potomstwa [24–27]. Na liczbę nefronów u płodu ma także wpływ spożycie sodu w trakcie ciąży, ale ten związek jest złożony [28]. Zarówno zbyt duże, jak i zbyt małe spożycie sodu powodują zmniejszenie liczby nefronów u potomstwa. Dieta wysokosodowa zmniejsza aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS). Prawidłowa aktywność RAAS w nerkach płodu jest konieczna dla prawidłowego rozwoju nerek. Z drugiej strony, zbyt małe spożycie sodu zwiększa przepływ krwi przez łożysko. Obydwa te mechanizmy wydają się mieć niekorzystny wpływ na liczbę nefronów w nerkach płodu. W badaniach doświadczalnych wykazano, że spożycie etanolu w trakcie trwania ciąży zmniejsza liczbę nefronów u płodu i prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi w życiu dorosłym [29, 30]. Również palenie tytoniu ma niekorzystny wpływ na rozwój nerek u płodu poprzez zmniejszenie liczby podocytów, co wykazano w badaniu doświadczalnym na szczurach [31]. W badaniach obserwacyjnych u ludzi stwierdzono zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi u osób, których matki paliły papierosy w trakcie ciąży [32]. Inne badania potwierdziły zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi zarówno w dzieciństwie, jak i w życiu dorosłym u potomstwa matek, które paliły w czasie ciąży [33, 34]. Dodatkowo u dzieci matek palących w czasie ciąży, zaobserwowano zmniejszenie objętości nerek w badaniu ultrasonograficznym [35].

### Leki wpływające na rozwój nerek

Na liczbę nefronów u płodu mają również wpływ liczne leki zażywane przez kobietę w trakcie ciąży.

W wielu badaniach doświadczalnych i klinicznych wykazano niekorzystny wpływ glukokortykoidów na liczbę nefronów u płodu i ciśnienie tętnicze krwi u potomstwa [36–39]. Doyle i wsp. w badaniu 210 14-letnich dzieci, porównali osoby wystawione na działanie kortykosteroidów przed urodzeniem z tymi, które nie były na nie narażone. Dzieci eksponowane na działanie kor-

tykosteroidów w okresie płodowym miały większe ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe [37]. Fizjologicznie w trakcie ciąży następuje ekspresja dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej typu 2 w łożysku, co chroni płód przed nadmierną ilością zarówno endogennych (np. z powodu silnego stresu u matki), jak i egzogennych glukokortykoidów [40]. W badaniach doświadczalnych nad ciężarnymi szczurami podano im karbenoksolon, inhibitor 11 $\beta$ -HSD2. Wywołało to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi u potomstwa [41]. Wykazano także, że ograniczenie białka w diecie zredukowało działanie 11 $\beta$ -HSD2 [42]. Wynika z tego, że niedożywienie w trakcie ciąży może nasilać narażenie płodu na działanie glukokortykoidów.

Innym lekiem wpływającym na rozwój nerek u płodu jest inhibitor kalcyneuryny — cyklosporyna A. Badanie doświadczalne na szczurach wykazało, że podawanie cyklosporyny A w trakcie ciąży zmniejsza liczbę kłębuszków nerkowych, zwiększa ich objętość i zwiększa ciśnienie tętnicze krwi u potomstwa [43].

Również podawanie amoksycyliny i ampicyliny podczas ciąży u szczurów przyczyniało się do pogorszenia rozwoju nerek w ich płodach [44]. Ponadto, Gilbert i wsp. w badaniach na świnkach morskich wykazali niekorzystny wpływ narażenia na działanie gentamycyny w czasie ciąży na rozwój nerek u płodu [45], ale potrzebne są dalsze badania w celu potwierdzenia znaczenia klinicznego tych obserwacji.

### Mechanizm programowania prenatalnego

Czynniki epigenetyczne uczestniczą w patogenezie programowania płodowego. Zmiany epigenetyczne obejmują modyfikację ekspresji genów bez zmieniania materiału genetycznego. Czynniki epigenetyczne obejmują zmianę budowy lub czynności DNA poprzez metylację DNA, modyfikację histonów i mikro-RNA.

