

โรคเรื้อรังในผู้ใหญ่ที่ก่อกำเนิดตั้งแต่เป็นทารกในครรภ์

พิมลรัตน์ ไทยธรรมยานนท์*

ปัจจุบันทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยหรือทารกเกิดก่อนกำหนด มีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้น อันเป็นผลจากการมีวิวัฒนาการทางการแพทย์ในด้านการดูแลรักษาทารกเหล่านี้ด้วยความรู้ และเทคโนโลยีใหม่ ๆ แต่ทารกที่รอดชีวิตก็ยังคงเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในวัยเด็ก เช่น สมองพิการ (cerebral palsy) โรคปอดเรื้อรัง (bronchopulmonary dysplasia) จอตาเสีย (retinopathy of prematurity) พัฒนาการช้าหรือสมาธิสั้น เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่าผลกระทบจากการมีน้ำหนักแรกเกิดน้อย มีผลต่อเรื่องอื่น ๆ ไปจนโตเป็นผู้ใหญ่ ในช่วงระยะเวลา 10 กว่าปีที่ผ่านมา ความสัมพันธ์ระหว่างการมีน้ำหนักแรกเกิดต่ำกว่าปกติหรือน้อย (low birth weight, LBW) กับอุบัติการณ์เกิดโรคเรื้อรังเมื่อเติบโตเป็นผู้ใหญ่ (chronic adult diseases) เป็นเรื่องที่แพทย์สาขาต่าง ๆ ให้ความสนใจมากขึ้น เนื่องจากมีรายงานตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์ถึงความสัมพันธ์นี้เป็นจำนวนมาก ซึ่งส่วนใหญ่ให้ผลสอดคล้องกันว่าผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยเสี่ยงต่อการเป็นโรคเรื้อรัง สูงกว่าผู้ที่มีน้ำหนักแรกเกิดปกติ โรคเรื้อรังที่กล่าวถึงและได้รับการยืนยันจากการศึกษาที่น่าเชื่อถือ ได้ มี 3 โรค⁽¹⁾ คือ

1. โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน (coronary heart disease, CHD)
2. โรคความดันโลหิตสูง (hypertension)
3. โรคเบาหวานประเภท 2 (type 2 diabetes mellitus)

ด้วยเหตุนี้ในประเทศพัฒนาแล้ว จึงมีการรณรงค์ให้ความรู้และแนะนำหญิงตั้งครรภ์ให้ดูแลสุขภาพอย่าง

ถูกต้อง เพื่อป้องกันมิให้คลอดบุตรน้ำหนักน้อย ซึ่งกรมอนามัยกระทรวงสาธารณสุขแห่งประเทศไทย ตระหนักถึงปัญหานี้เช่นกัน รายได้ให้การส่งเสริมและสนับสนุนโครงการต่าง ๆ เกี่ยวกับแม่และเด็กมาอย่างต่อเนื่อง นับตั้งแต่การแนะนำสตรีมีครรภ์ให้ดูแลสุขภาพตนเองให้มีการฝากครรภ์อย่างถูกต้องและรับประทานอาหารที่มีคุณค่า ตลอดจนให้มีการเพิ่มพูนทักษะแก่แพทย์และพยาบาลในด้านการดูแลรักษาสตรีมีครรภ์ การคลอดและการรักษาทารกแรกเกิดอย่างมีประสิทธิภาพ

โรคเรื้อรังในผู้ใหญ่ทั้ง 3 โรคดังกล่าวข้างต้น เป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญอย่างยิ่งที่มีผลต่อชีวิตประชากร เศรษฐกิจและสังคมของประเทศชาติ ผู้เขียนจึงได้รวบรวมและเรียบเรียงผลการศึกษาดังกล่าวไว้ ในวารสารการแพทย์ที่น่าเชื่อถือไว้ในบทความนี้ เพื่อเป็นข้อมูลให้ผู้สนใจและแพทย์ที่เกี่ยวข้องทราบและเข้าใจถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงนี้ต่อโรคดังกล่าว จะได้ใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาและวิจัยในผู้ป่วยเหล่านี้ให้ได้ผลดีและกว้างขวางยิ่งขึ้น