Najważniejsze zmiany epigenetyczne to metylacja DNA. Metylacja zmienia strukturę genu poprzez dołączenie grupy metylowej do cytozyny. Proces metylacji może zmieniać ekspresję genu. W ostatnich latach, kilka badań wykazało związek pomiędzy ekspozycją na składniki odżywcze w trakcie ciąży, a zmianą metylacji DNA płodu [46]. Hogg i wsp. zaobserwowali zwiększenie metylacji DNA w łożyskach ciężarnych kobiet z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z kobietami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi [47].

**Tabela I.** Czynniki środowiskowe wpływające na zmniejszenie liczby nefronów u płodu

Czynniki dietetyczne	Leki	Inne
Małe spożycie białka	Glukokortykosteroidy	Spożywanie etanolu
Niedobór witaminy A	Cyklosporyna A	Palenie papierosów
Niedobór żelaza	Antybiotyki (gentamycyna, ampicylina, amoksylicyna)	
Niedobór cynku		
Małe lub zbyt duże spożycie sodu		

Istnieją badania, które wykazały, że czynniki, które zwiększają metylację DNA przyczyniają się do rozwoju chorób układu krążenia, między innymi nadciśnienia tętniczego [48]. Badania doświadczalne na szczurach wykazały, że zwiększone spożycie kwasu foliowego podczas ciąży zwiększało metylację w genie receptora glukokortykosteroidów, co spowodowało zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi u potomstwa [49]. Wspomniana wyżej aktywacja enzymu 11 $\beta$ -HSD2 regulowana jest przez metylację histonów jego genu [50]. W badaniach doświadczalnych na myszach wykazano, że metylacja reszt lizyny 79 przy histonie H3, zmniejsza ekspresję genu 11 $\beta$ -HSD2 [51]. Wydaje się, że nieprawidłowe zwiększenie metylacji promotora 11 $\beta$ -HSD2 prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Wykazano, iż niedobór wapnia u ciężarnych szczurów prowadzi do zmniejszenia metylacji genu 11 $\beta$ -HSD1 i receptora glukokortykosteroidów NR3C1 u potomstwa [52]. Jak wiadomo zwiększone stężenie kortyzolu surowicy wywołuje nadciśnienie tętnicze [53]. Ponadto, dieta niskobiałkowa w trakcie ciąży powoduje hipometylację genu receptora angiotensyny AT1b w gruczołach nadnerczowych potomstwa [54].

Drugim mechanizmem epigenetycznej regulacji jest modyfikacja potranslacyjna histonów (PTM, *post-translant modification*). Wykazano, że acetylacja histonów odgrywa kluczową rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z glukokortykoidami [55]. Proces ten odgrywa również ważną rolę w zwiększenia aktywności 11 $\beta$ -HSD1 w łożysku u ludzi [56]. Glukokortykoidy mogą programować płód poprzez modyfikacje epigenetyczne w kierunku rozwoju nadciśnienia tętniczego [57]. Wykazano, że deksametazon powoduje zmniejszenie ekspresji genu interferonu-gamma poprzez dezacetylację histonów [58]. Prowadzi to do rozwoju nadciśnienia tętniczego u potomstwa [59].

Trzecim mechanizmem epigenetycznej regulacji może być regulacja oparta na mikro RNA (miRNA). Te niewielkie fragmenty RNA hamują degradację

przebieżnikowego RNA (mRNA) i translację. Wykazano zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*, że ekspresja i działanie receptora glukokortykosteroidów zostają zmniejszone przez miR-124 i miR-18 [60]. Stwierdzono ponadto, że inne rodzaje miRNA zmniejszają ekspresję receptora glukokortykoidów w gruczołach nadnerczy u myszy [61]. Mechanizmy te mogą także dotyczyć patogenezy nadciśnienia tętniczego u potomstwa.

## Podsumowanie

Czynniki wpływające na rozwój nerek u płodu mogą również predysponować do występowania nadciśnienia tętniczego w życiu dorosłym. Z tej przyczyny, zapobieganie rozwojowi nadciśnienia tętniczego powinno rozpoczynać się już w trakcie ciąży. Najważniejszymi elementami takiej profilaktyki powinny być: zbilansowana dieta, zdrowy tryb życia, unikanie palenia papierosów, spożywania alkoholu i zażywania leków wpływających na rozwój nerek u płodu, takich jak kortykosteroidy, niektóre leki immunosupresyjne czy antybiotyki.