Fetal origin of adult disease hypothesis

ในปีค.ศ.1995 Barker DIP⁽²⁾ ตั้งสมมุติฐานการเกิดโรคในผู้ใหญ่ที่ก่อเกิดมาตั้งแต่เป็นทารกในครรภ์ โดยให้ชื่อว่า Fetal origin of adult disease hypothesis หรือ Barker's hypothesis ซึ่งกล่าวว่าการเจริญเติบโตของทารกน้ำหนักน้อยที่ถูกจำกัดตั้งแต่อยู่ในครรภ์ที่มีสาเหตุจากการขาดสารอาหาร จะมีผลกระทบต่อการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาและโครงสร้างร่างกายของทารก

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อันเป็นปัจจัยก่อให้เกิดโรคต่าง ๆ เมื่อมีอายุมากขึ้นในภายหลัง ผลกระทบเหล่านี้เกิดจากการปรับตัวของทารกในครรภ์เพื่อให้อยู่รอดจนคลอดออกจากครรภ์มารดา โดยร่างกายทารกในครรภ์จะสร้างพลังงานทดแทนการสูญเสียและการขาดสารอาหาร ด้วยการใช้น้ำสารอาหารที่สะสมอยู่ในร่างกาย (catabolism) มีผลทำให้เซลล์ในร่างกายเติบโตช้าลง เมตาบอลิซึมในร่างกายลดลงและโลหิตที่ไปเลี้ยงอวัยวะที่มีความสำคัญน้อยกว่าถูกผันไปเลี้ยงอวัยวะที่มีความสำคัญต่อการดำรงชีวิตมากกว่าคือ สมอง หัวใจ และต่อมหมวกไต อวัยวะอื่น ๆ ที่มีความสำคัญรองลงมา เช่น ไต ตับ ตับอ่อน ฯลฯ ก็จะได้รับผลกระทบจากการมีเลือดไปเลี้ยงลดลง ต่อมา Hales และ Barker⁽³⁾ ได้ตั้งสมมุติฐาน Thrifty phenotype hypothesis ที่อธิบายว่า ผลจากการขาดสารอาหารในระยะเริ่มแรกของชีวิตทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมของกลูโคสและอินซูลิน ซึ่งร่างกายอาจตอบสนองด้วยการแสดงอาการคือต่ออินซูลิน อันเป็นการลดการใช้กลูโคสและลดการเจริญเติบโตของร่างกาย เพื่อประหยัดกลูโคสและสารอาหารไว้สำหรับการเจริญเติบโตของสมอง สำหรับเซลล์ตับอ่อนที่กำลังเติบโตก็จะได้รับผลกระทบจนไม่เจริญเท่าที่ควร ผลทำให้สร้างอินซูลิน และ Insulin like growth factor (IGF) น้อยลง ซึ่งผลกระทบเหล่านี้อาจเป็นไปอย่างถาวรจนโตเป็นผู้ใหญ่และทำให้เกิดโรคเบาหวานได้

สมมุติฐานทั้ง 2 นี้ สามารถอธิบายสาเหตุการเกิดโรคทั้ง 3 ชนิดในผู้ใหญ่ได้ว่าเริ่มตั้งแต่เป็นทารกในครรภ์มารดา

1. โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน (Coronary Heart Disease, CHD)

มีรายงานพบความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักแรกเกิดกับอัตราการตายของโรค CHD มากมายในวารสารการแพทย์ เช่น รายงานแรก ๆ ฉบับหนึ่งจากประเทศอังกฤษที่ติดตามผู้หญิง 15,726 คนที่เกิดในช่วงระหว่างปี ค.ศ. 1911 ถึง 1930 พบว่าผู้ที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยเสียชีวิตจากโรค CHD มากเป็น 2 เท่าของผู้ที่มีน้ำหนักแรกเกิด