## Piśmiennictwo

1. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986; 1(8489): 1077–1081, indexed in Pubmed: [2871345](#).
2. Barker DJP, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006; 2(12): 700–707, doi: [10.1038/ncpneph0344](#), indexed in Pubmed: [17124527](#).
3. Mu M, Wang SF, Sheng J, et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012; 105(2): 99–113, doi: [10.1016/j.acvd.2011.10.006](#), indexed in Pubmed: [22424328](#).
4. Rettig R, Folberth C, Stauss H, et al. Role of the kidney in primary hypertension: a renal transplantation study in rats. *Am J Physiol*. 1990; 258(3 Pt 2): F606–F611, indexed in Pubmed: [2138422](#).
5. Patschan O, Kuttler B, Heemann U, et al. Kidneys from normotensive donors lower blood pressure in young transplanted spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1997; 273(1 Pt 2): R175–R180, indexed in Pubmed: [9249547](#).

6. Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med.* 1983; 309(17): 1009–1015, doi: [10.1056/NEJM198310273091702](https://doi.org/10.1056/NEJM198310273091702), indexed in Pubmed: [6353230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6353230/).
7. Puelles VG, Hoy WE, Hughson MD, et al. Glomerular number and size variability and risk for kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011; 20(1): 7–15, doi: [10.1097/MNH.0b013e3283410a7d](https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3283410a7d), indexed in Pubmed: [21099687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21099687/).
8. Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med.* 2003; 348(2): 101–108, doi: [10.1056/NEJMoa020549](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020549), indexed in Pubmed: [12519920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519920/).
9. Hughson MD, Douglas-Denton R, Bertram JF, et al. Hypertension, glomerular number, and birth weight in African Americans and white subjects in the southeastern United States. *Kidney Int.* 2006; 69(4): 671–678, doi: [10.1038/sj.ki.5000041](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000041), indexed in Pubmed: [16395270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16395270/).
10. Quigley R. Developmental changes in renal function. *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24(2): 184–190, doi: [10.1097/MOP.0b013e32834fe863](https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834fe863), indexed in Pubmed: [22426155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22426155/).
11. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, et al. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int.* 2000; 58(2): 770–773, doi: [10.1046/j.1523-1755.2000.00225.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00225.x), indexed in Pubmed: [10916101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10916101/).
12. Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, et al. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003; 63(6): 2113–2122, doi: [10.1046/j.1523-1755.2003.00018.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00018.x), indexed in Pubmed: [12753298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12753298/).
13. 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(9888): 273–283, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60311-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60311-6), indexed in Pubmed: [23727166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727166/).
14. Hoy WE, Douglas-Denton RN, Hughson MD, et al. A stereological study of glomerular number and volume: preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. *Kidney Int Suppl.* 2003(83): S31–S37, doi: [10.1046/j.1523-1755.63.s83.8.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.s83.8.x), indexed in Pubmed: [12864872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12864872/).
15. Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, et al. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(3): 499–507, doi: [10.1007/s00467-009-1371-y](https://doi.org/10.1007/s00467-009-1371-y), indexed in Pubmed: [20013294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20013294/).
16. Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, et al. Heritability, determinants and reference values of renal length: a family-based population study. *Eur Radiol.* 2013; 23(10): 2899–2905, doi: [10.1007/s00330-013-2900-4](https://doi.org/10.1007/s00330-013-2900-4), indexed in Pubmed: [23712436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23712436/).
17. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, et al. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res.* 2001; 49(4): 460–467, doi: [10.1203/00006450-200104000-00005](https://doi.org/10.1203/00006450-200104000-00005), indexed in Pubmed: [11264427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11264427/).
18. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. *Kidney Int.* 2004; 65(4): 1339–1348, doi: [10.1111/j.1523-1755.2004.00511.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00511.x), indexed in Pubmed: [15086473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15086473/).