มากกว่า⁽⁴⁾ ผลการศึกษาจากประเทศอินเดียในชายหญิง 517 คน⁽⁵⁾ ที่มีอายุ 45 ปีขึ้นไป พบว่าผู้ที่มีน้ำหนักแรกเกิด ≤ 2500 กรัมเป็นโรค CHD สูงถึงร้อยละ 11 ขณะที่ผู้ที่มีน้ำหนักแรกเกิด ≥ 3100 กรัม และอุบัติการณ์ยิ่งสูงมากขึ้น ถ้าในระหว่างที่แม่ตั้งครรภ์มีน้ำหนักตัวต่ำกว่า 45 กก. แสดงว่าสภาวะทุโภชนาตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดาทำให้เสี่ยงต่อการเป็นโรค CHD เมื่อโตเป็นผู้ใหญ่ รายงานการศึกษาระยะยาวจากประเทศสหรัฐอเมริกาในพยาบาลจำนวน 70,297 คน ก็สนับสนุนรายงานข้างต้น กล่าวคือ พยาบาลที่เกิดครบกำหนดแต่น้ำหนักแรกเกิดต่ำกว่า 5 ปอนด์ (< 2268 กรัม) เสี่ยงที่จะเกิดโรค CHD เป็น 1.49 เท่าของผู้ที่มีน้ำหนักแรกเกิด 7 ปอนด์หรือมากกว่า (≥ 3175 กรัม)⁽⁶⁾

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรค CHD ในผู้ใหญ่มีเพียงเกิดจากการมีขนาดและน้ำหนักแรกเกิดน้อยเท่านั้น Eriksson และคณะ⁽⁷⁾ ยังพบว่าอัตราการเติบโตในวัยเด็กก็มีผลกระทบและเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้ด้วย พวกเขารายงานว่าผู้ใหญ่ชาวฟินแลนด์มีโอกาสเสี่ยงที่จะเสียชีวิตจากโรค CHD เพิ่มขึ้นร้อยละ 14 ต่อทุกหน่วย ponderal index เมื่อแรกเกิด [น้ำหนักแรกเกิด/ความยาวลำตัว³ (กก/เมตร³)] ที่น้อยลงและเพิ่มขึ้นร้อยละ 22 ต่อทุกหน่วยวัดมวลสารของร่างกาย (BMI) [น้ำหนักตัว/ความสูง² (กก/เมตร²)] ที่สูงขึ้นขณะมีอายุ 11 ปีหรือหมายความว่าคนยิ่งผอมเมื่อแรกเกิด หรือยิ่งอ้วนเมื่ออายุ 11 ปี จะยิ่งเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรค CHD เมื่อเป็นผู้ใหญ่นอกจากนี้ยังพบว่าคนที่น้ำหนักแรกเกิดน้อยยิ่งเสี่ยงต่อการเป็นโรค CHD มากขึ้น ถ้ามีน้ำหนักเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงอายุ 3 – 11 ปี การศึกษาในผู้ชายชาวสวีเดน โดย Leon และคณะ⁽⁸⁾ ก็สนับสนุนรายงานดังกล่าว พวกเขาพบว่าน้ำหนักแรกเกิดที่มากขึ้นทุก 1000 กรัม จะเกิดอุบัติการณ์โรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) น้อยลง 0.77 เท่า (95 % CI, 0.67, 0.90) แต่อายุครรภ์ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจขาดเลือด และสถานะทางเศรษฐกิจและสังคมเมื่อแรกเกิดหรือเมื่อเป็นผู้ใหญ่มีผลกระทบน้อยมาก

มีหลายรายงานไม่พบว่าวิถีการดำเนินชีวิต เช่น การสูบบุหรี่ ดื่มเหล้า การออกกำลังกายมีผลกระทบต่อความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรค CHD กับการมีน้ำหนักตัวน้อยเมื่อแรกเกิด

2. โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension)

ผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักแรกเกิดยิ่งน้อย จะยิ่งเสี่ยงต่อการเป็นโรคความดันโลหิตสูงเช่นกัน ดังรายงานในวารสารการแพทย์ต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่เป็ทารกน้ำหนักตัวต่ำกว่าอายุครรภ์ (small for gestational age, SGA) และมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในอัตราเร็วในวัยเด็กก็ยิ่งเสี่ยงต่อการเป็นโรคความดันโลหิตสูง เชื่อว่าการที่คนกลุ่มนี้เป็นโรคความดันโลหิตสูงน่าจะเกิดจากการที่รกทำงานไม่เพียงพอ ขณะอยู่ในครรภ์มากกว่าการที่มารดาขาดอาหาร ทิศทางการไหลเวียนโลหิตของทารกต้องเปลี่ยนแปลงทำให้ปริมาณโลหิตไปยังตับ อวัยวะในช่องท้องและไตลดลง เพื่อลดไปเลี้ยงสมอง หัวใจ และต่อมหมวกไตดังกล่าวข้างต้น อวัยวะที่มีปริมาณโลหิตลดลงเหล่านี้ก็ไม่เติบโตเท่าที่ควร Hinchliffe และคณะ⁽⁹⁾ แสดงให้เห็นว่าไตของทารก SGA มีขนาดและจำนวน nephron น้อยกว่าค่าเฉลี่ยในทารกน้ำหนักตัวสมอายุครรภ์ (appropriate for gestational age, AGA)⁽⁹⁾ Silver และคณะ⁽¹⁰⁾ รายงานว่าทารก SGA มีขนาดไตเล็กกว่าไตของทารก AGA ถึงร้อยละ 31 และคนที่มีความดันโลหิตสูงมีจำนวน glomeruli ในไตแต่ละข้างน้อยกว่าคนที่มีความดันปกติ ซึ่งจำนวน glomeruli ไม่มีความสัมพันธ์กับอายุของคนไข้ Leon และคณะ⁽¹¹⁾ แสดงให้เห็นว่าความดันโลหิตสูงมีความสัมพันธ์กับการเป็นทารก SGA มากกว่าการเป็นทารกเกิดก่อนกำหนด AGA ที่มีน้ำหนักแรกเกิดเท่ากัน

จากการศึกษาของ Mogren และคณะ⁽¹²⁾ ในผู้ใหญ่วัยกลางคน (อายุ 30 - 36 ปี) พบว่า ผู้หญิงที่มีน้ำหนักแรกเกิด < 2500 กรัม (LBW) มีค่าเฉลี่ยความดันโลหิต systolic (SBP) และ triglyceride ในเลือดสูงกว่าผู้ที่มีน้ำหนักแรกเกิด \geq 2500 กรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความสัมพันธ์นี้ในผู้ชาย และถ้าตัด

ปัจจัยเสี่ยงอย่างอื่นที่ทำให้เกิดโรคความดันโลหิตสูงออก เช่น ประวัติครอบครัวเป็นโรคสมองหรือหัวใจขาดเลือดก่อนอายุ 60 ปี ก็ยังปรากฏว่าสัดส่วนผู้ที่เป็นทารก LBW และไม่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคเหล่านี้มีความดันโลหิต systolic (SBP) \geq 160 มม.ปรอท หรือความดันโลหิต diastolic (DBP) \geq 95 มม.ปรอทสูงกว่ากลุ่มผู้ที่มีน้ำหนักแรกเกิด \geq 2500 กรัม Lawler และคณะ⁽¹³⁾ ทำ meta-analysis การศึกษาจำนวน 57 รายงานจากที่ต่าง ๆ สรุปได้ว่าผู้ที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยไม่ว่าหญิงหรือชายเสี่ยงต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูงเท่า ๆ กัน

Huxley และคณะ⁽¹⁴⁾ สรุปผลการศึกษาจากอีก 45 รายงานว่าอัตราการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวในวัยเด็กมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับความดันโลหิตที่สูงขึ้น และความดันโลหิตเพิ่มขึ้นมากที่สุดในกลุ่มที่เป็นทารก LBW

นอกจากนี้ Singhal และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างการที่เป็นทารก SGA กับความผิดปกติในการทำงานของเยื่อหุ้มผนังหลอดเลือดแดง พวกเขาเปรียบเทียบอัตราการขยายตัวของหลอดเลือดแดงที่แขน (brachial artery) ขณะปล่อยให้เลือดไหลผ่าน (flow-mediated endothelial dependent vasodilatation, FMD) ในเด็กวัยรุ่นอายุ 13 - 16 ปี จำนวน 216 คน และพบว่าผู้ที่เป็นทารกเกิดก่อนกำหนด SGA มี FMD ต่ำกว่าผู้ที่เป็นทารกเกิดก่อนกำหนด AGA หรือผู้เป็นทารกครบกำหนด AGA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าหลอดเลือดแดงของเด็กวัยรุ่นที่เป็นทารก SGA ขยายตัวได้น้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ นอกจากนี้ยังพบว่าค่าเฉลี่ยความดันโลหิตของผู้ที่เป็นทารกก่อนกำหนดที่ได้รับการเลี้ยงด้วยนมแม่มีค่าต่ำกว่าผู้ที่เลี้ยงด้วยนมผสมชนิดสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนด (preterm formula) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากเหตุผลที่ว่า FMD ลดลงเป็นอาการแสดงเริ่มแรกของภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) และการทำงานของเยื่อ brachial artery คล้ายคลึงกับของหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery) จึงน่าจะสรุปได้ว่าผู้ที่เป็นทารกเกิดก่อนกำหนด SGA เสี่ยงต่อการเป็นโรคความดันโลหิตสูงและหลอดเลือดหัวใจตีบมากกว่าผู้ที่เป็นทารก