19. Bagby SP. Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: pathways of nutritional programming. *J Nutr.* 2007; 137(4): 1066–1072, indexed in Pubmed: [17374679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17374679/).
20. Burdge GC, Slater-Jefferies Jo, Torrens C, et al. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. *Br J Nutr.* 2007; 97(3): 435–439, doi: [10.1017/S0007114507352392](https://doi.org/10.1017/S0007114507352392), indexed in Pubmed: [17313703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17313703/).
21. Mesquita FF, Gontijo JAR, Boer PA. Maternal undernutrition and the offspring kidney: from fetal to adult life. *Braz J Med Biol Res.* 2010; 43(11): 1010–1018, indexed in Pubmed: [21049242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21049242/).
22. Lelièvre-Pégorier M, Vilar J, Ferrier ML, et al. Mild vitamin A deficiency leads to inborn nephron deficit in the rat. *Kidney Int.* 1998; 54(5): 1455–1462, doi: [10.1046/j.1523-1755.1998.00151.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00151.x), indexed in Pubmed: [9844121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9844121/).
23. Goodyer P, Kurpad A, Rekha S, et al. Effects of maternal vitamin A status on kidney development: a pilot study. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22(2): 209–214, doi: [10.1007/s00467-006-0213-4](https://doi.org/10.1007/s00467-006-0213-4), indexed in Pubmed: [17093988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17093988/).
24. Lisle SJM, Lewis RM, Petry CJ, et al. Effect of maternal iron restriction during pregnancy on renal morphology in the adult rat offspring. *Br J Nutr.* 2003; 90(1): 33–39, indexed in Pubmed: [12844373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12844373/).
25. Swali A, McMullen S, Hayes H, et al. Processes underlying the nutritional programming of embryonic development by iron deficiency in the rat. *PLoS One.* 2012; 7(10): e48133, doi: [10.1371/journal.pone.0048133](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048133), indexed in Pubmed: [23110188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23110188/).
26. Tomat AL, Inserra F, Veiras L, et al. Moderate zinc restriction during fetal and postnatal growth of rats: effects on adult arterial blood pressure and kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 295(2): R543–R549, doi: [10.1152/ajpregu.00050.2008](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00050.2008), indexed in Pubmed: [18525016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18525016/).
27. Tomat AL, Veiras LC, Aguirre S, et al. Mild zinc deficiency in male and female rats: early postnatal alterations in renal nitric oxide system and morphology. *Nutrition.* 2013; 29(3): 568–573, doi: [10.1016/j.nut.2012.09.008](https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.09.008), indexed in Pubmed: [23274096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23274096/).
28. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, et al. Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011; 301(2): F344–F354, doi: [10.1152/ajprenal.00626.2010](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00626.2010), indexed in Pubmed: [21593188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21593188/).
29. Gray SP, Denton KM, Cullen-McEwen L, et al. Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21(11): 1891–1902, doi: [10.1681/ASN.2010040368](https://doi.org/10.1681/ASN.2010040368), indexed in Pubmed: [20829403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20829403/).
30. Gray SP, Cullen-McEwen LA, Bertram JF, et al. Mechanism of alcohol-induced impairment in renal development: Could it be reduced by retinoic acid? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012; 39(9): 807–813, doi: [10.1111/j.1440-1681.2011.05597.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05597.x), indexed in Pubmed: [21883382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883382/).
31. Zarzecki M, Adamczak M, Wystrychowski A, et al. Exposure of pregnant rats to cigarette-smoke condensate causes glomerular abnormalities in offspring. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 36(1): 162–171, doi: [10.1159/000341489](https://doi.org/10.1159/000341489), indexed in Pubmed: [23095255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095255/).
32. Geerts CC, Grobbee DE, van der Ent CK, et al. Tobacco smoke exposure of pregnant mothers and blood pressure in their newborns: results from the wheezing illnesses study Leidsche Rijn birth cohort. *Hypertension.* 2007; 50(3): 572–578, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.091462](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.091462), indexed in Pubmed: [17664395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17664395/).
33. Lawlor DA, Najman JM, Sterne J, et al. Associations of parental, birth, and early life characteristics with systolic blood pressure at 5 years of age: findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Circulation.* 2004; 110(16):