ก่อนกำเนิด AGA หรือทารกครบกำหนดน้ำหนักปกติ และวัยรุ่นที่ได้รับการเลี้ยงดูด้วยนมแม่มีความดันโลหิตต่ำกว่าผู้ที่ได้รับนมผสม

3. โรคเบาหวานประเภท 2 (Type 2 diabetes mellitus)

ในภาวะปกติทารกในครรภ์จำเป็นต้องมีอินซูลินเพื่อช่วยให้ร่างกายเติบโต และต้องปรับตัวเมื่อขาดสารอาหาร ซึ่งอาจรบกวนการสร้างหรือการทำงานของอินซูลินจนก่อให้เกิดโรคเบาหวานประเภท 2 ได้ในอนาคต ดังรายงานการศึกษาต่าง ๆ ที่ยืนยันว่าโรคเบาหวานประเภท 2 มีความสัมพันธ์กับการมีน้ำหนักแรกเกิดน้อย (LBW) ตัวอย่างเช่น Hales และคณะ⁽¹⁶⁾ ศึกษาในผู้ชายอายุระหว่าง 59 – 70 ปี จำนวน 370 คน พบว่าผู้ที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อย (< 2500 กรัม) มีอุบัติการณ์เป็นโรค Type 2 DM หรือมี glucose tolerance ผิดปกติสูงเป็น 3 เท่าของผู้ที่มีน้ำหนักแรกเกิดมากกว่า ซึ่งได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาของ McCance และคณะ⁽¹⁷⁾ ที่ศึกษาในผู้ใหญ่ทั้งเพศชายและหญิงพบว่าผู้ที่มีน้ำหนักแรกเกิดต่ำกว่า 2500 กรัมเป็นโรคเบาหวานประเภท 2 มากเป็น 3.8 เท่าของผู้ที่มีน้ำหนักแรกเกิด ≥ 4500 กรัม แม้แต่การศึกษาในคู่แฝดที่มีน้ำหนักแรกเกิดต่างกันก็ยิ่งปรากฏว่าแฝดที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าจะมี glucose tolerance test ผิดปกติมากกว่าคู่แฝดที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน นอกจากนี้ Fall และคณะ⁽¹⁸⁾ ยังพบว่าชาวอินเดียที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยเป็นโรคเบาหวานประเภท 2 แสดงลักษณะทั้งต่ออินซูลินและขาดอินซูลินด้วย กลไกที่ก่อให้เกิดทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยเป็นโรคนี้สามารถอธิบายได้ตาม Thrifty phenotype hypothesis ดังกล่าวข้างต้น

แม้ว่าผลการศึกษาส่วนใหญ่สนับสนุนว่าผู้ที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อย มีโอกาสเสี่ยงสูงในการเป็นโรคเรื้อรังทั้ง 3 ชนิด ดังที่กล่าวมาแล้ว แต่มีบางรายงานที่คัดค้าน เช่น Kyvix และคณะ⁽¹⁹⁾ ไม่พบว่าแฝดที่มี น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่ามีอุบัติการณ์เป็นโรคเบาหวานสูงกว่าคู่แฝดที่มีน้ำหนักแรกเกิดมากกว่า หรือรายงานของ Stanner