- 2417–2423, doi: [10.1161/01.CIR.0000145165.80130.B5](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145165.80130.B5), indexed in Pubmed: [15477400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15477400/).
34. Högberg L, Cnattingius S, Lundholm C, et al. Effects of maternal smoking during pregnancy on offspring blood pressure in late adolescence. *J Hypertens*. 2012; 30(4): 693–699, doi: [10.1097/HJH.0b013e32835168f4](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835168f4), indexed in Pubmed: [22388229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22388229/).
35. Taal HR, Geelhoed JJ, Steegers EAP, et al. Maternal smoking during pregnancy and kidney volume in the offspring: the Generation R Study. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(8): 1275–1283, doi: [10.1007/s00467-011-1848-3](https://doi.org/10.1007/s00467-011-1848-3), indexed in Pubmed: [21617916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21617916/).
36. Ortiz LA, Quan A, Zarzar F, et al. Prenatal dexamethasone programs hypertension and renal injury in the rat. *Hypertension*. 2003; 41(2): 328–334, indexed in Pubmed: [12574103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12574103/).
37. Doyle LW, Ford GW, Davis NM, et al. Antenatal corticosteroid therapy and blood pressure at 14 years of age in preterm children. *Clin Sci (Lond)*. 2000; 98(2): 137–142, indexed in Pubmed: [10657267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10657267/).
38. Wintour EM, Moritz KM, Johnson K, et al. Reduced nephron number in adult sheep, hypertensive as a result of prenatal glucocorticoid treatment. *J Physiol*. 2003; 549(Pt 3): 929–935, doi: [10.1113/jphysiol.2003.042408](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.042408), indexed in Pubmed: [12730337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730337/).
39. Celsi G, Kistner A, Aizman R, et al. Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring. *Pediatr Res*. 1998; 44(3): 317–322, doi: [10.1203/00006450-199809000-00009](https://doi.org/10.1203/00006450-199809000-00009), indexed in Pubmed: [9727707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9727707/).
40. Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3(6): 479–488, doi: [10.1038/ncpendmet0515](https://doi.org/10.1038/ncpendmet0515), indexed in Pubmed: [17515892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17515892/).
41. Seckl JR, Cleasby M, Nyirenda MJ. Glucocorticoids, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and fetal programming. *Kidney Int*. 2000; 57(4): 1412–1417, doi: [10.1046/j.1523-1755.2000.00984.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00984.x), indexed in Pubmed: [10760076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10760076/).
42. Langley-Evans SC, Phillips GJ, Benediktsson R, et al. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. *Placenta*. 1996; 17(2-3): 169–172, indexed in Pubmed: [8730887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8730887/).
43. Slabiak-Blaz N, Adamczak M, Gut N, et al. Administration of Cyclosporine A in Pregnant Rats - the Effect on Blood Pressure and on the Glomerular Number in Their Offspring. *Kidney Blood Press Res*. 2015; 40(4): 413–423, doi: [10.1159/000368515](https://doi.org/10.1159/000368515), indexed in Pubmed: [26227088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26227088/).
44. Nathanson S, Moreau E, Merlet-Benichou C, et al. In utero and in vitro exposure to beta-lactams impair kidney development in the rat. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(5): 874–884, indexed in Pubmed: [10770965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10770965/).
45. Gilbert T, Lelievre-Pegorier M, Merlet-Benichou C. Immediate and long-term renal effects of fetal exposure to gentamicin. *Pediatric Nephrology*. 1990; 4(4): 445–450, doi: [10.1007/bf00862534](https://doi.org/10.1007/bf00862534).
46. Anwar MA, Saleh AI, Al Ol, et al. Glucocorticoid-induced fetal origins of adult hypertension: Association with epigenetic events. *Vascul Pharmacol*. ; 2016: 1537–1891.
47. Hogg K, Blair JD, McFadden DE, et al. Early onset pre-eclampsia is associated with altered DNA methylation of cortisol-signalling and steroidogenic genes in the placenta. *PLoS One*. 2013; 8(5): e62969, doi: [10.1371/journal.pone.0062969](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062969), indexed in Pubmed: [23667551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23667551/).
48. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, et al. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension*. 1997; 30(5): 1267–1273, indexed in Pubmed: [9369286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9369286/).