และ Yudkin⁽²⁰⁾ ที่ศึกษาผู้ใหญ่ชาวรัสเซียในเมืองเลนินกราดที่เกิดในระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2 ช่วงที่เมืองนี้ถูกปิดล้อมให้ขาดเสบียงอาหาร ซึ่งเป็นกลุ่มขาดอาหารขณะเป็นทารกในครรภ์ เปรียบเทียบกับผู้เกิดในเมืองเดียวกันในช่วงก่อนเมืองถูกปิดล้อม และกับผู้เกิดในเมืองอื่นที่ไม่ถูกปิดล้อมในช่วงก่อนและช่วงหลังเมืองถูกปิดล้อม พวกเขาพบว่าผู้ที่ขาดอาหารขณะอยู่ในครรภ์มารดาทำ glucose tolerance test ระดับอินซูลินในเลือด ความดันโลหิต และระดับไขมันในเลือดไม่แตกต่างกับกลุ่มเปรียบเทียบอีก 2 กลุ่ม

อย่างไรก็ตามมิใช่ว่าทุกคนที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยจะเป็นโรคเรื้อรังทั้ง 3 ชนิดนี้ แต่คนเหล่านี้ก็ควรได้รับการตรวจกรองโรคทั้ง 3 นี้ด้วย และพ่อแม่ควรได้รับการแนะนำให้เลี้ยงดูลูกอย่างถูกวิธี มิให้น้ำหนักขึ้นเร็วเกินไป หรือเลี้ยงจนเป็นเด็กอ้วน การเลี้ยงลูกด้วยนมแม่น่าจะเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งในการป้องกันโรค รวมทั้งการป้องกันตั้งแต่ชีวิตเริ่มกำเนิดในครรภ์มารดา ด้วยการดูแลการตั้งครรภ์ให้สมบูรณ์ มิให้ทารกในครรภ์ขาดสารอาหาร จึงจะมีคุณภาพชีวิตที่ดีในอนาคต

อ้างอิง

1. Sallout B, Walker M. The fetal origin of adult diseases. *J Obstet & Gynecol* 2003 Sep; 23(5): 555-60
2. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995 Jul 15;311(6998):171- 4
3. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992 Jul;35(7): 595-601
4. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993 Dec 11;307(6918):1519-24
5. Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V,

- Barker DJ. Fetal growth and coronary heart disease in South India. *Lancet* 1996 Nov 9; 348(9037):1269-73
6. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC, Hennekens CH. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 1997 Aug 16;315(7105):396-400
7. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999 Feb 13;318(7181):427-31
8. Leon DA, Lithell HO, Vagero D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L, Lithell UB, McKeigue PM. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ* 1999 Jan 23; 318(7178):259-60
9. Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 1992 Apr; 99(4):296-301
10. Silver LE, Decamps PJ, Korst LM, Platt LD, Castro LC. Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2003 May;188(5):1320-5
11. Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vagero D, Lithell UB, McKeigue PM. Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ* 1996 Feb 17;312(7028):401-6
12. Mogren I, Hogberg U, Stegmayr B, Lindahl B, Stenlund H. Fetal exposure, heredity and risk indicators for cardiovascular disease in a Swedish welfare cohort. *Int J Epidemiol* 2001 Aug;30(4):853-62
13. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Is there a sex difference in the association between birth weight and systolic blood pressure in later life? Findings from a meta-regression analysis. *Am J Epidemiol* 2002 Dec 15; 156(12):1100-4
14. 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. *J Hypertens* 2000 Jul;18(7):815-31
15. Singhal A, Kattenhorn M, Cole TJ, Deanfield J, Lucas A. Preterm birth, vascular function, and risk factors for atherosclerosis. *Lancet* 2001 Oct 6;358(9288):1159-60
16. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991 Oct 26;303(6809): 1019-22
17. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype ? *BMJ* 1994 Apr 9; 308(6934):942-5
18. Fall CH, Stein CE, Kumaran K, Cox V, Osmond C, Barker DJ, Hales CN. Size at birth, maternal

- weight, and type 2 diabetes in South India. Diabet Med 1998 Mar;15(3):220-7
19. Kyvik KO, Bache I, Green A, Beck-Nielsen H, Buschard K. No association between birth weight and Type 1 diabetes mellitus—a twin-control study. Diabet Med 2000 Feb; 17(2):158-62
20. Stanner SA, Yudkin JS. Fetal programming and the Leningrad Siege study. Twin Res 2001 Oct;4(5):287-92