49. Burdge GC, Lillycrop KA, Phillips ES, et al. Folic acid supplementation during the juvenile-pubertal period in rats modifies the phenotype and epigenotype induced by prenatal nutrition. *J Nutr*. 2009; 139(6): 1054–1060, doi: [10.3945/jn.109.104653](https://doi.org/10.3945/jn.109.104653), indexed in Pubmed: [19339705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339705/).
50. Togher KL, Togher KL, O'Keeffe MM, et al. Epigenetic regulation of the placental HSD11B2 barrier and its role as a critical regulator of fetal development. *Epigenetics*. 2014; 9(6): 816–822, doi: [10.4161/epi.28703](https://doi.org/10.4161/epi.28703), indexed in Pubmed: [24717516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24717516/).
51. Millis RM. Epigenetics and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011; 13(1): 21–28, doi: [10.1007/s11906-010-0173-8](https://doi.org/10.1007/s11906-010-0173-8), indexed in Pubmed: [21125351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21125351/).
52. Takaya J, Iharada A, Okihana H, et al. A calcium-deficient diet in pregnant, nursing rats induces hypomethylation of specific cytosines in the 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-1 promoter in pup liver. *Nutr Res*. 2013; 33(11): 961–970, doi: [10.1016/j.nutres.2013.07.015](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.07.015), indexed in Pubmed: [24176236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24176236/).
53. Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, et al. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag*. 2005; 1(4): 291–299, indexed in Pubmed: [17315601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17315601/).
54. Bogdarina I, Welham S, King PJ, et al. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ Res*. 2007; 100(4): 520–526, doi: [10.1161/01.RES.0000258855.60637.58](https://doi.org/10.1161/01.RES.0000258855.60637.58), indexed in Pubmed: [17255528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17255528/).
55. Stratton MS, McKinsey TA. Acetyl-lysine erasers and readers in the control of pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Biochem Cell Biol*. 2015; 93(2): 149–157, doi: [10.1139/bcb-2014-0119](https://doi.org/10.1139/bcb-2014-0119), indexed in Pubmed: [25707943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25707943/).
56. Li J, Wang W, Liu C, et al. Critical role of histone acetylation by p300 in human placental 11 $\beta$ -HSD2 expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(7): E1189–E1197, doi: [10.1210/jc.2012-4291](https://doi.org/10.1210/jc.2012-4291), indexed in Pubmed: [23714681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714681/).
57. Thompson LP, Al-Hasan Y. Impact of oxidative stress in fetal programming. *J Pregnancy*. 2012; 582748, doi: [10.1155/2012/582748](https://doi.org/10.1155/2012/582748), indexed in Pubmed: [22848830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22848830/).
58. Krukowski K, Eddy J, Kosik KL, et al. Glucocorticoid dysregulation of natural killer cell function through epigenetic modification. *Brain Behav Immun*. 2011; 25(2): 239–249, doi: [10.1016/j.bbi.2010.07.244](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.07.244), indexed in Pubmed: [20656012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20656012/).
59. Ishimitsu T, Uehara Y, Numabe A, et al. Interferon gamma attenuates hypertensive renal injury in salt-sensitive Dahl rats. *Hypertension*. 1992; 19(6 Pt 2): 804–808, indexed in Pubmed: [1592485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1592485/).
60. Vreugdenhil E, Verissimo CSL, Mariman R, et al. MicroRNA 18 and 124a down-regulate the glucocorticoid receptor: implications for glucocorticoid responsiveness in the brain. *Endocrinology*. 2009; 150(5): 2220–2228, doi: [10.1210/en.2008-1335](https://doi.org/10.1210/en.2008-1335), indexed in Pubmed: [19131573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19131573/).
61. Riestler A, Issler O, Spyroglou A, et al. ACTH-dependent regulation of microRNA as endogenous modulators of glucocorticoid receptor expression in the adrenal gland. *Endocrinology*. 2012; 153(1): 212–222, doi: [10.1210/en.2011-1285](https://doi.org/10.1210/en.2011-1285), indexed in Pubmed: [22128032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22128032/).
62. Lisle SJM, Lewis RM, Petry CJ, et al. Effect of maternal iron restriction during pregnancy on renal morphology in the adult rat offspring. *Br J Nutr*. 2003; 90(1): 33–39, indexed in Pubmed: [12844373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12844373/).